

Faculté de médecine et médecine dentaire

## Suivi à long terme des patients transplantés pour des métastases de tumeur neuroendocrine

Cliniques Universitaires Saint Luc

Auteur : Ignacio Pulido Cloquell

Promoteur : Pr. Eliano Bonaccorsi-Riani

Co-promoteur : Pr Ivan Borbath

Lecteur-rices : Pr. François Jamar (Président du Jury)

Dr. Aurore Pire

Dr. Yanick Deswysen

Année académique 2018-2021

Master en Médecine, finalité spécialisée

Résumé .....	3
Abstract .....	5
1. Introduction.....	7
1.1 La maladie neuroendocrine .....	7
1.2 Diagnostic, stadification et gradation .....	9
1.2.1 Histologie .....	11
1.2.2 Imagerie .....	13
1.2.2.1 CT Scan .....	13
1.2.2.2 IRM .....	13
1.2.2.3 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) .....	14
1.2.2.4 PET avec des analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 (68Ga) .....	14
1.2.2.5 Stadification .....	15
1.3 Choix thérapeutiques.....	16
1.3.1 Traitement de la tumeur principale.....	16
1.3.1.1 Résection chirurgicale .....	16
1.3.1.2 Analogues de la somatostatine .....	16
1.3.1.3 Interféron alpha .....	16
1.3.1.4 Chimiothérapie .....	17
1.3.1.5 Thérapie ciblée.....	17
1.3.1.6 Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) .....	17
1.3.2 Traitement des métastases hépatiques.....	18
1.3.2.1 RFA (Radiofrequency Ablation) .....	18
1.3.2.2 TAE and TACE .....	18
1.3.2.3 Radio-embolisation (RE) (ou SIRT : Selective Internal Radiation Therapy) .....	18
1.3.2.4 PRRT .....	18
1.3.2.5 Résection chirurgicale isolée.....	18
1.3.2.6 Staged resections for extensive disease .....	19
1.3.2.7 Chirurgie de cytoréduction .....	19
1.3.2.8 Transplantation hépatique.....	20
2 Matériel et méthodes .....	21
3 Résultats .....	23
3.1 Population.....	23
3.2 Tumeur primitive .....	24
3.3 Maladie hépatique.....	26
3.4 Transplantation.....	27
3.5 Immunosuppression .....	28
3.6 Complications post-transplantation .....	30
3.7 Récidive.....	31
3.8 Traitement des récurrences après la transplantation hépatique.....	32
3.9 Survie après la transplantation hépatique.....	33
4 Discussion .....	35
5 Conclusion .....	37
6 Bibliographie.....	38

## Résumé

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont une pathologie rare mais dont l'incidence est en nette augmentation. À la suite d'une évolution insidieuse, les TNE sont fréquemment diagnostiquées à un stade déjà avancé, avec présence de métastases synchrones, localisées le plus souvent au niveau du foie.

Dans ce cas, le seul traitement curatif qui existe est la résection chirurgicale de la tumeur principale et de la ou des métastases hépatiques. Malheureusement, ceci n'est réalisable que chez un faible pourcentage des patients. C'est pour ces patients que l'option d'une transplantation hépatique est envisageable si des critères d'éligibilité sont respectés.

Nous avons identifié la totalité des patients ayant été transplantés en Belgique pour des métastases de TNE et nous sommes parvenus à récolter les données de 82%-89% de ces patients. Les données récoltées sont très variées. Nous nous sommes intéressés aux caractéristiques des patients, aux caractéristiques de la TNE primaire, aux données concernant la transplantation hépatique dont les complications post-opératoires et les traitements immunosuppresseurs. Nous avons également récolté les données concernant le suivi des patients, particulièrement en termes de mortalité et récurrence tumorale.

La majorité des patients transplantés de notre cohorte était de sexe masculin (77,4%, n=24) et l'âge moyen au moment du diagnostic de la TNE primaire était de 41,7 ans. La transplantation avait lieu en moyenne 5,3 ans plus tard lorsque les patients avaient 47 ans en moyenne. La localisation la plus fréquente de la TNE primaire était le pancréas (58,1%, n=18) suivi de l'intestin grêle (22,6%, n=7).

Au niveau de notre cohorte multicentrique, nous avons une survie globale entre 5 et 10 ans de 60.55%, et 47.18% respectivement ainsi qu'une survie sans récurrence tumorale entre 5 et 10 ans de 38.56% et 28.92%. Seize patients (51,6%) ont présenté des récurrences de TNE après la transplantation hépatique. Les endroits les plus fréquents de récurrence étaient les ganglions lymphatiques (29%, n=9), le foie (16,1%, n=6), les os (16,1%, n=5) et les poumons (12,9%, n=4).

En deuxième lieu, nous avons voulu analyser la situation avec une perspective différente en analysant d'un côté les transplantations réalisées avant l'an 2010 et celles réalisées après. Nous avons pu observer une différence de survie globale à 5 ans entre les deux groupes (70% pour les patients transplantés après 2010 contre 56,25% pour ceux transplantés avant 2010) et également

une différence statistiquement significative ( $p=0.0384$ ) en termes de survie sans récurrence à 5 ans (72,18% pour les patients greffés après 2010 contre 20% pour l'autre groupe). Il est intéressant à noter, qu'après l'année 2010, aucune récurrence tumorale n'est venue se loger dans le greffon, contrairement à avant 2010 où 37,5% des récurrences étaient hépatiques.

La transplantation hépatique est une option envisageable pour les patients présentant des métastases de TNE non résécables. Il s'agit d'une thérapie avec un grand potentiel curatif si certains critères d'éligibilité sont respectés. En dernier, il est intéressant de se diriger de plus en plus vers la transplantation par donneur vivant en vue d'alléger la liste d'attente pour un foie cadavérique et vu les bons résultats rapportés dans la littérature et dans notre étude.

## Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are a rare condition but with an incidence which is markedly increasing. Following an insidious course, NETs are frequently diagnosed at an already advanced stage, with the presence of synchronous metastases, most often located in the liver.

In this case, the only curative treatment that exists is surgical resection of the main tumor and the liver metastasis. Unfortunately, curative resection of liver metastases is only achievable in a small percentage of patients. It is for these patients that the option of liver transplantation may be considered if eligibility criteria are met.

We aimed to study the population of patients transplanted for NET liver metastasis in Belgium over time. To do that we tried to collect data from all liver transplantation centers in Belgium. We identified all the patients who had been transplanted in Belgium for NET metastases and the data from 82% to 89% of all transplanted patients was collected. The collected data was very diverse. We were interested in the characteristics of the patients, the characteristics of the primary NET, the data concerning liver transplantation including postoperative complications and immunosuppressive treatments. We also collected data on patient follow-up, particularly in terms of mortality and tumor recurrence.

Most transplant patients in our cohort were male (77.4%, n = 24) and the mean age at diagnosis of primary NET was 41.7 years. Transplantation took place an average of 5.3 years later when the patients were on average 47 years old. The most common location of primary NETs was the pancreas (58.1%, n = 18) followed by the small intestine (22.6%, n = 7).

In our multicenter cohort, the post liver transplantation overall survival at 5 and 10 years were 60.55%, and 47.18% respectively, and the disease-free survival at 5 and 10 years were 38.56% and 28.92%. Sixteen patients (51.6%) manifested recurrent NETs after liver transplantation. The most frequent sites of recurrence were lymph nodes (29%, n = 9), liver (16.1%, n = 6), bones (16.1%, n = 5) and lungs (12, 9%, n = 4).

Secondly, we divided the patient population in two groups; those transplanted before 2010 and after that, to analyze if the patient survival has improved over time. We were able to observe a difference in overall survival at 5 years between the two groups (70% for patients transplanted after 2010 against 56.25% for those transplanted before 2010) and also a statistically significant difference (p = 0.0384) in terms of 5-year recurrence-free survival (72.18% for patients transplanted

after 2010 against 20% for the other group). It is interesting to note that after 2010, no tumor recurrence was lodged in the hepatic graft, unlike before 2010 when 37.5% of recurrences were hepatic.

Liver transplantation is a possible option for patients with unresectable NET metastases. This is a therapy with great curative potential if certain eligibility criteria are met. Finally, it is interesting to highlight the importance of using the living donor liver transplantation as an option to reduce the waiting list for a cadaveric liver and given the good results reported in the literature and in our study.

## **1. Introduction**

### **1.1 La maladie neuroendocrine**

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des néoplasies rares et hétérogènes. Cependant, l'incidence mondiale de ces tumeurs est en évolution et a plus que doublé depuis les dernières décennies. A ce jour, on dénombre en moyenne 5 cas pour 100.000 personnes (1,2,3). L'augmentation de l'incidence est probablement due à une capacité diagnostique plus élevée et plus précoce qu'auparavant (1, 3).

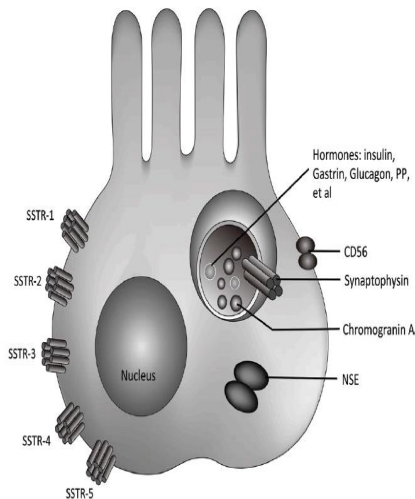
Les tumeurs neuroendocrines résultent de la prolifération des cellules neuroendocrines qui sont des cellules avec une capacité à produire des hormones et des neuropeptides qui ont un rôle dans la physiologie normale de notre organisme (4). Les cellules neuroendocrines proviendraient elles-mêmes de cellules souches multipotentes et non de cellules de la crête neurale comme supposé anciennement (5,6).

Les TNE proviennent le plus souvent des cellules neuroendocrines du système gastrointestinal et du pancréas mais elles peuvent également provenir des poumons, des ovaires, de la thyroïde, du foie ou de la vésicule biliaire (2,7-9).

Les TNE sont de deux types : fonctionnelles et non fonctionnelles. Elles sont appelées fonctionnelles lorsqu'elles sécrètent des hormones telle que l'insuline, le glucagon, la somatostatine, l'histamine ou le VIP (vasoactive intestinal peptide) (figure 1). Le mode de présentation en cas de tumeur sécrétante est variable en fonction de l'hormone qu'elle relargue dans la circulation. Par exemple, en cas d'insulinome, les symptômes sont ceux d'un excès d'insuline, donc des hypoglycémies survenant lors du jeûne ou de l'exercice et en cas de gastrinome, l'excès de gastrine provoque des ulcères duodénaux réfractaires au traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Dans certains cas, les TNE peuvent se déclarer par un syndrome carcinoïde qui résulte de l'excrétion de sérotonine par la tumeur et provoque comme symptômes de la diarrhée, des sudations, du flushing et des bronchospasmes (7,8). Ce syndrome peut aboutir à des troubles cardiaques (4).

En général, les patients atteints de TNE fonctionnelles développent des symptômes lorsque la maladie est déjà métastasée ailleurs, notamment dans le foie (10).



**Figure 1 :** : Caractéristiques de la cellule neuroendocrine.  
CD56 : neurall cell adhesion molecules ; NSE : neuron specific enolase ;  
PP : polypeptide pancréatique ; SSTR : récepteurs de la somatostatine.  
Adapté de Sakuma Y et al. JOP. J Pancreas 2018 (11)

Pour les patients présentant des TNE non fonctionnelles le diagnostic est souvent tardif. Ils peuvent présenter des symptômes dus à un effet de masse tumorale (12) : douleur, obstruction intestinale, ictère, perte de poids. Ils peuvent également présenter des métastases à distance qui sont généralement hépatiques et lymphatiques. (8,13). Enfin, leur diagnostic est souvent fait de manière fortuite lors d'un examen d'imagerie médicale ou lors d'une exploration endoscopique ou chirurgicale (14,15).

La plupart de TNE se présentent comme une identité isolée mais ils peuvent faire partie de syndromes familiales telle que MEN1, syndrome de von Hippel-Lindau ou neurofibromatose de type 1 (4).

Entre 40 et 95% des TNE diagnostiquées montrent des métastases synchrones (16). Les ganglions lymphatiques et le foie étant les organes les plus atteints. La plupart de métastases hépatiques neuroendocrines proviennent de l'intestin grêle, du pancréas et du côlon (16). La présence de métastases hépatiques constitue le facteur pronostique péjoratif le plus important en ce qui concerne la survie, c'est la première cause de décès en cas de TNE, indépendamment de la localisation primaire de la tumeur. Des études montrent une survie à 5 ans qui passe de 13-54% chez les patients métastatiques à 75–99% chez les patients sans métastases hépatiques (17,18).

## 1.2 Diagnostic, stadification et gradation

Le diagnostic de TNE va dépendre de sa présentation clinique. S'il existe une suspicion de TNE, une recherche de marqueur biologiques et urinaires peut nous aider à aiguiller notre diagnostic. La sensibilité et spécificité des marqueurs est variable et dépend en outre des valeurs de référence (19,20).

Comme déjà mentionné les TNE sont fonctionnelles ou non fonctionnelles (ci-dessus) et parmi les TNE fonctionnelles, coexistent plusieurs types de tumeurs nommées en fonction de l'hormone ou peptide qu'elles sécrètent. Les marqueurs à rechercher peuvent être de deux sortes : soit spécifiques à un type particulier de tumeur, soit des marqueurs généraux et communs à tous les TNE (8). Parmi les marqueurs spécifiques au type de TNE on peut citer l'insuline, le glucagon, le VIP, la gastrine et la somatostatine entre autres (8).

Un des marqueurs spécifiques le plus recherché en clinique est l'acide 5-hydroxyindolacétique (5HIAA), produit final du métabolisme de la sérotonine, sur des urines de 24h et est probablement le meilleur marqueur à doser avec une sensibilité et spécificité de 90 % en cas de syndrome carcinoïde (21). Ce marqueur étant surtout d'utilité chez des patients ayant une TNE primaire provenant de l'intestin grêle, de l'appendice ou du côlon ascendant car ceux-ci produisent les plus hauts taux de sérotonine (22).

Le marqueur non spécifique et général à tous les TNE et également le plus connu et le plus utilisé est la Chromogranine A plasmatique (19,20,22).

La chromogranine est une protéine qui est stockée et sécrétée avec les autres hormones et peptides dans les cellules neuroendocrines (24). La chromogranine peut être de type A, B ou C, la première étant la plus sensible en tant qu'indicateur de TNE (25).

La mesure de chromogranine A (CgA) est recommandée lors du diagnostic de TNE mais aussi lors du suivi afin d'évaluer la progression de la maladie, la réponse au traitement et dépister les récidives. La CgA pourrait également être un facteur pronostique de la survie globale et de la survie sans maladie (23,26). Cependant, même si son dosage semble idéal, il est important de préciser que la CgA est une protéine avec un taux qui varie dans le temps, qui peut augmenter après les repas et qui peut être élevé dans beaucoup de situations. Les maladies intestinales chroniques inflammatoires et la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons font partie des multiples causes d'élévation de la CgA (23). Les autres causes sont présentées dans l'image 2 ci-dessous (23). La CgA est donc un marqueur sensible mais non spécifique des TNE.

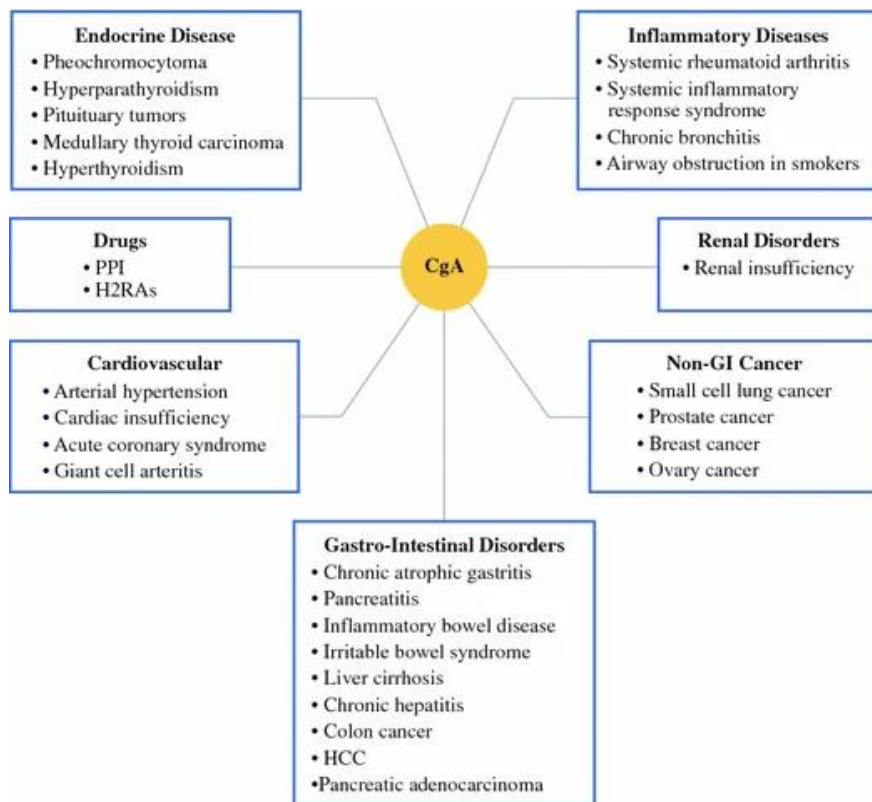


Figure 2 : Différentes causes d'élévation de chromogranine. Adapté de Modlin IM et al. Ann Surg Oncol 2010 (23)

D'autres marqueurs non spécifiques peuvent être dosés mais ils sont moins utilisés en pratique en raison de leur sensibilité moindre (27). Parmi ces marqueurs, on retrouve l'énolase neurospécifique (NSE), le peptide libérant la progastrine (proGRP) ou le polypeptide pancréatique (PP) (28).

### 1.2.1 Histologie

L'analyse anatomopathologique et immunochimique de la tumeur est un examen clé pour diagnostiquer une TNE et est nécessaire pour évaluer l'index ki67 (29).

Si avec une coloration conventionnelle hématoxyline/éosine, la nature neuroendocrine de la tumeur est suspectée, il faut réaliser une coloration immunohistochimique à la chromogranine A et à la synaptophysine pour confirmer le diagnostic (30). Il est à noter qu'en cas de TNE peu différenciée la coloration à la chromogranine A peut être négative (30).

Une fois que la nature neuroendocrine de la tumeur a été confirmée, il faut établir l'index de prolifération de la tumeur à l'aide d'une coloration au ki67 ou d'un comptage mitotique. Le ki67 est une protéine nucléaire associée à la prolifération cellulaire, présente dans tous les stades de la division cellulaire. Son index est un pourcentage qui est calculé en fonction du nombre de noyaux marqués par l'anticorps monoclonal MIB-1 se liant à la protéine ki67, sur un compte total recommandé de 500 à 1000 cellules. Cet index est utilisé comme marqueur de prolifération pour différents cancers et tumeurs, dont les TNE (31). L'index ki67 est plus fiable et reproductible que le compte mitotique et par conséquent c'est celui qui doit être obligatoirement utilisé (32,33).

La ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), en 2009, a établi une classification des TNE, en trois grades en fonction de la prolifération cellulaire. Les TNE pouvaient être de grade 1, si l'index Ki67 était inférieur ou égal à 2%, de grade 2 si le Ki67 était situé entre 3 et 20 et de grade 3, si le Ki67 était supérieur à 20 (34). Ensuite, en 2010, la OMS (WHO en anglais) a repris cette classification en rajoutant une séparation des TNE en fonction de la différenciation tumorale. Les TNE bien différenciées étaient comprises dans les grades 1 et 2 tandis que les tumeurs faiblement différenciées, ou carcinomes neuroendocrines, étaient de grade 3 (35).

**Tableau 1 : Classification ENETS/WHO 2010**

	Bien différencié (TNE)		Faiblement différencié (NEC)
Grade de la tumeur	1	2	3
Ki-67 index (%)	$\leq 2$	3-20	$>20$
Comptage mitotique par 10 champs à fort grossissement	$<2$	2-20	$>20$

TNE : Tumeur neuroendocrine; NEC = carcinome neuroendocrine

En 2017, la OMS a réalisé quelques changements dans la classification des TNE pancréatiques avec l'introduction des TNE bien différenciées de grade 3 (Ki67 supérieur à 20%) et le changement du cut-off du ki67 pour le grade 1 qui passe d'inférieur ou égal à 2%, en 2010, à inférieur à 3%, en 2017 (tableau 3) (36,37).

**Tableau 2 : Classification ENETS/WHO 2017**

	Bien différenciée (TNE)			Faiblement différencié (NEC)
	1	2	3	3
Grade de la tumeur				
Ki-67 index (%)	<=2	3-20	>20	>20
Comptage mitotique par 10 champs à fort grossissement	<2	2-20	>20	>20

NET = TNE ; NEC = carcinome neuroendocrine

## 1.2.2 Imagerie

L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic, la stadification et la prise en charge des TNE. Le choix du type d'imagerie dépend de la localisation de la TNE primaire et des lésions métastatiques. En général, le CT Scan est l'examen le plus fréquemment utilisé. L'IRM est également souvent utilisé et plus particulièrement pour la détection de métastases hépatiques. De plus, l'imagerie nucléaire est devenue indispensable pour le diagnostic, l'évaluation de l'extension de la maladie et le suivi des TNE a également des implications dans le traitement (38).

### 1.2.2.1 CT Scan

Le CT scan est une technique non invasive et facilement disponible. Le CT scan avec injection de produit de contraste est recommandé pour l'évaluation de tous les patients avec TNE (25).

La réalisation d'un scanner injecté est essentielle car la plupart des métastases hépatiques des TNE pancréatiques apparaissent hyperdenses en phase artérielle, contrairement aux métastases des adénocarcinomes gastroentéropancréatiques qui sont généralement hypodenses (40) et il est indispensable de différencier les métastases hépatiques des TNE de celles des adénocarcinomes vu la grande différence dans leur prise en charge (40,41).

Le scanner permet également d'établir un diagnostic différentiel grâce aux images d'acquisition dynamique. Ainsi, les adénocarcinomes ductulaires pancréatiques montrent surtout un « plateau » alors que la majorité de TNE pancréatiques montrent un « washout ». (40).

### 1.2.2.2 IRM

L'IRM est souvent utilisée pour mieux définir des lésions de petite taille ou pour confirmer des lésions suspectes non identifiées par le CT scan (42).

De plus, l'IRM est l'examen le plus sensible pour évaluer les métastases hépatiques des TNE (43,44). Les métastases de TNE sont généralement multiples, hypervasculaires et mieux visualisées en phase artérielle (45).

### 1.2.2.3 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)

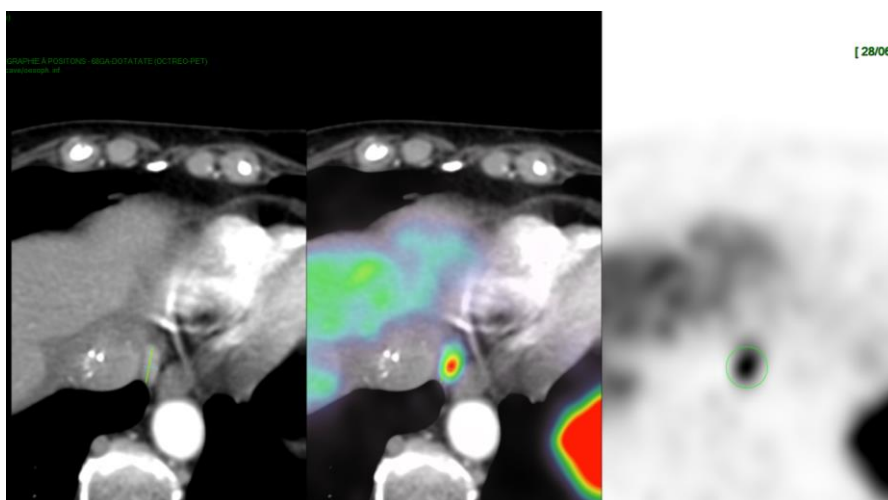
La plupart des TNE expriment en grande quantité le récepteur de la somatostatine, principalement des récepteurs de type 2 et 5 (46,47). La SRS utilise des analogues à la somatostatine qui se lient à ces récepteurs pour l'identification, la classification et pour le suivi des TNE. (33). Néanmoins, la sensibilité est moindre dans les TNE peu différenciées (46). La SRS est utile pour identifier des métastases à distance de la tumeur primaire (46).

Le In111 DTPA-octreotide a une grande affinité pour les récepteurs de la somatostatine de type 2 (46). Il ne produit pas d'images de haute résolution et ne peut pas, de manière fiable, détecter des lésions inférieures à 1 cm (48,49).

### 1.2.2.4 PET avec des analogues de la somatostatine marqués au Gallium-68 (68Ga)

Le PET aux analogues de la somatostatine marqués au 68Ga permet de détecter les TNE avec une sensibilité de 93% (50). La spécificité n'étant pas absolue, l'examen peut se révéler faussement positif en cas d'inflammation (51), il faut donc interpréter les résultats avec prudence. Les analogues marqués au 68Ga utilisés en pratique clinique sont le 68Ga-DOTATATE, 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATOC (45). Tous ces analogues se lient au récepteur de la somatostatine de type 2 mais leur affinité pour les autres types de récepteurs est différente d'un analogue à l'autre (52).

En plus de sa capacité à détecter les TNE, cette technique d'imagerie est utile pour sélectionner les candidats à la chirurgie en détectant les métastases (51) et les tumeurs additionnelles. Cet examen peut ensuite être utilisé dans le suivi postopératoire afin de dépister les récives tumorales (51). Concernant le FDG-PET, celui-ci est peu utilisé puisque les TNE ont une faible activité métabolique (46).



**Figure 3** : PET DOTATATE de la patiente n° 26, 12 mois après la transplantation n° 2282 réalisée aux CUSL en 2017, et ayant récidivé au niveau osseux et au niveau des ganglions lymphatiques péri-hilaires. Sur l'image obtenue on observe en rouge la captation de Gallium 68 par un nœud lymphatique péri-hilaire.

### 1.2.2.5 Stadification

Les TNE peuvent être séparées en deux systèmes de classifications TNM (tumor-node-metastasis) différents. Le premier a été proposé par la ENETS en 2006 (53) et 2007(54) et le deuxième par la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en 2010 (55). La classification proposée par la AJCC est légèrement différente que celle proposée par la ENETS, particulièrement pour les TNE de l'appendice et du pancréas (tableau 4)(tableau 5)(56). Il est possible d'utiliser l'une ou l'autre classification mais vu les différences, il est impératif de préciser laquelle des deux est utilisée.

**Tableau 3 : Définitions TNM pour TNE du pancréas (56).**

T/N/M	ENETS	AJCC
T1	Tumor limited to the pancreas, <2 cm in greatest diameter.	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm in greatest diameter.
T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm in greatest diameter.	Tumor limited to the pancreas, >2 cm in greatest diameter.
T3	Tumor limited to the pancreas, >4 cm in greatest diameter, or invading duodenum or common bile duct.	Tumor extends beyond the pancreas, but not involving the celiac axis or superior mesenteric artery.
T4	Tumor invades adjacent structures (stomach, spleen, colon or the wall of large vessels including coeliac axis or superior mesenteric artery)	Tumor involves the coeliac axis or superior mesenteric artery (unresectable tumor)
N0	No regional LN metastasis	No regional LN metastasis
N1	Regional LN metastasis	Regional LN metastasis
M0	No distant metastasis	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	Distant metastasis

T=tumeur, N and LN =nœud lymphatiques, M=métastases

**Tableau 4 : Stade de la tumeur TNM pour TNE du pancréas (56).**

Stage	ENETS	AJCC
I	T1 N0 M0	
IA		T1 N0 M0
IB		T2 N0 M0
II		
IIA	T2 N0 M0	T2 N0 M0
IIB	T3 N0 M0	T1-3 N1 M0
III		T4 N0-1 M0
IIIA	T4 N0 M0	
IIIB	Any T N1 M0	
IV	Any T Any N M1	Any T M1

LN = nœuds lymphatiques, T=tumeur, N=nœud lymphatiques, M=métastases

## 1.3 Choix thérapeutiques

### 1.3.1 Traitement de la tumeur principale

#### 1.3.1.1 Résection chirurgicale

La résection chirurgicale reste à ce jour le seul traitement à visé curatif pour les TNE. Cependant, au vu de la présentation souvent tardive de ces tumeurs et à un stade souvent déjà métastasé, cette option thérapeutique n'est accessible que pour un faible pourcentage des patients atteints de TNE (57).

Les patients présentant des TNE métastasées ou non résécables, peuvent bénéficier de différents traitements non chirurgicaux qui seront choisis en fonction des caractéristiques de la tumeur, particulièrement la localisation et le grade (57).

#### 1.3.1.2 Analogues de la somatostatine

La somatostatine est un des principaux inhibiteurs de la sécrétion hormonale chez les humains (58,59). Les analogues de la somatostatine ont été synthétisés en premier lieu afin de contrôler le syndrome hormonal provoqué par les tumeurs fonctionnelles. La somatostatine, ainsi que ses analogues, présentent aussi une action antiproliférative (60,61) et grâce à cet effet, -comme certaines études le démontrent- les analogues peuvent avoir un effet positif sur la survie sans progression de la maladie (62-64)). La somatostatine endogène, n'est pas utilisée en clinique puisque sa demi-vie est extrêmement courte 1-3 min (65) et c'est pour cela que des analogues de la somatostatine possédant une demi-vie plus longue ont été développés. Ils existent sous forme de courte ou longue durée d'action (57). Les trois analogues disponibles sont l'octréotide et le lanréotide -dits de première génération- et le pasireotide -dit de deuxième génération-. Les trois molécules ont une efficacité comparable (66,67).

#### 1.3.1.3 Interféron alpha

L'interféron alpha est une biothérapie approuvée pour le contrôle symptomatique des TNE et pour ses effets antiprolifératifs. Cependant, à cause de ses nombreux effets secondaires : hématotoxicité - anémie, leucocytopenie, lymphocytopenie, thrombocytopenie-, dépression, symptômes grippales, fatigue, peau sèche, hypothyroïdie, et rash (68). L'interféron alpha est une thérapie exclusivement utilisée comme traitement de seconde ligne, particulièrement en cas de résistance aux analogues de la somatostatine. (68)

#### 1.3.1.4 Chimiothérapie

La chimiothérapie administrée aux patients présentant des TNE est une thérapie à visée palliative et est donc surtout utilisée et recommandée pour les TNE de grade 3 ou pour les carcinomes neuroendocrines (57,71). Par ailleurs, certaines études semblent montrer que plus l'index de prolifération est élevé, plus la chimiothérapie est efficace (69).

Habituellement, les molécules utilisées en premier choix sont la cisplatine et l'étoposide (70), mais d'autres agents cytotoxiques comme la streptozocine, le 5-FU, ou la temozolomide sont parfois utilisés (71).

#### 1.3.1.5 Thérapie ciblée

Deux études en phase 3 ont démontré l'efficacité de l'everolimus -un inhibiteur de la voie de signalisation mTOR - (72) et du sunitinib - un inhibiteur de la tyrosine kinase- (73) dans la prise en charge des TNE pancréatiques métastatiques en progression (72,73) et sont actuellement approuvés et recommandés dans ce cas de figure.

#### 1.3.1.6 Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)

La PRRT (ou Peptide Receptor Radionuclide Therapy) est une radiothérapie à base d'analogues de la somatostatine radiomarqués. Les analogues le plus utilisé pour la radiothérapie PRRT en cas de TNE sont 90Yttrium-DOTA-Tyr3-octreotide (90Y-DOTA-TOC), 90Yttrium-DOTA-Tyr3-octreotate (90Y-DOTA-TATE), et 177Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotate (177Lu-DOTA-TATE) (74-77).

Avant de procéder à la PRRT, il est obligatoire d'avoir une captation d'analogues de la somatostatine radiomarqués au niveau de la TNE, visibles à la scintigraphie au 111In-DTPA-octreotide (78) ou au PET utilisant des analogues marqués au Gallium 68 (79).

Il semblerait également qu'une captation forte des analogues de la somatostatine à l'imagerie est un facteur prédictif de rémission en cas de traitement par PRRT (80).

Actuellement, dû à un manque de données et d'études randomisées pour cette thérapie et dû aux probables effets secondaires à long terme de la PRRT, son utilisation n'est réservée que pour deuxième ou troisième ligne du traitement (81).

## **1.3.2 Traitement des métastases hépatiques**

### **1.3.2.1 RFA (Radiofrequency Ablation)**

La RFA est un traitement loco-régional induisant la nécrose tumorale grâce à la chaleur. (82). Cette thérapie peut être administrée par voie ouverte ou par laparoscopie mais également, de manière moins invasive par voie percutanée. (83)

L'indication pour la RFA est la présence de métastase hépatiques non résécables et inférieures à 5 centimètres. La RFA peut être également utilisée avant une chirurgie afin de limiter le volume de foie réséqué. La RFA a également un effet sur le contrôle du syndrome hormonal (83).

### **1.3.2.2 TAE and TACE**

L'embolisation trans-artérielle (TAE) a été développée afin d'induire sélectivement une ischémie et une nécrose de la tumeur via cathéterisation de l'artère hépatique. La chimioembolisation trans-artérielle (TACE) utilise le même principe que la TAE mais délivre en plus des agents cytotoxiques, fréquemment la doxorubicine ou la streptozotocine, qui seront concentrés et retenus par les métastases hépatiques de TNE (84).

### **1.3.2.3 Radio-embolisation (RE) (ou SIRT : Selective Internal Radiation Therapy)**

La radio-embolisation consiste en l'administration percutanée intra-artérielle de particules microscopiques connectées à un radioisotope pour atteindre les métastases hépatiques des TNE et épargner le reste du parenchyme hépatique de la radiation (85,86). Les particules administrées sont les microsphères contenant du Yttrium-90.

Le traitement par RE est indiqué pour les métastases hépatiques non résécables dans des cas bien sélectionnés. Un traitement par RE peut rendre les métastases des TNE -ainsi que les métastases colorectales ou les hépatocarcinomes- éligibles pour la résection complète (87).

### **1.3.2.4 PRRT**

L'efficacité de PRRT en cas de TNE métastatique a été confirmée dans l'étude de phase III NETTER-1 publiée en 2017 (88).

### **1.3.2.5 Résection chirurgicale isolée**

La résection chirurgicale des métastases hépatiques des TNE est la seule approche thérapeutique à visée curative (84). Cependant, une résection hépatique complète (R0) n'est réalisable que chez 10 à 25% des patients puisqu'une grande partie de patients présente des métastases diffuses et bi-

lobaires (89,90). L'indication ne peut pas être posée chez des patients avec des TNE peu différenciées, une maladie extensive et diffuse ou des patients avec des comorbidités car cela rendrait la chirurgie dangereuse (89).

Une des conditions pour pouvoir réaliser une résection complète des métastases hépatiques est d'avoir un volume hépatique résiduel après la résection d'au moins 30%, ceci dans le but d'éviter une insuffisance hépatique (89,90). Si ceci n'est pas le cas, il est possible d'envisager d'autres approches telle que la résection en deux temps.

#### 1.3.2.6 Staged resections for extensive disease

La chirurgie en deux temps, pour des patients présentant des métastases hépatiques bilobaires -ou diffuses- est une technique chirurgicale sûre et efficace pour des patients bien sélectionnés, ne pouvant pas avoir recours à une résection tumorale complète (91).

Cette approche chirurgicale est basée sur la capacité du foie à se régénérer. Elle consiste à faire une résection suivie d'une embolisation ou d'une ligature de la branche portale homolatérale à côté de la résection, permettant au foie de se régénérer durant un certain temps et ensuite faire une résection de l'autre côté. Plusieurs techniques utilisant ce principe ont été développées au fil des dernières années diminuant le temps nécessaire pour régénérer un volume suffisant de foie et augmentant le nombre de patients pouvant en bénéficier (92).

#### 1.3.2.7 Chirurgie de cytoréduction

La chirurgie de cytoréduction est proposée comme une thérapie palliative pour les patients présentant des TNE fonctionnelles avec un syndrome endocrinien incontrôlable ou avec des TNE non fonctionnelles mais symptomatiques à la suite de l'effet de masse tumorale (93). Cette approche chirurgicale a comme but de réduire les symptômes des métastases hépatiques des TNE (94) mais actuellement, sa supériorité par rapport aux autres traitements à visée palliatif n'a pas été démontrée (94).

### 1.3.2.8 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est une thérapie chirurgicale efficace et bien établie pour le traitement de l'hépatocarcinome sur foie cirrhotique (95). Pour les métastases des TNE, beaucoup moins fréquentes que l'hépatocarcinome, plusieurs études ont montré l'efficacité de cette approche, si des critères stricts d'éligibilité sont appliqués (96). Les premiers critères apparus pour cette indication ont été les critères de Milan (97) :

#### **Tableau 5 : Critères de Milan pour la transplantation hépatique**

---

Tumeurs de bas grade (G1/G2)

Tumeur primaire localisée dans un organe drainé par la veine portale

Tumeur primaire réséquée

Moins de 50% du foie atteint

Maladie stable pendant au moins 6 mois avant la transplantation

Patient de moins de 55 ans

---

Une étude a été publiée en 2016 (98), comparant la transplantation à d'autres approches thérapeutiques en cas de métastases hépatiques non résécables, et cela a montré que la transplantation hépatique présentait une supériorité considérable en termes de survie à long terme et de survie sans maladie. Plusieurs études sur des patients ayant subi une transplantation de foie en cas de métastases hépatiques de TNE ont été publiées mais avec des résultats en termes de survie globale et de survie sans maladie très hétérogènes (84).

La présence de métastases hépatiques de TNE est une indication de plus en plus acceptée de transplantation hépatique (99), ce qui augmente la pénurie en termes de greffons disponibles au niveau mondiale. C'est dans cette optique qu'une la transplantation par donneur vivant doit être envisagée dès qu'elle est réalisable (96,99).

Afin d'améliorer la survie et de diminuer les comorbidités post-chirurgicales, beaucoup d'avancements ont été réalisés au fil des années en termes de technique opératoire et en termes d'immunosuppression, avec une introduction progressive des régimes immunosuppresseurs sans corticoïdes (100).

## 2 Matériel et méthodes

Cette étude a été initialement conçue pour étudier la série des patients transplantés du foie pour des métastases hépatiques d'une tumeur neuroendocrine aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Après l'approbation du protocole de l'étude rétrospective par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de l'UCL, nous avons revu la base de données de patients transplantés dans la période du 1<sup>er</sup> janvier 1994 au 31 décembre 2018. Malheureusement, seulement 20 patients ont été repérés. Vu le nombre limité de patients, et en accord avec les superviseurs, nous avons décidé de transformer l'étude en multicentrique. Cette proposition a été présentée à tous les autres cinq centres de transplantation hépatique belges lors d'une réunion ordinaire du BeLIAC (Belgium Liver and Intestine Advisory Committee), qui ont donné leur accord pour la réalisation de l'étude. Par la suite, une proposition de l'extension de l'étude a été soumise et approuvée au comité d'éthique de l'UCL. Ce nouveau protocole de l'étude, y compris la base de données pour la récolte des données, ont été envoyés à chaque centre de transplantation hépatique pour la soumission dans leurs respectifs comités d'éthique. Malheureusement, jusqu'à présent l'étude a été approuvée par le CHU de Liège et l'UZ Gant. L'approbation par le comité d'éthique de l'UZ Leuven et de l'UZ Anvers reste en attente.

Des données récoltées dans la base de données comprennent des données démographiques des patients, les caractéristiques des tumeurs, leur évolution pré-transplantation hépatique y compris le traitement des tumeurs neuroendocrines primaires, les caractéristiques chirurgicales de la transplantation hépatique, ainsi que le type d'immunosuppression, et l'évolution clinique et chirurgicale post-transplantation. Des données concernant l'évolution à long-terme ont été aussi recherchées à fin d'investiguer l'évolution oncologique des patients greffés, notamment les récurrences tumorales, leur traitement et évolution.

Ces données ont été récoltées dans les dossiers papiers des patients quand disponible pour les cas plus anciens, ainsi que dans les logiciels informatiques médicaux. Aux CUSL ce logiciel s'appelle Medical Explorer. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS et les graphiques ont été réalisés avec le logiciel Graph-Prism.

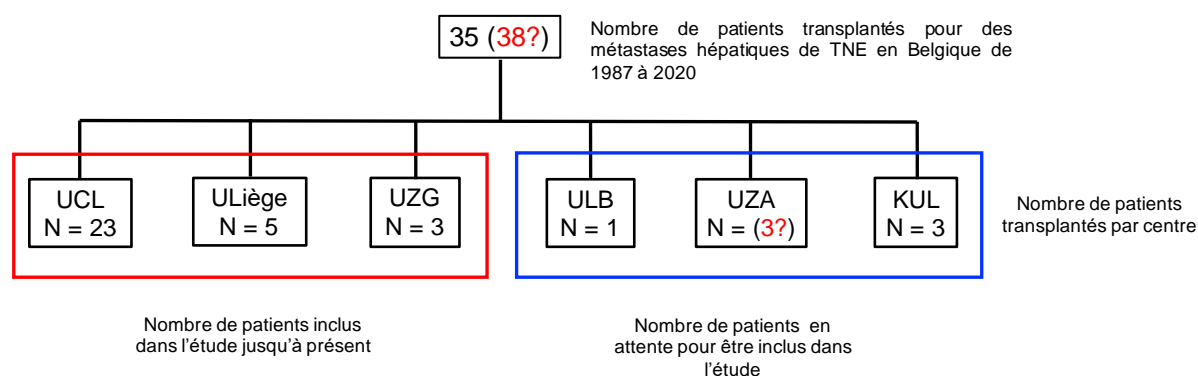
Nous avons pu récolter les données démographiques de la population d'étude telle que le sexe, l'âge au moment de la transplantation, l'âge au moment du diagnostic de TNE, l'âge au moment du diagnostic de métastases, etc. Nous avons également récolté les informations sur les TNE primaires et ses caractéristiques, sur la transplantation en elle-même et sur la période post-transplantations. Pour la période post-transplantations, nous nous sommes intéressés aux complications post-opératoires et à la survie avec et sans récurrence de maladie neuroendocrine.

L'analyse de ces données a deux buts. Le premier but est de montrer au public belge et international l'expérience de la Belgique dans la transplantation hépatique pour cette indication précise. Le deuxième but est d'évaluer les différents facteurs de bon et de mauvais pronostic et d'établir de protocoles plus sûres et efficaces.

### 3 Résultats

#### 3.1 Population

L'analyse de la base de données des patients transplantés hépatiques provenant des 6 centres de transplantation belge dans la période allant du 01/01/1988 au 31/12/2020 a pu identifier trente-sept patients transplantés hépatiques pour des métastases hépatiques d'une TNE. Malheureusement, en raison de l'approbation tardive du comité d'éthique de la Faculté de médecine de l'UCL du deuxième protocole de recherche qui visait à transformer l'étude monocentrique en multicentrique, nous n'avons finalement récolté que les données des 31 patients qui ont été transplantés dans 3 centres : UCL, ULiège et UZGent. Les données des 6 patients manquants seront rajoutées lors de l'approbation du protocole dans chaque centre de transplantation respectif, en vue de la publication de la série belge de patients transplantés pour des métastases de TNE (figure 1).



**Figure 4 :** Organigramme de l'inclusion de patients transplantés hépatiques pour de métastases TNE dans l'étude

Parmi les 31 patients inclus dans cette analyse, la majorité (77,4%) est de sexe masculin. L'âge au moment du diagnostic de la tumeur primaire était en moyenne de 41,7 ans . Le plus âgé avait 58 ans et le plus jeune 19 ans. La transplantation hépatique en cas de métastases au foiea eu lieu en moyenne 5,3 ans plus tard, par conséquent, l'âge moyen au moment de la greffe était de 47 ans (24-69).

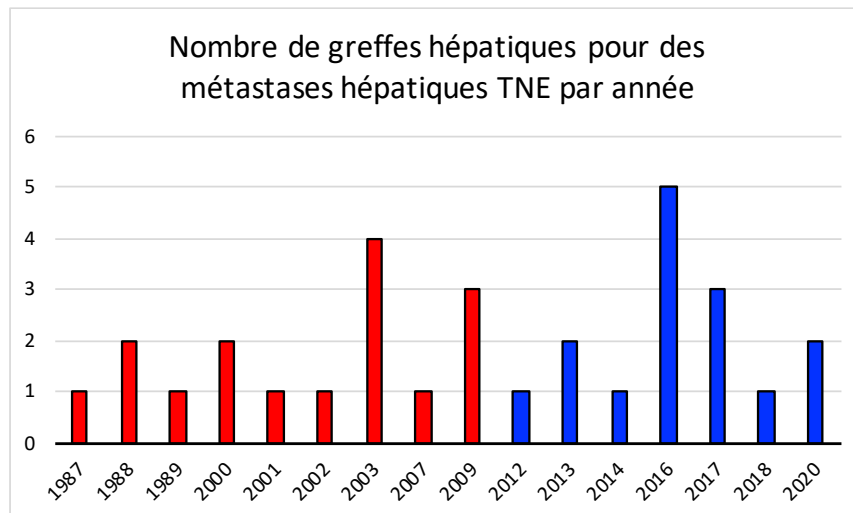


Figure 5: Nombre patients transplantés hépatiques pour de métastases TNE par année et divisé en 2 groupes selon le temps

### 3.2 Tumeur primitive

Concernant l'origine de la tumeur primaire, dix-huit patients (58,1%) présentaient une tumeur d'origine pancréatique, suivi par sept patients (22,6%) ayant une tumeur au niveau de l'intestin grêle, deux patients sur les bronches/poumons (6,5%), un patient sur le conduit biliaire (3,2%), un sur l'estomac (3,2%), un sur le duodénum (3,2%) et une d'origine indéterminée (3,2%). Le diagnostic de la tumeur primaire a été faite chez 27 patients (87,1%) avant la transplantation, et chez 3 patients (9,7%), la tumeur primaire a été découverte seulement après la transplantation, en deux patients il s'agissait d'une tumeur pancréatique et chez le patient restant une tumeur d'origine jéjuno-iléal). Toutes les tumeurs primaires diagnostiquées avant la transplantation ont été initialement réséquées, sauf un patient pour lequel sa tumeur primaire (d'origine biliaire) a été réséquée au moment de la transplantation avec résection en bloc de l'arbre biliaire et reconstruction biliaire par une hépaticojejunostomie. Chez un patient (3,2%) qui a subi une fundoplicature de Nissen dans le cadre d'un reflux œsophagien et postérieurement une résection iléo-caecale pour des rectorragies et des épisodes d'invagination iléo-colique, la TNE primaire n'a jamais été retrouvée (Follow up 192 mois). Vingt-six patients (83,9%) ont bénéficié d'une résection de la tumeur primaire, en moyenne, 7,75 mois après le diagnostic de TNE. Les trois patients (9,7%), dont la tumeur a été diagnostiquée postérieurement, ont subi une résection chirurgicale de leur tumeur. Par rapport au grade de différenciation, en accord avec la classification de WHO 2017, quatre patients (12,9%) sont classés comme grade 3, un de ces patients présentait une TNE peu différenciée et un autre patient présentait une TNE bien différenciée mais avec un index Ki67 supérieur à 20%. Pour les deux autres patients, on n'a pas pu récolter les données quant à leur différenciation. La plupart des patients transplantés hépatiques présentaient des TNE primaires bien différenciées de grade 1 (22,6%, n=7) et de grade 2 (48,4%, n=15). Parmi tous les patients, un syndrome endocrinien a été révélé dans 14 cas (45,2%) (Tableau 6).

**Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients et des TNE primaire**

Caracteristiques	Total	Avant 2010	Après 2010	p-values
Nombre de patients	31	16	15	
Sexe (mâle)	24 (77.4%)	12 (75%)	12 (%)	0.73
Age au moment du diagnostic	41.7 (19-58)	41.1 (19-58)	42.3 (25-58)	0.75
Age au moment de la transplantation	47 (24-69)	45.7 (24-62)	48.3 (30-69)	0.50
Type de tumeur				
Carcinoïde	11 (35.5%)	8 (50%)	3 (20%)	0.49
Gastrinome	3 (9.7%)	2 (12.5%)	1 (6.7%)	0.18
Glucagonome	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.14
Somatostinome	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.14
Peu différenciée	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.14
Mixte	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.14
NA	13 (41.9%)	4 (25%)	9 (60%)	0.47
Location de la tumeur				
Pancreas	18 (58.1%)	8 (50%)	10 (66.7%)	0.34
Intestin grêle	7 (22.6%)	4 (25%)	3 (20%)	0.74
Conduit biliaire	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.29
Estomac	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Duodenum	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.29
Arbre bronchique	2 (6.5%)	2 (12.5%)	0	0.15
Jamais trouvée	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
WHO/ENETS 2017				
G1	7 (22.6%)	4 (25%)	3 (20%)	0.22
G2	15 (48.4%)	6 (37.5%)	9 (%)	0.19
G3	4 (12.9%)	2 (%)	2 (13.3%)	0.80
Traitement de la TNE primaire				
Résection chirurgicale avant TH	26 (83.9%)	12 (75%)	14 (%)	0.21
Résection chirurgicale après TH	3 (9.7%)	3 (%)	0	0.07
Pas de résection chirurgicale	2 (6.5%)*	1 (6.3%)	1 (6.7%)	0.16
Statut fonctionnel de la TNE				
Oui	14 (45.2%)	7 (%)	7 (%)	0.70
Non	14 (45.2%)	8 (%)	6 (40%)	
NA	3 (3.2%)	1 (6.3%)	2 (13.3%)	
Temps entre diagnostic-traitement chir.	7.75 (0-121)	(0-9)	(0-121)	

Na: Non available; \*1 NET never found and 1 (from biliary duct) resected with recipient graft.

### 3.3 Maladie hépatique

Sur cette étude de 31 patients, 71.4% présentaient des métastases hépatiques synchrones au diagnostic tandis que 28.6% ont présenté des métastases à 64.7 mois en moyenne après le diagnostic de la tumeur primaire.

Vingt-sept patients (92.9%) ont bénéficié d'un traitement ciblant les métastases hépatiques avant la transplantation. Le traitement majoritaire, utilisé par 16 patients (51.6%) sont les analogues de la somatostatine. Le deuxième traitement en fréquence était les traitements loco-régionaux -TAE, RE, RFA, etc. - dont 10 patients (32,3%) en ont pu bénéficier. La résection chirurgicale des métastases a été réalisée chez 10 patients (32,3%). L'immunothérapie par Sunitinib a été administrée chez 7 patients (22,6%). Dernièrement, les thérapies les moins fréquemment utilisées sont chimiothérapie, l'everolimus et l'interféron avec 6 patients (19,4%), 4 patients (12,9%) et encore 4 (12,9%) patients respectivement (Tableau 7).

**Tableau 7** : Caractéristiques des métastases hépatiques de TNE

Caractéristiques	Total (31)	Avant 2010 (16)	Après 2010 (15)	pvalue
<b>Métastases hépatiques</b>				
Synchrones	21 (67.7%)	12 (75%)	9 (60%)	0.37
Metachrones	10 (62.5%)	4 (25%)	6 (40%)	
Delay NET Dg – Liver met Dg (months)	60.5	60	61	0.97
<b>Liver metastasis pre-LT treatment</b>				
Surgical resection	10 (32.3%)	3 (18.8%)	7 (46.7%)	1
Somatostatine analogues	16 (51.6%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0.37
Sunitinib	8 (22.6%)	1 (6.3%)	7 (46.7%)	0.01
LRT (TACE, radioemb, SIRT, alccol, ...)	12 (38.7%)	5 (31.3%)	7 (46.7%)	0.38
Chimiotherapy	6 (19.4%)	5 (31.3%)	1 (6.7%)	0.08
Everolimus	4 (12.9%)	0	4 (26.7%)	0.027
Interferon	4 (12.9%)	4 (25%)	0	0.08

\*NA : non available

### 3.4 Transplantation

La transplantation hépatique a eu lieu environ 56 mois en moyenne après le diagnostic de la TNE primaire (5.5 mois à 150 mois). Les indications possibles de transplantation étaient une atteinte diffuse (bi-lobaire) du foie pour 87,1% (27) de patients, un effet de masse importante (tumor bulk) en 12.9% (4) de patients et/ou un syndrome endocrinien réfractaire au traitement dans 14.2% (4) patients. Deux patients présentaient deux critères d'indication au moment de la transplantation.

Le type de greffon et de technique chirurgicale ayant été utilisée sont très hétérogènes. Quatorze patients (45.2%) ont été greffés avec un greffon provenant d'un donneur en mort cérébral, dont un avec un foie splitté. Quinze patients ont été greffés, soit par un greffon de donneur vivant -13 patients (41.9%), soit un greffon a critère étendu, c'est-à-dire un greffon d'un donneur à cœur non-battant - 3 patients (9.7%). La plupart des donneurs étaient des hommes (58,1% - n=18) et avaient un âge moyen de 38 ans (19 – 58). Après 2010, les donneurs étaient plus fréquemment de sexe masculin (80% vs 37,5%) et avaient en moyenne un âge 6,6 années plus élevée (41,3 vs 34,7).

La technique chirurgicale a évolué dans le temps, témoignant un période d'étude très étendue (32 ans). Les 4 cas initiales (12.9%) ont été réalisés avec une implantation classique du greffon, c'est-à-dire avec la réalisation d'une anastomose entre la veine cave sus-hépatique du greffon et la veine cave sus-hépatique du receveur et une anastomose entre la veine cave sous-hépatique du greffon avec la veine cave sous-hépatique du greffon, tous en présence d'un bypass extracorporel venoveux temporaire. Ensuite, la technique classique a été remplacée par la technique du Piggy-back à parti de l'année 2000, soit avec une anastomose termino-latérale entre la veine cave sus-hépatique du greffon et les ostiums reunis de veines sus-hépatique du receveur, réalisée en 41,9% (13) patients soit avec une anastomose latéro-latérale entre la veine cave du greffon et la veine cave du receveur, réalisée en 45,2% (14) des patients. A noter qu'un des patients ayant eu recours à un greffon de donneur vivant a été transplanté avec la technique DOMINO avec un greffon d'un patient présentant une maladie FAP (familial amyloid polyneuropathy).

Parmi les 13 patients ayant bénéficié d'une transplantation de foie de donneur vivant. Seulement 1 est décédé (per-opératoire) et 1 autres a dû être retransplanté à la suite d'une thrombose porte.

**Tableau 8** : Caractéristiques de la transplantation hépatique

Caractéristiques	Total (31)	Avant 2010 (16)	Après 2010 (15)	p-values
Temps entre dg TNE- TH (mois)	62.6 (5.5-150.2)	50.4	73.2	0.16
Temps entre chirurgie et TH (mois)	55.7	47.2	62.9	0.32
Indication*				
Diffuse lesions	27 (87.1%)	12 (75%)	15 (100%)	0.04
Endocrine syndrome	4 (12.9%)	4 (25%)	0	0.08
Tumor bulk	4 (12.9%)	4 (25%)	0	0.08
Sexe du donneur (male)	18 (58.1%)	6 (37.5%)	12 (80%)	0.09
Age du donneur (moyenne) <sub>(1=NA)</sub>	38 (19-58)	34.7 (19-56)	41.3 (19-58)	0.17
Type de greffon				
DBD	14 (45.2%)	9 (56.3%)	5 (33.3%)	0.2
DCD	3 (9.7%)	1 (6.3%)	2 (13.3%)	0.5
LDLT	12 (38.7%)	5 (31.3%)	7 (46.7%)	0.37
DOMINO	1 (3.2%)	0	1 (6.7%)	0.29
Split liver**	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
TH technique				
Classique avec bypass	4 (12.9%)	4 (25%)	0	0.04
Piggy-back T-L	13 (41.9%)	5 (31.3%)	8 (66.7%)	0.6
Piggy-back L-L	14 (45.2%)	7 (43.8%)	7 (46.7%)	0.2

\*NA: non available, \*\* Split liver right lobe, TH: Transplantation hépatique, Dg: diagnostic, DBD: Donneur en mort cérébrale, DCD : donneur à cœur non-battant, LDLT : donneur vivant

### 3.5 Immunosuppression

Un traitement immunosuppresseur a été administré à tous les patients dans les suites immédiates de la transplantation. Le traitement de base consistait en corticoïdes et un inhibiteur de la calcineurine -ciclosporine ou tacrolimus-. Certains patients ont pu bénéficier d'une troisième (12 patients), voire d'une quatrième ligne d'immunosuppression (3 patients). Ces lignes de traitements immunosuppresseurs additionnelles comportaient des inhibiteurs de la voie de signalisation cellulaire mTOR - everolimus ou sirolimus -, des inhibiteurs de la synthèse de bases puriques - Mycophénolate Mofetil- de l'azathioprine, du sérum anti-lymphocytaire ou du Muromonab-CD3. Des corticoïdes ont été administrés comme immunosuppression initiale à tous les patients (100%). Le tacrolimus, était le deuxième en fréquence, utilisé par 23 patients (82.1%). L'autre inhibiteur de la calcineurine disponible, la ciclosporine, a été le choix de traitement pour 5 patients (17.9%). L'Azathioprine n'a été administrée qu'aux 4 premiers patients de notre série de malades (14.2%). Sept patients ont eu recours au mycophénolate mofétil (25%). Les 4 premières patients de la série de patients de CUSL, c'est-à-dire, les patients transplantés hépatiques avant 1990, ont pris de l'azathioprine (14.2%). Les autres thérapies mentionnées, n'ont été utilisées que par un patient à chaque fois : le Muromonab-CD3 (3.6%), le sirolimus (3.6%) et le sérum anti-lymphocytaire (3.6%).

Les 4 premiers patients (14.2%) de notre cohorte, ont gardé des corticoïdes dans leur thérapie immunosuppressive à long terme tandis que tous les 24 autres (71.4%) ont pu en être sevrés.

Seulement, les trois premiers patients (10.7%) ont bénéficié, en plus de corticoïdes, de la ciclosporine ainsi que de l'azathioprine. Dix-neuf patients (67.9%) ont eu une thérapie de maintien basée sur le tacrolimus et parmi ceux-ci, 13 patients (46.4%) l'ont reçu comme monothérapie. Une bithérapie a été administrée à 8 patients : 4 (14.2%) ont eu tacrolimus plus MMF, 3 (7.1%) ont eu tacrolimus plus un inhibiteur de mTOR (everolimus ou sirolimus) et un seul patient n'a pas reçu des inhibiteurs de la calcineurine et à la place a bénéficié d'une bithérapie MMF et inhibiteur de mTOR (3.6%).

Sept patients, ont eu dans la suite de leur suivi après la transplantation hépatique, une introduction des inhibiteurs de mTOR à la suite de ses propriétés immunosuppressives et anti-tumorales ce qui porte à 11 (%) le total des patients recevant ou ayant reçu ce médicament durant le traitement immunosuppresseur de maintien.

**Tableau 9 : Caractéristiques du traitement immunosuppresseur**

Immunosuppression	Total (31)	Avant 2010 (16)	Après 2010 (15)	p-values
<b>Initial</b>				
Corticoides	31	16	15	1
Muromonab-CD3	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.3
Basiliximab	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.3
Tac	26 (83.9%)	11 (68.8%)	15 (100%)	0.018
Cya	5 (16.1%)	5 (31.3%)	0	0.018
Aza	4 (12.9%)	4 (25%)	0	0.04
MMF	10 (32.3%)	5 (31.3%)	5 (33.3%)	0.9
SRL/EVL	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.3
ATG	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.3
<b>Maintenance</b>				
Corticoides	4 (12.9%)	3(18.8%)	1(6.7%)	0.31
Tac	23 (74.2%)	12 (75%)	11 (73.3%)	0.93
Cya	2 (6.5%)	2 (12.5%)	0	0.15
Aza	2 (6.5%)	2 (12.5%)	0	0.07
SRL/EVL	11 (35.5%)	5 (31.3%)	2 (13.3%)	0.8
MMF	8 (25.8%)	4 (25%)	4 (26.7%)	0.57

4 décès endéans 3 mois après la transplantation et par conséquent pas d'IS de maintien. Pour 1 patient il n'y a pas de données disponibles.

### 3.6 Complications post-transplantation

Tous les patients ont eu des complications suivant la transplantation hépatique. Ces complications ont été classées en complication chirurgicales et complication médicales.

Parmi les complications médicales, on trouve 5 patients qui ont souffert d'un rejet, 3 patients qui ont développé une insuffisance rénale et 3 qui ont développé une défaillance multisystémique (MOF).

En ce qui concerne les complications chirurgicales, on compte 5 patients ayant souffert des complications biliaires, 4 thromboses de la veine porte, deux de l'artère hépatique et 2 hémorragies.

Deux patients ont eu une sténose biliaire traitée par mise d'une prothèse biliaire. Encore un patient a pu bénéficier d'une prothèse biliaire à la suite d'une fistule biliaire. Deux patients ont souffert d'une nécrose biliaire. Le premier, avant déjà bénéficié d'une prothèse biliaire à la suite d'une fistule, a dû subir une re-transplantation due à cette complication. Le deuxième a pu avoir recours à une reconstruction chirurgicale dite selon Kasai. Un patient est décédé à la suite des complications biliaires septiques.

Les deux hémorragies post-opératoires ont bénéficié d'une reprise chirurgicale à visée hémostatique.

Les thromboses veineuses portales ou sus-hépatiques ont été traitées de manière soit chirurgicale soit médicamenteuse. La première a été traitée par une prothèse portale suivi d'un shunt mesorex 3 ans après. La deuxième a été traité par de l'héparine de bas poids moléculaire, la troisième par Sintrom, la quatrième a bénéficié d'une reprise chirurgicale et la cinquième une dilatation et la mise en place d'un stent.

Concernant les thromboses artérielles, les 2 patients ont eu recours à une reprise chirurgicale.

Cinq patients (x%) ont dû subir une re-transplantation : 1 patient, à la suite d'une thrombose portale, 1 dû à un rejet chronique et à une récurrence hépatique, 1 suite à une nécrose de la voie biliaire et à une infection, 1 suite à un « small for size syndrome » et pour le dernier on n'a pas les informations.

**Tableau 10** : Morbidité post transplantation hépatique

Post LT complications	Total	Avant 2010	Après 2010
<b>Medical</b>			
Rejet	6 (19.4%)	5 (31.3%)	1 (6.7%)
IR	4 (12.9%)	0	4 (26.7%)
MOF	3 (9.7%)	2 (12.5%)	1 (6.7%)
Diabète	2 (6.5%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
NA	3 (9.7%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)
<b>Surgical</b>			
Bleeding	2 (6.5%)	1 (6.3%)	1 (6.7%)
Biliary stenosis, fistule ou necrose	5 (16.1%)	2 (12.5%)	3 (20%)
Thrombose portale ou sus-hép	5 (16.1%)	2 (12.5%)	3 (20%)
Thrombose (arterielle)	3 (9.7%)	1 (6.3%)	2 (13.3%)
NA	3 (9.7%)		
Re-transplantation	5 (16.1%)	2 (12.5%)	3 (20%)

### 3.7 Récidive

Quatre patients (16%) ont décédé endéans les 3 premiers mois après la transplantation. Parmi les 24 patients ayant dépassé ce seuil critique de 3 mois, des récurrences de TNE ont survécu chez 15 patients (53.6%) alors que 9 patients (39.5%) n'ont jamais récidivé.

L'endroit de prédilection pour les récurrences tumorales semble être les ganglions lymphatiques, atteints chez 9 patients (39.5%), c'est-à-dire, 60% des patients ayant présenté des récurrences. Le deuxième endroit en fréquence est le foie, avec 6 patients (21.4%) – 40% chez les patients récidivants-. Le foie, partage avec les os la deuxième place en termes de fréquences, avec 6 patients y présentant des récurrences tumorales. Les poumons ainsi que le pancréas ont été touchés par des récurrences neuroendocrines chez 3 patients (12% de la population totale, 20% de la population récidivante) respectivement. Ensuite, des endroits beaucoup moins fréquents, n'ayant été atteints que chez 1 patient à chaque fois, ont été décrits : peau, diaphragme, péritoine, pelvis, rein et intestin.

**Tableau 11 : Récidive des TNE après la transplantation hépatique**

	Total	Avant 2010	Après 2010	p-values
Population avec récurrences de TNE après TH	16 (100%)	13 (81.3%)	3 (20%)	0.001
Décédés dans les 3 mois après la TH	4 (12.9%)	1 (6.3%)	3 (20%)	0.25
Localisation des récurrences tumorales				
Noeuds lymphatiques	10 (32.3%)	8 (50%)	2 (13.3%)	0.03
Foie	6 (19.4%)	6 (37.5%)	0	0.008
Poumons	4 (12.9%)	2 (12.5%)	2 (13.3%)	0.31
Pancreas	3 (9.7%)	3 (18.8%)	0	0.04
Os	5 (16.1%)	4 (25%)	1 (6.7%)	0.08
Peau	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Diaphragme	2 (6.5%)	2 (12.5%)	0	0.16
Peritoine	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Pelvis	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Rein	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Intestin grêle	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32
Rate	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0.32

### 3.8 Traitement des récurrences après la transplantation hépatique

Le traitement majoritaire des récurrences de TNE après transplantation hépatique était la résection chirurgicale. Huit patients (25.8%) ont eu recours à cette option chirurgicale et 1 (3.2%) a bénéficié d'une re-transplantation. Cinq patients (16.1%) n'ont pas subi de résection chirurgicale.

Le deuxième traitement le plus fréquent, sont comme pour la TNE primaire, les analogues de la somatostatine, administrés à 6 patients (19.4%). Cinq patients (16.1%) ont bénéficié d'une chimiothérapie, à base de 5-fluorouracile et Streptozocine chez 3 patients (9.7%), du temozolomide chez 2 (6.5%) et de la capecitabine chez 1 (3.2%). Deux patients ont reçu du sunitinib. La radiothérapie a été utilisée chez 2 patients. Trois patients ont reçu du sirolimus.

### 3.9 Survie après la transplantation hépatique

La survie globale des patients était de 83.6%, 80.0%, 60.55%, et 47.18% à 1, 3, 5, et 10 ans respectivement (Figure 1). Concernant la survie sans récurrence globale (disease free survival) on observe une survie de 72.87%, 47.72%, 38.56% et 28.92% à 1, 3, 5, et 10 ans respectivement (Figure 1). Lorsqu'on analyse les patients selon deux périodes : avant 2010 et après 2010, on note une meilleure survie à 1 an dans la première période mais celle-ci décline à long terme. Ainsi la survie observée est de 87.5%, 81.25% et 56.25% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé avant 2010 et de 80.0%, 80.0% et 70.0% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé après 2010 (Figure 2). A noter que la survie initiale dans le groupe de patients transplantés après 2010 a été impactée par le décès de trois patients endéans trois mois post transplantation. En ce qui concerne la survie sans récurrence (disease free survival), on note une meilleure évolution sans récurrence dans le groupe greffé après 2010. La « disease free survival » observée est donc de 66.66%, 33.33% et 20.0% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé avant 2010 et de 82.50%, 72.18% et 72.18% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé après 2010 avec une différence statistiquement significative en faveur du deuxième groupe ( $p=0.0384$ )(Figure 2).

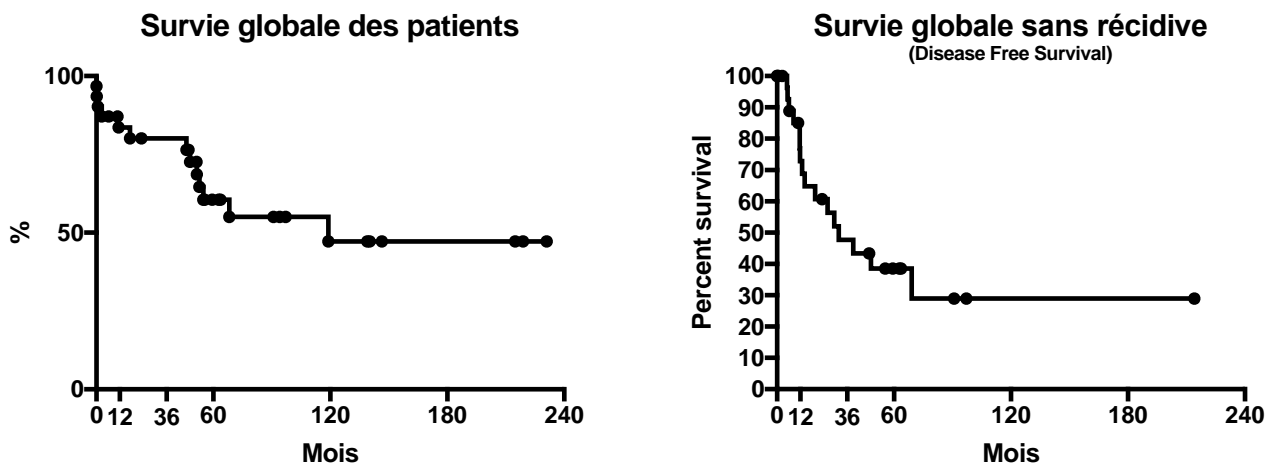


Figure 5 : Survie globale et survie sans récurrence

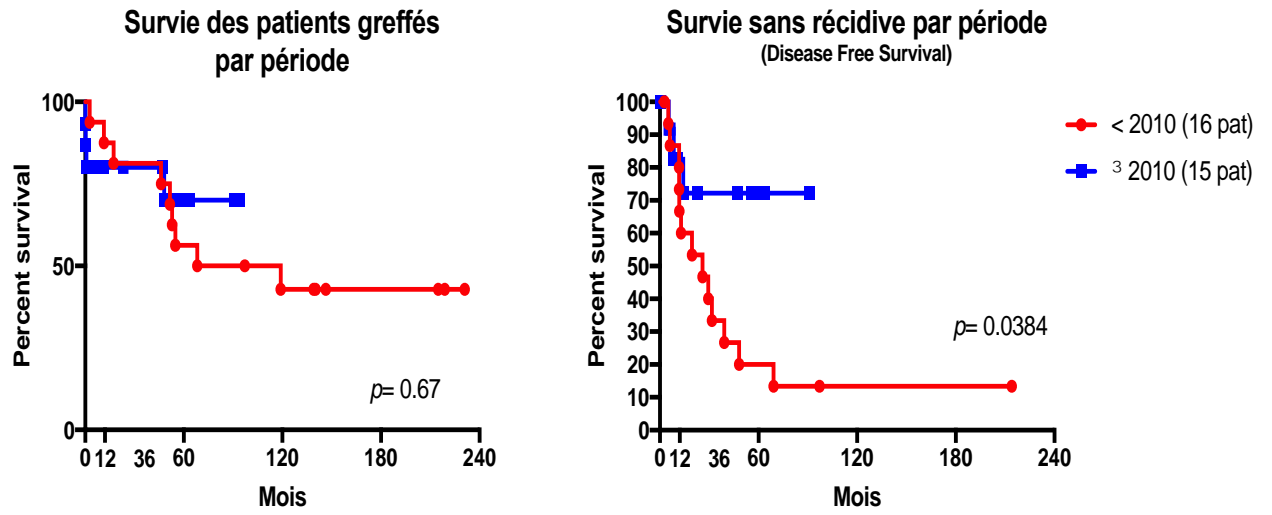


Figure 6 : Différence entre la survie globale et la survie sans récurrence entre les patients greffés avant 2010 et les patients transplantés après 2010.

## 4 Discussion

Les tumeurs neuroendocrines sont une condition rare et hétérogène mais son incidence a fortement augmenté depuis les dernières décennies partout dans le monde, ceci probablement dû à une amélioration des tests diagnostiques.

Plusieurs traitements médicamenteux existent pour ces tumeurs mais le seul qui offre une véritable chance de guérison est la résection chirurgicale.

Malheureusement, l'évolution de ces tumeurs est souvent insidieuse et des métastases sont fréquemment présentes au moment du diagnostic, particulièrement au niveau du foie. La présence des métastases hépatiques est le facteur le plus qui conditionne la survie des patients. Pour ces patients, la meilleure prise en charge consiste dans la résection de la TNE primaire, suivi de la résection des métastases hépatiques. Cependant, ceci n'est possible que chez un faible pourcentage des malades, soit à cause d'une métastase de très grande taille ou soit à une atteinte bi-lobaire, rendant la résection impossible.

Dans ce cas, plusieurs lignes de traitements sont souvent mises en route. D'un côté on a les traitements médicamenteux, notamment les analogues de la somatostatine, l'interféron et des médicaments plus récents telle que les inhibiteurs de la voie de signalisation cellulaire mTOR (sirolimus et everolimus) ou le sunitinib. D'autre part on a des traitements loco-régionaux ciblant les métastases hépatiques. Les traitements loco-régionaux les plus fréquents sont la TACE (embolisation artérielle envoyant des agents cytotoxiques sélectivement dans la métastase) et la radioembolisation.

Malgré toutes ces opportunités pour le traitement des métastases hépatiques, on peut les considérer palliatives puisqu'elles ne guérissent pas de la maladie même si parfois la résection est rendue possible par ces traitements.

Une thérapie possible et ayant fait ses preuves dans certaines indications comme le cancer hépatocellulaire sur foie cirrhotique ou les hépatites virales est la transplantation hépatique.

La transplantation hépatique est le seul traitement à visée curative pour les patients présentant des métastases hépatiques non résécables et respectant des critères stricts d'éligibilité. Étant une maladie rare et étant la réserve de greffons hépatiques très réservée, les patients transplantés pour cette indication ne sont pas nombreux et les résultats rapportés dans la littérature sont très variables.

Nous avons choisi de faire cette étude pour montrer l'expérience dans la transplantation hépatique pour des métastases de TNE en Belgique. Nous avons pu identifier un total de 37 patients en Belgique, répartis sur les 6 centres de transplantation du pays (UCL, CHU Liège, UZ Gent, UZ Leuven et ULB). Sur ces 37 patients, nous avons pu, jusqu'à présent récolter les données de 31 patients provenant de l'UZ Gent, du CHU Liège et de l'UCL.

La survie globale des patients présents dans notre cohorte multicentrique était de 83,6%, 80,0%, 60,55%, et 47,18% à 1, 3, 5, et 10 ans respectivement, ces données montrent une survie à 1 an comparable à la survie observée dans une étude prenant la série du registre européen de transplantation hépatique comportant 213 cas. En revanche, les survies observées dans notre étude à 3 et 5 ans sont supérieures à celles retrouvées dans le même étude (80% contre 65% et 60.55% contre 52% (101). Concernant la survie sans récurrence (disease free survival), les survies de notre série sont supérieures aux résultats observés dans le registre (72.87% contre 65% à 1 an, 47.72% contre 40% et 38.56% contre 30% à 5 ans). A noter que le temps de survie moyenne dans notre série est supérieur à celle du registre européen (74 mois de follow up contre 67).

Même si nous avons une population d'étude de faible taille, nous avons pu identifier 2 groupes des patients avec des différences en termes de récurrence et en termes de la survie globale. Nous avons décidé de séparer les patients en fonction de si la transplantation avait eu lieu avant (16 patients) ou après l'année 2010 (15 patients).

Le groupe de patients transplantés après 2010, présente une survie à 5 ans plus élevée que pour le groupe de patients transplantés avant 2010 (70% vs 56.25%) malgré une mortalité per-opératoire plus élevée dans le premier groupe, rendant la survie de ces patients à 1 an plus faible (80% vs 87,5%).

Une meilleure évolution sans récurrence avec une différence statistiquement significative ( $p=0.0384$ ) est constatée dans le groupe greffé après 2010. La survie sans récurrence observée est de 66.66%, 33.33% et 20.0% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé avant 2010 et à 82.50%, 72.18% et 72.18% à 1, 3, et 5 ans respectivement pour le groupe greffé après 2010.

Après 2010, 66,7% des transplantations de notre étude, venaient des donneurs vivants contre 31,3% avant 2010.

Dans notre cohorte de patients nous avons pu observer une forte augmentation des transplantations par donneur vivants (41,9%,  $n=13$ ) avec des résultats très bons en termes de survie

et acceptables en termes de survie sans récurrence. Cependant, nous avons une expérience mauvaise avec les patients ayant bénéficié d'une greffe hépatique de donneur à cœur arrêté puisque nous avons une mortalité de 66.7% à 1 an et une mortalité de 100% à 5 ans.

## **5 Conclusion**

Notre étude confirme que la transplantation hépatique est une option envisageable pour les patients présentant des métastases de TNE non résécables avec des survies à long terme et des survies sans récurrence acceptables et meilleures que celles que nous retrouvons dans la littérature. Nous avons constaté que les données dans notre série de patients sont meilleures pour les patients qui ont été transplantés après 2010 que pour ceux transplantés avant

La transplantation est donc une thérapie potentiellement curative si certains critères d'éligibilité sont respectés. Il est par ailleurs intéressant de se s'orienter vers la transplantation par donneur vivant en vue d'alléger la liste d'attente pour un foie cadavérique.

## 6 Bibliographie

1. Hallet J. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015 Feb 15;121(4):589-97
2. Yao JC. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 Jun 20;26(18):3063-72.
3. Arvind Dasari. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *Jama Oncology* 2017 Oct; 3(10): 1335–1342
4. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours *Lancet Oncol*, 9 (1) (2008), pp. 61-72
5. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod Pathol*. 2011;24((suppl 2)):S53–57
6. AG Pearse. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*, 17 (1969), pp. 303-313
7. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012; 26: 691– 703.
8. Modlin IM Current Status of Gastrointestinal Carcinoids. *Gastroenterology*. 2005 may. 128 (6), , pp 1717-1751
9. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:273–298.
10. Oberg K.E. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clinical Oncology*. May 2012;24 ;282-293
11. Yasunaru Sakuma, Naohiro Sata, Alan Kawarai Lefor. Pancreas Neuroendocrine Tumors: An Introduction. *JOP. J Pancreas (Online)* 2018 Dec 31; S(3):321-327.
12. Modlin IM. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology* 2008 jan, 9: 61-72
13. GA Kaltsas, GM Besser, AB Grossman. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev*, 25 (2004), pp. 458-511
14. Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 1282-1289.
15. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V, McGrath DJ, Lauwers GY, Thayer SP, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic

- neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg*. 2007; 142: 347-354.
16. Frilling A et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014; 15: e8–21
  17. McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic variables in patients with gastrointestinal carcinoid tumours. *Br J Surg* 1994;81: 1007–09.
  18. Rindi G, D’Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr Pathol* 2007;18: 145–49.
  19. Campana D, Nori F, Piscitelli L, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007; 25:1967
  20. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14:473
  21. Sjöblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumours. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:779
  22. Feldman JM. Carcinoid tumors and syndrome. *Semin Oncol* 1987; 14:237
  23. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2427
  24. Taupenot L, Harper KL, O’Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003;348:1134–49.
  25. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, et al. Measurements of chromogranin A, Chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J. Endocrinol* 1995; 144:49
  26. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;89:296–301.
  27. O’Toole D, Grossman A, Gross D et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2009;90:194–202
  28. Michèle d’Herbomez, Lucie Coppin, Catherine Bauters, Nathalie Rouaix-Emery, Bruno Carnaille, Christine Do Cao. Biomarkers of neuroendocrine tumors *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016 Dec 1;74(6):669-679
  29. Aurel Perren, Anne Couvelard, Jean-Yves Scoazec et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. Feb 2017
  30. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocrine pathology* 2003;14:293-301.

31. Günter Klöppel, Stefano La Rosa. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms
32. Khan M, Luong T, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin M, Meyer T: A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *British journal of cancer* 2013;108:1838-1845.
33. Dhall D, Mertens R, Bresee C, Parakh R, Wang HL, Li M, Dhall G, Colquhoun SD, Ines D, Chung F, Yu R, Nissen NN, Wolin E: Ki-67 proliferative index predicts progression-free survival of patients with well-differentiated ileal neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2012;43:489-495.
34. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plockinger U: ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009;90:162-166.
35. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R, Theise ND (eds): WHO Classification of Tumors of the Digestive System (4th edition), WHO, 2010.
36. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J (eds): WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (World Health Organization Classification of Tumors) 4th Edition, IARC Press, Lyons France, 2017.
37. Noriyoshi Fukushima. Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: The Pathological Viewpoint. *JOP. J Pancreas* 2018 Dec 31; S(3):328-334.
38. Azarakhsh Baghdadi et al. Imaging neuroendocrine tumors: Characterizing the spectrum of radiographic findings. *Surgical Oncology* 37 (2021) 101529
39. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations; *Neuroendocrinology* 2009; 90:167
40. Y. Cui, Z.W. Li, X.T. Li, S.Y. Gao, Y. Li, J. Li, et al., Dynamic enhanced CT: is there a difference between liver metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor and adenocarcinoma, *Oncotarget* 8 (64) (2017) 108146–108155.
41. K. Ohki, T. Igarashi, H. Ashida, M. Shiraishi, Y. Nozawa, H. Ojiri, Differentiation between non-hypervascular pancreatic neuroendocrintumour and pancreatic ductal adenocarcinoma on dynamic computed tomography and non-enhanced magnetic resonance imaging, *Pol. J. Radiol.* 84 (2019) e153–e161.
42. A.G. Rockall, R.H. Reznek, Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US), *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.* 21 (1) (2007) 43–68
43. L. Bodej, A. Sundin, M. Kidd, V. Prasad, I.M. Modlin, The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology* 101 (1) (2015) 1–17.

44. C. Dromain, D. D'éandréis, J.Y. Scoazec, D. Goere, M. Ducreux, E. Baudin, et al., Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas, *Diagn. Interventional Imag.* 97 (12) (2016) 1241–1257.
45. A. de P. Houat, AC von Atzingen, F.G. Velloni, R.A.S. de Oliveira, U.D.S. Torres, G. D'ippolito, Hepatic neuroendocrine neoplasm: imaging patterns, *Radiol. Bras.* 53 (3) (2020) 195–200.
46. *Medicine Imaging of Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Key Role of Cellular Differentiation and Tumor Grade: from Theory to Clinical Practice*, vol. 12, *Cancer Imaging*, 2012, pp. 173–184.
47. H.R. Balon, T.L.Y. Brown, S.J. Goldsmith, E.B. Silberstein, E.P. Krenning, O. Lang, et al., The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0, *J. Nucl. Med. Technol.* 39 (4) (2011) 317–324.
48. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA- conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 37 (10) (2010) 2004–2010.
49. Al-Nahhas A. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumours. *Clin Med (Lond)*.2012 Aug;12(4):377-80
50. A.T. Scott, J.R. Howe, Evaluation and management of neuroendocrine tumors of the pancreas, *Surg. Clin.* 99 (4) (Aug 2019). 793-814
51. Y. Sanli, I. Garg, A. Kandathil, T. Kendi, M.J. Baladron Zanetti, S. Kuyumcu, et al., Neuroendocrine tumor diagnosis and management: 68 Ga-DOTATATE PET/CT, *Am. J. Roentgenol.* 211 (2) (2018) 267–277.
52. T. Ito, R.T. Jensen, Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management HHS Public Access, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 24 (1) (2017) 15–24.
53. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006; 449: 395-401.13.
54. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757–62.
55. Edge S, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer: New York, NY, 2010
56. Min Yang, Neng-Wen Ke, et al. Functional and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ENETS or AJCC TNM staging system? *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 47), pp: 82784-82795
57. Pamela L. Kunz Carcinoid and Neuroendocrine Tumors: Building on Success. *J Clin Oncol.* Jun2015. 33:1855-1863.

58. Mariana Gomes-Porras, Jersy Cárdenas-Salas and Cristina Álvarez-Escolá. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar; 21(5): 1682.
59. Günther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, Lupp A, Korbonits M, Castaño JP, Wester HJ, Culler M, Melmed S, Schulz S. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin Receptors: Structure, Function, Ligands, and New Nomenclature. *Pharmacol Rev.* 2018 Oct; 70(4):763-835.
60. Møller L.N., Stidsen C.E., Hartmann B., Holst J.J. Somatostatin receptors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003;1616:1–84.
61. Van der Lely A.J., de Herder W.W., Lamberts S.W.J. A risk-benefit assessment of octreotide in the treatment of acromegaly. *Drug Saf.* 1997;17:317–324.
62. 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009;27:4656–4663
63. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B., Phan A.T., Raderer M., Sedláčková E., Cadiot G., Wolin E.M., Capdevila J., Wall L., et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014;371:224–233
64. Caplin M.E., Pavel M., Ćwikła J.B., Phan A.T., Raderer M., Sedláčková E., Cadiot G., Wolin E.M., Capdevila J., Wall L., et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr. Relat. Cancer.* 2016;23:191–199
65. Benuck M, Marks N. Differences in the degradation of hypothalamic releasing factors by rat and human serum. *Life Sci.* 1976 Oct 15; 19(8):1271-6.
66. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al: A multicenter, randomized, blinded, phase III study of pasireotide LAR versus octreotide LAR in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NET) with disease-related symptoms inadequately controlled by somatostatin analogs. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 15s; abstr 4031)
67. O’Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al: Treatment of carcinoid syndrome: A prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 88:770-776, 2000
68. Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J et al. Role of Interferon-alpha in Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Study. *Anticancer Research* November 2014, 34 (11) 6601-6607.
69. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al: Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 24:152-160, 2013

70. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 81:1351-1355, 1999
71. Pamela L. Kunz, Diane Reidy-Lagunes, Lowell B. Anthony et al. Consensus Guidelines for the Management and Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2013 May; 42(4): 557–577.
72. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514–523.
73. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):501–513.
74. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:382–93.
75. Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007;46:723–34.
76. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, et al. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21:111–29.
77. Pool SE, Krenning EP, Koning GA, et al. Preclinical and clinical studies of peptide receptor radionuclide therapy. *Semin Nucl Med* 2010;40:209–18.
78. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al., Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220–6.
79. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with (68)Ga-DOTA-conjugated peptides: (68)Ga-DOTA-TOC, (68)Ga-DOTA-NOC, (68)Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:2004–10.
80. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R53–73.
81. Christoph J Auernhammer, Burkhard Göke. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011;60:1009e1021.
82. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *World J Radiol* 2010;2:417-424.
83. Henn Ar, Levine Ea, Mcnulty W, et al. percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases for symptomatic relief of neuroendocrine syndromes. *ajr* 2003; 181:1005 – 1010

84. Nikolaos Machairas, Kosmas Daskalakis, Evangelos Felekourasc, Krystallenia I. Alexandraki, Gregory Kaltsas, Georgios C. Sotiropoulos. Currently available treatment options for neuroendocrine liver metastases. *Annals of Gastroenterology* (2021) 34, 1-16
85. Bhangoo MS, Karnani DR, Hein PN, Giap H, Knowles H, Issa C, et al. Radioembolization with yttrium-90 microspheres for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Oct;6(5):469–78.
86. Kennedy A. Radioembolization of hepatic tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):178–189.
87. Mafeld S, Littler P, Hayhurst H, et al. Liver resection after selective internal radiation therapy with yttrium-90: safety and outcomes. *J Gastrointest Cancer* 2020;51:152-158.
88. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
89. Carrasco CH, Charnsangavej C, Ajani J, Samaan NA, Richli W, Wallace S. The carcinoid syndrome: palliation by hepatic artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 1986;147:149-154.
90. Kamat PP, Gupta S, Ensor JE, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization in the management of patients with large-volume liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:299-307
91. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008;247:659-665.
92. Naif A Albaty, Ali A Korairi, Ibrahim Al Hasan, Helayel K Almodhaiberi, and Abdullah A Algarni. Outcomes of staged hepatectomies for liver malignancy. *World J Hepatol*. 2019 Jun 27; 11(6): 513–521.
93. Pavel M, O’Toole D, Costa F, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-185.
94. Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009:CD007118.
95. Mazzaferro V, Regalia E, Dolci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693.
96. Lerut J, Iesari S, Vandeplas G, et al. Secondary non-resectable liver tumors: A single-center living-donor and deceased-donor liver transplantation case series. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:412-422.

97. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47:460-466.
98. Mazzaferro V, C. Sposito C., Coppa J. et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2892–2902
99. Bonaccorsi-Riani E. et al. Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transplant International* 2010; 23; 668–678
100. Lerut J, Bonaccorsi-Riani E, Finet P et Gianello P. Minimization of steroids in liver transplantation. *Transplant International* 2008
101. Le Treut, Grégoire, Klemnauer et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study *Ann Surg* . 2013 May;257(5):807-15.

