

Gradation des tumeurs neuroendocrines du pancréas par ponction à l'aiguille fine sous guidage écho-endoscopique : implications pronostiques

Laure Boutsen*, Ivan Borbath**, Anne Jouret-Mourin*, Aline Van Maanen*** et Birgit Weynand****

Promoteur : Pr. Birgit Weynand

Co-promoteur : Pr. Ivan Borbath



INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNETs) sont gradées histologiquement selon les recommandations 2010 de l'OMS par évaluation du Ki67-labelling index (Ki67-LI) sur pièce de résection chirurgicale (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). La technique de ponction à l'aiguille fine s'est développée ces dernières années pour permettre la récolte sous écho-endoscopie de matériel cytologique (Endoscopic Ultrasound guided Fine Needle Aspiration ou EUS-FNA). Si beaucoup d'études se sont penchées sur la validité diagnostique de l'EUS-FNA, peu en ont étudié l'utilité pronostique. Ce travail s'inscrit dans la poursuite d'une publication antérieure de notre groupe [1] ayant étudié la valeur pronostique du Ki67-LI sur EUS-FNA de 46 pNETs (dont 33 réséquées). L'objectif primaire est d'étudier la comparaison entre le Ki67-LI cytologique et histologique (à la fois en termes de grade mais aussi de valeurs brutes). Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact de la taille tumorale et du nombre de cellules comptées sur le résultat de Ki67-LI sur FNA et d'estimer la survie globale et sans progression de tous les patients de la cohorte.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre 1996 et 2013, 102 tumeurs neuroendocrines du pancréas (101 patients dont 57 opérés) ont été récoltées rétrospectivement de façon multicentrique. Le bilan diagnostique devait comprendre une EUS-FNA. Le Ki67-LI cytologique a été évalué sur les 102 ponctions par comptage manuel au microscope d'environ 200 cellules et dans un sous-groupe de 29 tumeurs (14 opérées) sur > 2000 cellules. Chez les patients opérés, le Ki67-LI a été évalué sur les pièces chirurgicales (au moins 2000 cellules comptées) et comparé avec le Ki67-LI de la FNA. L'évolution clinique a pu être suivie pour tous les patients jusque juin 2016.

RÉSULTATS

Le grade cytologique obtenu par EUS-FNA est confirmé à l'histologie sur pièce de résection chirurgicale dans 39/57 cas, reflétant un taux de concordance de 68.4% avec le seuil de 3% entre G1 et G2 (72% avec le seuil de 5%). L'accord entre

les grades cytologiques et histologiques est significatif, à la fois pour les seuils de 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) et 5% ($k=0.354$, $p<0.001$). La corrélation entre les valeurs brutes de Ki67-LI est également significative ($r=0.443$, $p=0.001$) et se renforce avec l'augmentation du nombre de cellules comptées ($r=0.574$, $p<0.001$ après exclusion des FNA contenant < 200 cellules ; $r=0.824$, $p<0.001$ pour les comptages > 2000 cellules). La taille tumorale est significativement plus petite en cas de gradations cytologiques et histologiques concordantes (26 vs. 35mm, $p=0.023$, seuil 5%). Trente-huit des 101 patients sont décédés avec un suivi médian de 70.5 mois. La survie globale (OS) médiane de la cohorte est de 235.30 mois. L'analyse de Log Rank ($p<0.001$) a pu identifier une OS significativement différente entre les différents grades tumoraux évalués sur la cytoponction, à la fois en utilisant le seuil de 3% (G1 235.30 mois, G2 68.68 mois et G3 10.95 mois) et de 5% (G1 235.30 mois, G2 36.35 mois et G3 10.95 mois ; HR 3.78 et 12.55). La survie sans progression (PFS) médiane est significativement meilleure (Log Rank $p<0.001$) pour les patients G1 sur FNA que G2 (39.80 mois) et G3 (10.07 mois) (HR vs. G1 : 2.61 et 14.70).

CONCLUSION

Il apparaît que la gradation cytologique des pNETs est mieux corrélée à l'analyse histologique lorsque la taille tumorale est plus petite et le nombre de cellules comptées plus important. Les erreurs de gradations qui persistent sont majoritairement des tumeurs G2 sur pièce opératoire, classées G1 à la FNA en raison de l'hétérogénéité des lésions. Néanmoins, la cytoponction est un outil efficace pour distinguer un groupe de patients de bon pronostic (G1) et un groupe de patient de plus mauvais pronostic (G3), à la fois en termes de survie globale et de survie sans progression. Les patients avec une tumeur neuroendocrine de grade 2 et 3 ont 3.78x et 12.55x plus de risque de décès que les patients G1 et sont 2.6x et 14.7x plus à risque de progression. Nos résultats apportent au clinicien un élément pronostique complémentaire lui permettant d'adapter son choix thérapeutique.

[1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

Prognostic relevance of pancreatic neuroendocrine tumors grading on EUS-FNA

BACKGROUND AND OBJECTIVES

Background and objectives : In the WHO 2010 classification, resection specimens of pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are graded using the Ki67-labeling index (Ki67-LI) (G1 : Ki67-LI < 2% ; G2 : 3-20%, G3 : > 20%). These past few years, endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) has become an important diagnostic tool of pNETs by collecting cytological samples. Although many studies have considered the diagnostic accuracy of EUS-FNA, only few have dealt with grading of pNETs in EUS-FNA. This study is an extension of a previously published paper from our team [1] that assessed prognostic value of Ki67-LI on EUS-FNA in 46 pNETs (of which 33 were surgically resected). The aim of this study is to compare (grades and raw values of) Ki67-LI on cytological analysis (FNA) with the ones obtained on surgical specimens. Analysis regarding influence of tumor size and number of counted cells in FNA grading will secondly be addressed, along with overall survival (OS) and progression free survival (PFS) estimates of all patients based on cytological grade.

METHODS

Between 1996 and 2013, 102 pNETs from 101 patients (57 required surgery) were retrospectively included in this multicentered study. All of them underwent EUS-FNA (22 or 25-gauge needle) at the time of diagnosis. Cytological Ki67-LI was evaluated on FNA material of the 102 tumors (200 cell count). In a subgroup of 29 FNA specimens, more than 2000 cells were counted (14 patients underwent surgery). For patients who underwent surgery, Ki67-LI of resected tumor was assessed (more than 2000 counted cells) and compared with Ki67-LI of the corresponding FNA specimen. All patients were followed-up until June 2016.

RESULTS

Cytological grade was consistent with histological grade in 39/57 cases hence a concordance rate of 68.4% when using a 3% cut-off between G1 and G2 tumors (72% if the cut-off is 5%). Agreement between FNA grade and surgical specimen was significant using a 3% ($k=0.434$, $p<0.001$) or a 5% cut-off ($k=0.354$, $p<0.001$). Concerning Ki67-LI absolute values, correlation remained significant ($r=0.443$, $p=0.001$) and raised when more tumor cells were counted ($r=0.574$, $p<0.001$ when FNA samples with less than 200 cells were excluded; $r=0.824$, $p<0.001$ when including only cases with more than 2000 counted cells). Mean tumor size was significantly smaller when cytological and histological grading was consistent (26 vs. 35mm, $p=0.023$, 5% cut-off). Thirty-eight of 101 patients died during a median follow-up of 70.5 months. The median overall survival (OS) of the entire population is 235.30 months. OS is significantly different between tumor grades based on cytological Ki67-LI (log rank test, $p<0.001$) with a 3% cut-off (G1 235.30 months, G2 68.68 months and G3 10.95 months) and a 5% cut-off (G1 235.30 months, G2 36.35 months and G3 10.95 months; HR vs. G1 : 3.78 and 12.55). The median progression free survival (PFS) is significantly greater (log rank test, $p<0.001$) for patients with a G1 tumor than for those with a G2 (39.80 months) or a G3 (10.07 months) tumor (HR vs. G1 : 2.61 and 14.70).

CONCLUSIONS

The current results indicate that pNETs cytological grading is accurate when tumor size is < 2 cm and more tumor cells are counted on FNA. Discrepancies are seen among G2 tumors that are often considered G1 on FNA material due to tumor heterogeneity. Nevertheless EUS-FNA is a valuable tool to distinguish patients with a good (G1 tumors) or a poor (G3 tumors) prognosis, in terms of both OS and PFS. Patients with G2 and G3 pNET have respectively 3.78 and 12.55 times higher risk of death than G1 patients and are 2.6 and 14.7 times more at risk of disease progression. Our results show that EUS-FNA is helpful to clinicians by providing important prognostic information leading to adequate therapeutic decisions.

[1] Weynand B., Borbath I., Bernard V., et al. Pancreatic neuroendocrine tumour grading on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: high reproducibility and inter-observer agreement of the Ki-67 labelling index. *Cytopathology* 2014, 25:389-95.

AFFILIATIONS

Services d'Anatomie Pathologique* et de Gastroentérologie**, Statistical Support Unit, Institut Roi Albert II***, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels.

Pathologische Ontleedkunde****, UZ Leuven, Leuven, Belgium