2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

APPORT DIAGNOSTIQUE DE L'EXPRESSION IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE POU2F3 DANS LES CARCINOMES PULMONAIRES NEUROENDOCRINES A PETITES CELLULES

RELOUZAT Alix

Née le 22 Novembre 1995 à Paris 14ème

Sous la direction de Mme la Professeure COPIN Marie-Christine

Membres du jury

Mr le Professeur URBAN Thierry	Président
Mme la Professeure COPIN Marie-Christine	Directrice
Mr le Docteur OULKHOUIR Youssef	Membre
Mme la Docteure ZIDANE-MARINNES Merzouka	Membre

Soutenue publiquement le :
24 Octobre 2025

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée RELOUZAT Alix
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le **10**/**10**/**2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE
Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAIS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine

PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine

LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au Président du jury,

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERRY URBAN
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Département de Pneumologie, CHU Angers

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse sans que nous ayons eu à travailler ensemble. J'espère que vous aurez plaisir à participer à ce projet.
Soyez assuré de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A la Directrice de thèse,

MADAME LA PROFESSEURE MARIE-CHRISTINE COPIN
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Votre patience et accompagnement durant ce projet et tout au long de mes études a été plus que nécessaire.
Merci pour votre gentillesse et apprentissage tout au long de mon cursus.
Soyez assurée de ma profonde reconnaissance et de mes remerciements les plus sincères.

Aux Membres du jury de thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR YOUSSEF OULKHOUIR
Praticien Hospitalier
Département de Pneumologie, CHU Angers

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury.
Merci pour le partage de vos connaissances et votre implication tout au long de nos échanges.
Soyez assuré de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

MADAME LA DOCTEUR Merzouka ZIDANE-MARINNES
Praticien Hospitalier
Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de partager avec moi vos connaissances dans ce domaine. Votre présence et disponibilité au sein du service sont une chance pour nous.
Soyez assurée de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Au Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire du CHU d'Angers

MADAME LA PROFESSEURE AUDREY ROUSSEAU,
Pour votre implication dans notre enseignement et vos connaissances que vous nous partagez chaque jour.

MADAME LA DOCTEURE SOPHIE MICHALAK,
Pour votre bienveillance et votre implication dans notre formation avec des explications toujours claires et transmises avec envie.

MADAME LA DOCTEURE ANNE CROUE,
Pour toutes les connaissances que vous nous transmettez.

MADAME LA DOCTEURE SARAH BELLAL,
Pour être toujours disponible et à l'écoute. Pour ton soutien et ta bienveillance à tout épreuve. Pour tout le savoir que tu nous transmets et ce depuis le début. Pour nos nombreux débats sur Koh-Lanta et Top Chef qui me manqueront cet hiver.

MONSIEUR LE DOCTEUR HELIES JEREMIE
Pour tous les moments partagés quand tu étais encore DJ et aux moments que tu partages avec nous dans une salle de macroscopie ou autour d'un verre. Pour ta patience et ta gentillesse.

MADAME LA DOCTEUR SIGNOLET ISABELLE
Pour votre accompagnement durant le stage de biologie moléculaire et pour m'avoir fait découvrir ce milieu durant une période difficile. Merci pour votre gentillesse.

Au Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire du CH du Mans

MADAME LA DOCTEUR ARMELLE FOULET-ROGER
MADAME LA DOCTEUR JUSTINE WACQUET
MONSIEUR LE DOCTEUR JEREMY SANDRINI
MONSIEUR LE DOCTEUR BERNARD PROHETTE
MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS-REMY DE YBARLUCEA
MONSIEUR LE DOCTEUR BAPTISTE SOURTY

Pour votre accueil, votre pédagogie toujours accompagnée de bonne humeur et tout ce que vous m'avez transmis durant mon passage.
Mes plus sincère remerciements.

MADAME LA DOCTEUR LADISLAS ROMANE
Merci pour ta disponibilité en tant que DJ avant ton expatriation au Mans et pour toutes discussions et débats toujours intéressants.

Au Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire de l'ICO Paul Papin

MADAME LA DOCTEUR VERONIQUE VERRIELE
MADAME LA DOCTEUR ISABELLE VALO
MADAME LA DOCTEUR FARIDA BENALLEGUE
MADAME LA DOCTEUR IRENE SPIRIDON

Pour votre accueil et les connaissances que vous transmettez toujours dans la gentillesse et la bienveillance. Merci de m'avoir appris la gynécologie et m'avoir donné envie de continuer

Enfin, à tous les techniciens et techniciennes, aide-laboratoires et secrétaires,
Merci pour votre patience sans faille et votre implication, sans vous nous ne ferions pas !

Liste des abréviations

CPNPC	Carcinome pulmonaire non à petites cellules
ADK	Adénocarcinome
CPC	Carcinome à petites cellules
NE	Neuroendocrine
CPC-P	Carcinome à petites cellules POU2F3+
POU2F3	POU class 2 homeobox 3
CNEGC	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
CNPC NOS	Carcinome non à petites cellules non otherwise specified / Carcinome indifférencié
PA	Paquets-années
PFS	Progression free survival / Survie sans progression
OS	Overall survival / Survie globale

Plan

INTRODUCTION

1. Généralités du cancer pulmonaire
2. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques
3. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Principes thérapeutiques
4. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Biomarqueurs et sous-types moléculaires
5. Objectif de l'étude

MATERIELS & MÉTHODES

1. Sélection des cas
2. Histologie & immunohistochimie
3. Collecte des données cliniques et histologiques des patients

RÉSULTATS

1. Description de la cohorte
2. Etude immunohistochimique par l'anticorps anti-POU2F3
3. Caractéristiques cliniques des patients atteints d'une tumeur POU2F3+
4. Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs POU2F3+

DISCUSSION

CONCLUSION

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

INTRODUCTION

1. Généralités du cancer pulmonaire

Le cancer pulmonaire est le cancer le plus fréquent en termes d'incidence dans le monde avec environ 2,5 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2022. Il constitue également la première cause de mortalité par cancer, responsable de 1,8 millions de décès par an (1). Les taux d'incidence les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés, notamment en Asie (1,5 millions de cas), en Europe (484000 cas) et Amérique du Nord (257 000 cas). En France, en 2023, 52 777 nouveaux cas ont été recensés (33 428 chez les hommes et 19 339 chez les femmes) entraînant 30 896 décès en 2022 (2). La survie à 5 ans, tous stades et histologies confondus est de 17% (3). L'âge moyen au diagnostic est en augmentation et atteint 67,8 ans en 2020.

Entre 2010 et 2023, le taux d'incidence tend à stagner chez les hommes (- 0.5%/an), alors qu'il augmente chez la femme (+ 4,3%/an) (4). De même, le taux de mortalité entre 2012 et 2022 a diminué chez l'homme (-3,1% par an en moyenne), tandis qu'il a augmenté chez la femme (+0,2% par an en moyenne) (2) (Figure 1).

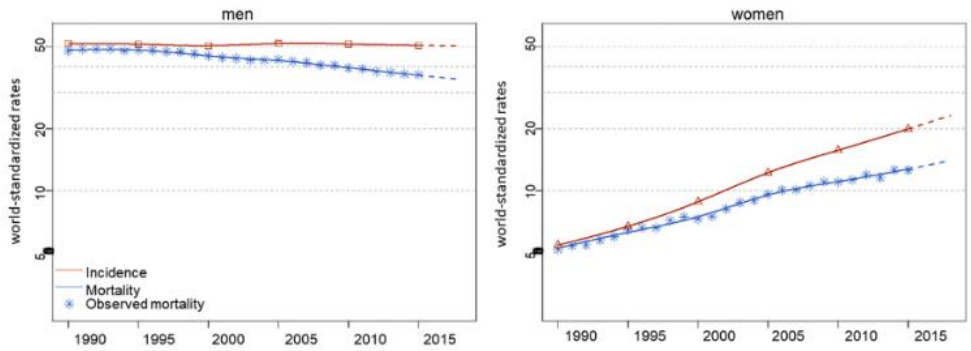


Figure 1 : Évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon le genre (1990-2018)

Cette tendance s'explique principalement par l'évolution des habitudes tabagiques dans la population, ainsi que par la prévalence accrue du cancer chez les patients victimes de tabagisme passif (5).

85% des cancers du poumon sont attribuables au tabac (3,6) ce qui en fait le principal facteur de risque. Ce risque est proportionnel à la durée et à l'intensité de la consommation et concerne également les expositions passives. Les autres facteurs de risque reconnus sont les expositions professionnelles (amiante, arsenic, radon, chrome), la pollution atmosphérique, les maladies et infections pulmonaires (tuberculose, bronchopeunomathie chronique obstructive, l'asthme, fibrose pulmonaire, emphysème) ainsi que les antécédents personnels et familiaux associés à des facteurs génétiques (2,6).

Les carcinomes pulmonaires résultent de multiples altérations génétiques, conduisant à l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur.

Différents types histopathologiques sont observés. Les plus fréquents sont les carcinomes non à petites cellules (CNPC) représentant 85% des cas, dont font partie les adénocarcinomes (ADK), les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à grandes cellules, et les carcinomes à petites cellules (CPC) représentant 15% des cas (7).

2. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques

Les carcinomes à petites cellules pulmonaires sont les tumeurs neuroendocrines les plus fréquentes et les plus agressives. Ils représentent environ 15% des cancers broncho-pulmonaires mais leur incidence tend à diminuer. Il semble exister un lien entre la diminution de la fréquence du carcinome à petites cellules (CPC) et l'évolution du type de cigarettes consommées (réduction de certains goudrons et additifs, changement dans la fabrication des

filtres)(4). Plus fréquents chez l'homme âgé de 60 à 70 ans et fortement liés au tabagisme, ils se manifestent par une évolutivité rapide des signes cliniques qui sont souvent non spécifiques (toux, dyspnée, douleur thoracique, asthénie, perte de poids) dus à leur localisation et à un éventuel syndrome paranéoplasique associé (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, syndrome de Cushing, hypercalcémie, syndrome de Pierre-Marie-Foix) (8).

Ces tumeurs sont le plus souvent situées dans la région médiastinohilaire et s'accompagnent de lymphadénopathies médiastinales plus ou moins volumineuses. Elles sont souvent diagnostiquées à un stade métastatique, avec des métastases fréquentes de localisation cérébrale, osseuse et hépatique.

Le diagnostic repose sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de la lésion ou d'un site métastatique. Histologiquement, le CPC se caractérise par une prolifération de cellules tumorales de petite taille (moins de 3 fois la taille d'un lymphocyte) d'architecture massive. Les cellules tumorales sont ovalaires ou fusiformes ; elles ont un cytoplasme peu abondant et un noyau à chromatine fine, granuleuse et peu nucléolé. Il existe fréquemment une déformation réciproque des noyaux. Les figures mitotiques sont nombreuses, souvent supérieures à 10 mitoses / 2mm². Il s'y associe fréquemment des plages de nécrose ainsi que des artéfacts d'écrasement dus à la technique de la biopsie. (9)

Une étude immunohistochimique est réalisée pour confirmer le diagnostic (Figure 2). Il s'agit des marqueurs neuroendocrines (NE) anti-Chromogranine A, anti-Synaptophysine, anti-INSM1 et anti-CD56 qui sont dans 90% des cas positifs. Parmi ces marqueurs on peut noter que l'expression de CD56 est plus sensible mais moins spécifique et que INSM1 est décrit comme plus spécifique (10)(11). L'immunomarquage par l'anticorps anti-TTF1 est positif dans 90 à 95% des cas. Les CPC expriment les cytokératines AE1/AE3 de manière

particulière avec un marquage granuleux cytoplasmique et parfois un renforcement en dot para-nucléaire. La p40 utilisée comme marqueur de carcinome épidermoïde n'est pas exprimée dans les CPC. L'index de prolifération (Ki67) évalué par l'anticorps MIB1 est très élevé, souvent supérieur à 70% (9).

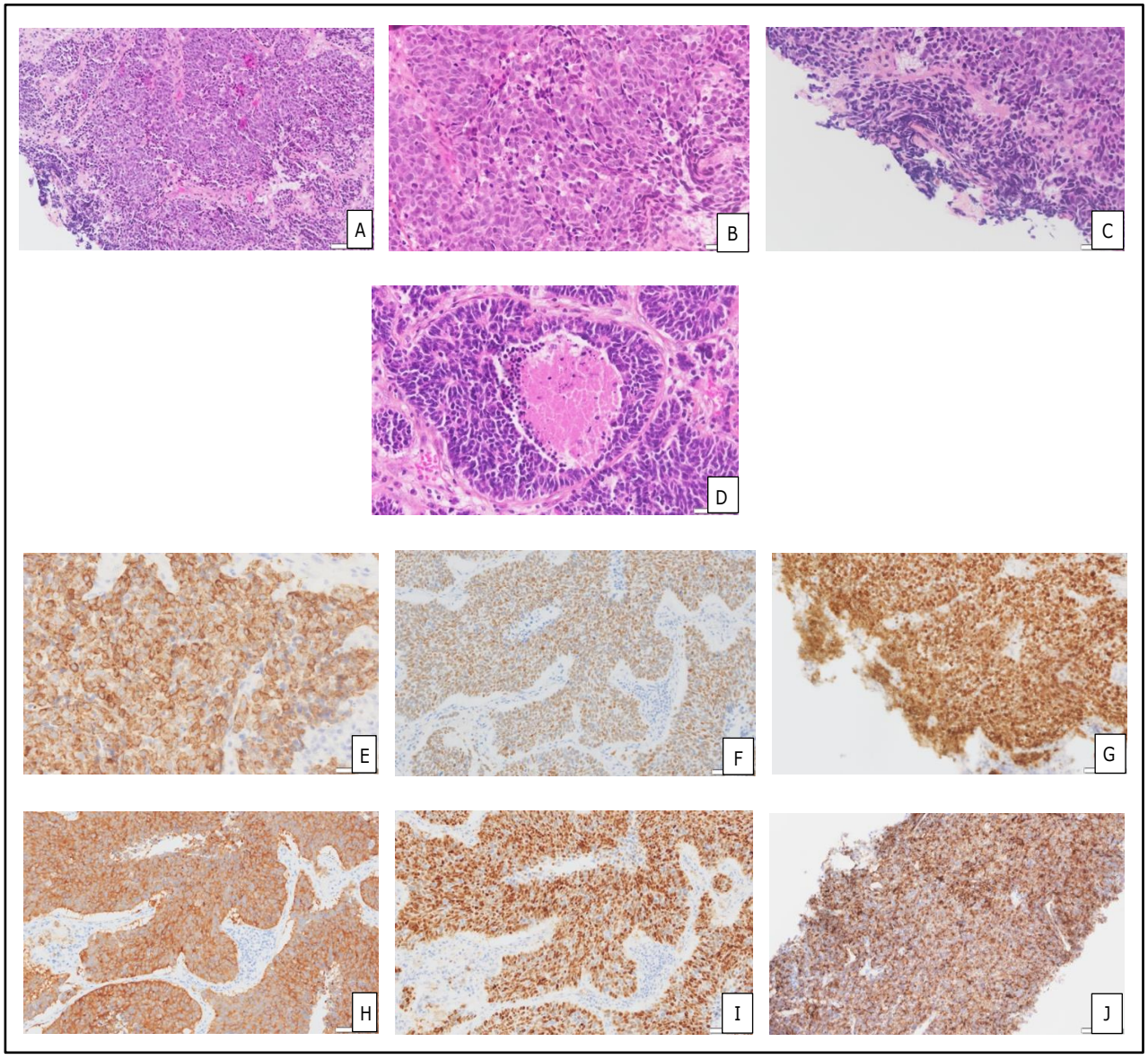


Figure 2 : Histologie et marquage immunohistochimique des carcinomes pulmonaires à petites cellules. **A** : architecture diffuse des cellules tumorales. **B** : cellules tumorales de petite taille au noyau à chromatine fine et peu nucléolé. **C** : artefact d'écrasement en périphérie. **D** : zone de nécrose centrale. **E** : immunomarquage par AE1/AE3. **F** : immunomarquage par TTF1. **G** : immunomarquage par MIB1 (Ki67 100%). **H** : immunomarquage par Synaptophysine. **I** : immunomarquage par INSM1. **J** : immunomarquage par Chromogranine A.

Un bilan d'extension (scanner thoraco-abdomino-pelvien, imagerie par résonance magnétique cérébrale, tomographie à émission de positons) permet de définir le stade de la maladie et d'adapter le traitement (12) (Annexe 1 & 2).

3. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Principes thérapeutiques

Le traitement des CPC de stade I à III (cancer localisé ou localement avancé) repose en première ligne sur l'association d'une chimiothérapie par cisplatine et étoposide associée à une radiothérapie thoracique (12). Il existe actuellement un essai de phase 3 (ADRIATIC) (13,14) comparant l'ajout du Durvalumab (anti-PDL1) vs placebo en tant que traitement de consolidation après chimio-radiothérapie. Les analyses intermédiaires réalisées sont en faveur d'un gain de 2 mois de vie et une augmentation de la survie sans progression de 13%.

Pour les CPC de stade IV (métastatique), le traitement repose sur une chimiothérapie associée à une immunothérapie (Carboplatine+etoposide+atézolizumab IMpower133 (15) ou Carboplatine/Cisplatine+etoposide+durvalumab CASPIAN (16)). En cas de contre-indication à l'immunothérapie seule une chimiothérapie sera recommandée. (Figure 3)

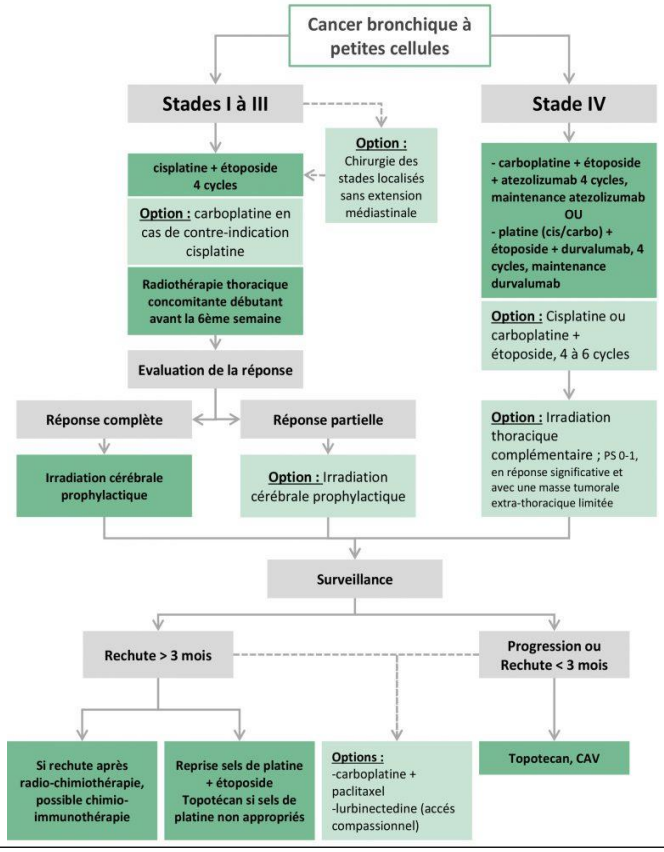


Figure 3 : Algorithme de traitement des CPC (référentiel AURA 2025)

Malgré ces options thérapeutiques, le pronostic des CPC reste sombre. Pour les stades localisés, la médiane de survie est de 25-30 mois et la survie à 5 ans de 16-28%. Pour les stades métastatiques, la médiane de survie est de 13 mois et la survie à 5 ans de 12% (8).

Le pronostic très défavorable de ces cancers incite de plus en plus les chercheurs à se pencher sur les caractéristiques précises de ces tumeurs et plus particulièrement sur la présence de biomarqueurs qui pourraient être une porte d'entrée à une thérapie plus spécifique.

4. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Biomarqueurs et sous-types moléculaires

Contrairement au CPC, les CPNPC ont bénéficié depuis plusieurs années d'avancées thérapeutiques permettant de constater une augmentation de la survie globale des patients d'au moins 5% tout stade confondu (17).

Plus récemment des études ont été réalisées afin d'approfondir les connaissances concernant les CPC et espérer améliorer la survie par d'autres options thérapeutiques. Les mutations de TP53 et l'inactivation du gène suppresseur de tumeur RB1 sont les altérations génétiques les plus fréquentes et les mieux connues dans ces tumeurs (18). D'autres gènes tels que MYC, BCL2, PTEN, SLIT2, CREBBP, EPHA7, FGFR1 et NOTCH1 ont été identifiés comme porteurs de mutation. (19).

De nouveaux biomarqueurs émergents ont plus récemment été mis en lumière notamment les protéines SLFN11 et DLL3. Cette dernière est un récepteur inhibiteur atypique du ligand NOTCH1 impliqué dans la différenciation cellulaire. Elle induit aussi l'expression de SNAI1 qui participe à la migration tumorale et à son invasion dans les tissus. Par ailleurs DLL3 est une cible du facteur de transcription ASCL1 qui joue un rôle dans la

différenciation neuronale des cellules. DLL3 est exprimée dans plus de 75% des CPC ce qui en fait un biomarqueur intéressant en tant que cible thérapeutique (20,21). Concernant SLFN11, ce gène est présent sur le chromosome 17 et code pour une protéine impliquée dans la carcinogenèse de tumeurs très variées tel le sarcome d'Ewing, le mélanome et les cancers du pancréas, pulmonaire ou encore du col utérin. Des taux élevés de cette protéine seraient un facteur de meilleur pronostic. En effet la forte expression de SLFN11 est corrélée à une meilleure réponse aux inhibiteurs de PARP, aux agents alkylants ainsi qu'aux inhibiteurs des topoisomérases I et II (22).

Des essais cliniques évaluant la réponse thérapeutique à l'aide de traitement ciblant ces biomarqueurs sont actuellement en cours et pourraient être une solution de 2ème ligne dans les CPC (23).

Les CPC ont longtemps été considérés comme un groupe homogène de tumeurs jusqu'à la découverte de différents sous-types moléculaires basés sur l'expression de facteurs de transcription neuroendocrines ou non (17). On identifie les CPC-A exprimant le facteur ASCL1 (70% des cas de CPC), les CPC-N exprimant NEUROD1 (15-17%), les CPC-P exprimant POU2F3 (7-14%) et les CPC-Y exprimant YAP1 (2 à 10%) (Figure 4) (Tableau I). Ce dernier sous-type est d'existence actuellement controversée car les tumeurs exprimant YAP1 partagent souvent des caractéristiques avec d'autres sous-types de CPC (ex. : expression simultanée de NEUROD1 ou ASCL1). Ceci suggère que YAP1 pourrait plutôt représenter un phénotype transitoire ou mixte, plutôt qu'un sous-type indépendant. Certains auteurs proposent de le renommer en sous-type "inflammatoire" (CPC-I) pour refléter cette complexité (24).

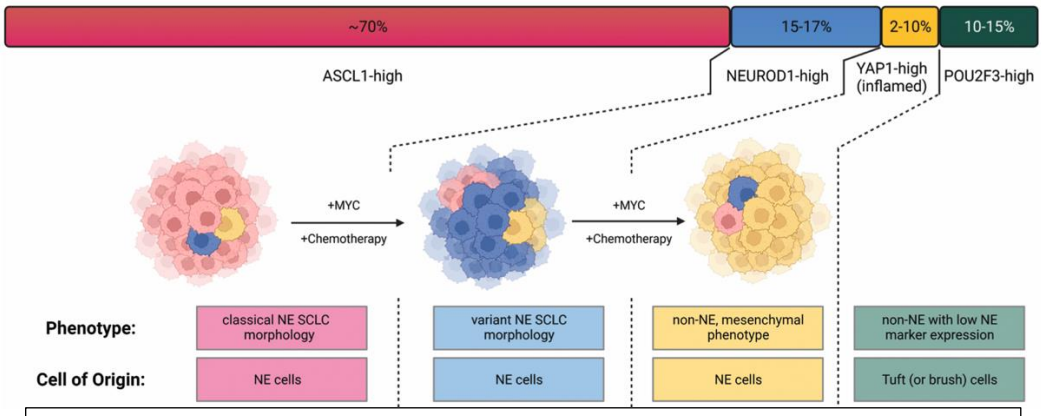


Figure 4 : Description et répartition des sous-types immunohistochimiques des carcinomes pulmonaires à petites cellules

Ces sous types sont principalement exclusifs mais il a été rapporté des expressions combinées de certains facteurs de transcription, de signification indéterminée. Par exemple les CPC-P peuvent exprimer faiblement NEUROD1 ou ASCL1 (25).

Sous-type	Biomarqueur	Caractéristiques
SCLC-A	ASCL1	Expression forte des marqueurs neuro-endocrines ;TTF1 positif; expression élevée de DLL3 Forme histologique classique
SCLC-N	NEUROD1	Expression des marqueurs neuro-endocrines;TTF1 positif; expression élevée de DLL3 Fréquemment observée dans les formes histologiques mixtes ou combinées
SCLC-P	POU2F3	Expression faible ou absente des marqueurs neuro-endocrines;TTF1 et DLL3 faiblement exprimés Expression absente ou faible de ASCL1 et de NEUROD1
SCLC-Y	YAP1	Expression faible ou absente de ASCL1 et de NEUROD1 ; RB1 non muté
SCLC-I	Signature « inflammatoire »	Expression faible de ASCL1, NEUROD1 et POU2F3 Expression variable de PD-L1/PD1

Tableau I : Classification moléculaire des carcinomes pulmonaires à petites cellules selon des sous-types immunohistochimiques. (*SCLC : small cells lung cancer : CPC*)

POU2F3 (POU class 2 homeobox 3) est un facteur de transcription de la famille des protéines POU impliquées dans le développement et la différenciation cellulaire (25,26). Il est exprimé au niveau des cellules dites « tuft-cells » qui sont des cellules chimiosensorielles présentes en faible nombre notamment dans l'épithélium gastrointestinal et respiratoire (27,28). Récemment des études ont mis en évidence la présence de ce facteur de transcription dans certaines tumeurs et plus particulièrement dans certains types de carcinomes neuroendocrines à petites cellules pulmonaires appelés CPC-P (25,26).

La sensibilité et la spécificité du marquage immunohistochimique de POU2F3 pour le diagnostic de CPC-P par rapport à d'autres types tumoraux pulmonaires ou extra-pulmonaires a été évaluée à 82,1% et 99,4% respectivement, avec une intensité de marquage modérée à élevée selon les études (29).

Les CPC-P peuvent avoir des caractéristiques morphologiques différentes des CPC classiques et plus particulièrement présenter des aspects similaires à ceux observés dans les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC) (30). Les cellules peuvent avoir un cytoplasme plus abondant, un noyau plus volumineux et hyperchromatique ainsi qu'un nucléole plus proéminent. Il a par ailleurs été rapporté un stroma tumoral plus abondant et inflammatoire ainsi qu'une architecture plus nodulaire (30). Au niveau immunohistochimique, ces CPC-P sont caractérisés par la négativité ou la faible expression des marqueurs neuroendocrines et de TTF1 ainsi que la forte expression de c-MYC (31,32). Ces caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques suggèrent pour le pathologiste des diagnostics différentiels tels que ceux de CNEGC ou de carcinome indifférencié, carcinome non à petites cellules NOS (CNPC NOS). Certaines études se sont aussi penchées sur les caractéristiques moléculaires de ces tumeurs et ont retrouvé des profils similaires à savoir la perte de RB1, une mutation de TP53, de NOTCH ou encore de KMT2D (26,29,32). Il a aussi été mis en évidence une fréquence plus élevée de mutation de PTEN et d'amplification de c-MYC (26,29).

Les caractéristiques de ces CPC-P restent à approfondir afin de mieux cibler les patients qui pourraient bénéficier de nouvelles options thérapeutiques et éventuellement de thérapie ciblée avec pour objectif une augmentation de leur survie.

5. Objectif de l'étude

Les carcinomes pulmonaires à petites cellules de sous-type POU2F3 (CPC-P) restent mal caractérisés, malgré leur potentiel intérêt pronostique et thérapeutique. Leur identification est compliquée par un chevauchement morphologique et immunohistochimique avec d'autres sous-types tumoraux tels que les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules ou les carcinomes non à petites cellules NOS. Une meilleure définition de leurs critères diagnostiques est donc essentielle pour affiner la prise en charge des patients.

Notre travail vise à :

1. **Évaluer la fréquence des CPC-P** dans une cohorte rétrospective de **carcinomes pulmonaires à petites cellules primitifs**, diagnostiqués au Département de Pathologie du CHU d'Angers. Cette analyse permettra de situer la fréquence localement par rapport aux données de la littérature (5–15 % selon les études).
2. **Comparer les caractéristiques cliniques, morphologiques et immunohistochimiques** des CPC-P à celles rapportées dans la littérature, en mettant l'accent sur :
    - Les **profils cliniques** (âge, sexe, statut tabagique, stade au diagnostic).
    - Les **particularités morphologiques** (architecture tumorale, taille et forme des cellules, présence de nécrose, stroma inflammatoire).
    - Les **marqueurs immunohistochimiques** (expression de POU2F3, Chromogranine A, Synaptophysine, INSM1, TTF1)
3. **Étendre l'analyse à une série complémentaire** de **carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC)** et de **carcinomes non à petites cellules NOS**, diagnostiqués pendant la même période.

Notre objectif est diagnostique et vise à déterminer les critères les plus discriminants pour le diagnostic des CPC-P, afin de :

- **Optimiser la stratégie immunohistochimique** en routine, en précisant les contextes morphologiques ou cliniques justifiant systématiquement l'étude de l'expression de POU2F3.
- Proposer un **algorithme diagnostique** intégrant POU2F3, pour réduire les erreurs de classification et améliorer la prise en charge des cas ambigus (ex. : CPC vs CNEGC vs carcinomes NOS).
- **Guider les pathologistes** vers une identification plus fiable des CPC-P, en soulignant les caractéristiques tumorales morphologiques et/ou immunohistochimiques qui doivent alerter sur la nécessité d'un marquage POU2F3.

MATERIELS & MÉTHODES

1. Sélection des cas

Les cas diagnostiqués dans le Département de pathologie du CHU d'Angers entre le 1er janvier 2021 et le 31 décembre 2024, de carcinome neuroendocrine et carcinome non à petites cellules NOS ont été recueillis via la base de données du logiciel DIAMIC en utilisant les codes ADICAP suivants :

- S7Z4 : CARCINOME NEUROENDOCRINE A PETITES CELLULES (136 cas),
- S7Z6 : CARCINOME NEUROENDOCRINE A GRANDES CELLULES (13 cas) et
- X7E0 : CARCINOME INDIFFERENCIE (CNPC NOS) associé aux codes organes RP « POUMON » et RB « BRONCHE » (59 cas).

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Origine extra pulmonaire
- Diagnostic final différent
- Différenciation complexe
- Origine primitive indéterminée
- Biopsie osseuse
- Matériel non disponible ou en quantité résiduelle insuffisante

2. Histologie & immunohistochimie

Les blocs de paraffine ainsi que les lames histologiques ont été désarchivées et les prélèvements ont été testés avec l'anticorps POU2F3 par technique immunohistochimique. Cet anticorps a été mis au point dans le laboratoire à l'aide de l'automate Leica Bond III. La souche monoclonale E5N2D de lapin (Cell Signaling, Ozyme-RUO) a été utilisée. Une dilution à 1/400, une incubation de 20 minutes puis un démasquage de 30 minutes par le tampon

EDTA, ER2 (pH 9.0) ont été réalisés selon les recommandations du fournisseur (Annexe 3). Un test immunohistochimique sur tissu sain et dont le marquage est connu et attendu a permis de valider notre protocole (27,33) : à savoir une expression positive nucléaire intense dans les cellules gastro-intestinales de l'intestin grêle et dans les cellules des tubes contournés proximaux du rein avec un gradient d'intensité cortico-médullaire (Figure 5).

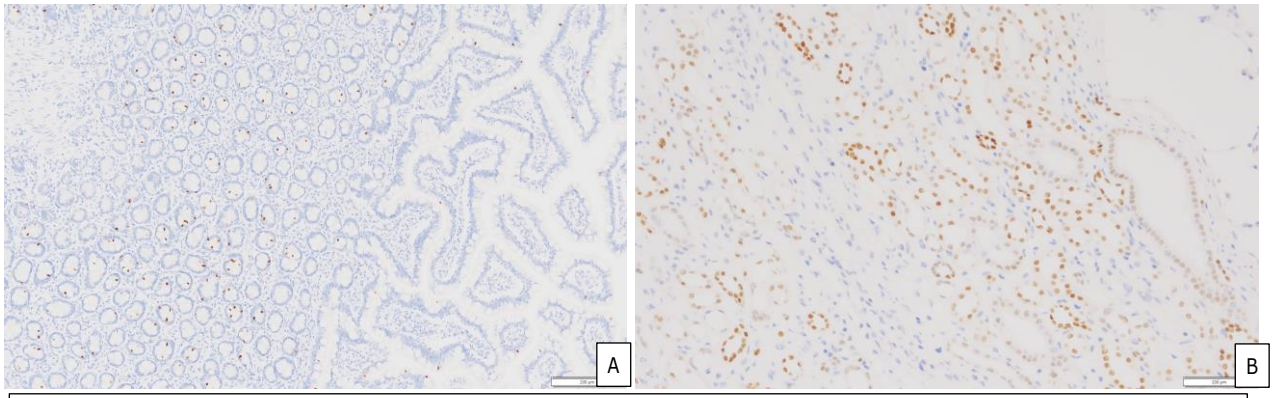


Figure 5 : immunomarquage par POU2F3 de cellules tuft cells dans l'intestin grêle **(A)** et dans le rein **(B)**.

Les marquages immunohistochimiques (AE1/AE3, INSM1, Synaptophysine, Chromogranine A, TTF1, P40 et MIB1) des CPC ont été réalisés au moment du diagnostic ou par nos soins pour les prélèvements d'intérêts (POU2F3 +) ne disposant pas du panel complet. Les détections immunohistochimiques ont été réalisées à l'aide de l'automate Leica Bond III selon le protocole du laboratoire.

Les marqueurs neuroendocrines ont été catégorisés selon leur intensité et leur répartition de positivité dans la tumeur :

- Si deux ou les trois marqueurs NE étaient exprimés de façon intense ou sur la majorité des cellules alors le marquage était considéré comme fort (NE-fort).
- Dans les autres cas, (marqueurs NE tous négatifs ou un à deux marqueurs faibles sur une partie des cellules), le marquage était considéré comme faible (NE-faible).

3. Collecte des données cliniques et histologiques des patients

Les données cliniques que nous avons extraites des dossiers patients sont les suivantes : le genre, l'âge au diagnostic, le stade de la maladie, l'exposition au tabac, le type de prélèvement réalisé et la date de décès le cas échéant. Ces informations ont été recueillies à l'aide du Dr OULKHOUIR Youssef et intégrées dans un tableur Excel.

La description histologique ainsi que la présence ou non des marqueurs immunohistochimiques ont été recueillis à l'aide des comptes-rendus édités pour chaque patient et rapporté dans un tableur Excel.

RÉSULTATS

1. Description de la cohorte

Deux cent huit cas ont été extraits de la base de données Diamic. Vingt et un cas ont été exclus car ils correspondaient à des prélèvements d'origine extra pulmonaire, 15 à un autre diagnostic final, 9 à une origine primitive indéterminée, 8 à une différenciation complexe, 7 à un prélèvement de nature osseuse, 9 à un matériel non disponible (demande d'avis de l'extérieur) et un à une insuffisance de matériel.

Notre cohorte comportait 138 cas disponibles pour l'étude, 103 CPC, 26 diagnostiqués initialement CNPC NOS et 9 diagnostiqués initialement CNEGC (Figure 6).

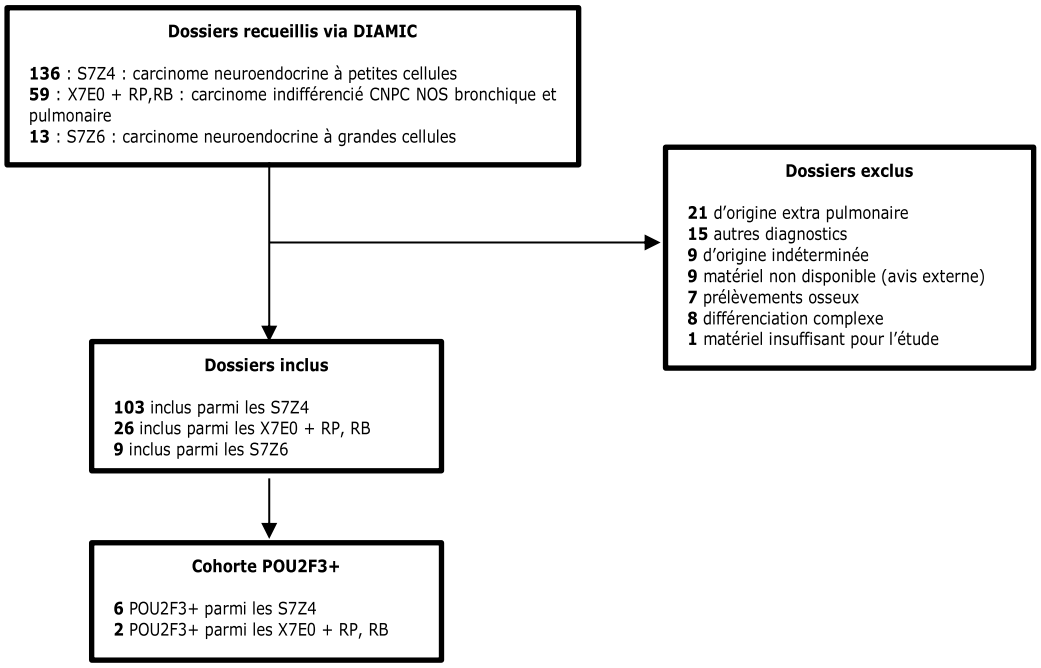


Figure 6 : Diagramme de flux de la cohorte

2. Étude immunohistochimique par l'anticorps anti-POU2F3

L'expression de POU2F3 est nucléaire. Était considéré comme positif un marquage nucléaire et diffus des cellules carcinomateuses (Figure 7).

Parmi les 138 prélèvements testés par cet anticorps, 8 (5,8%) étaient positifs. Six de ces tumeurs avaient été diagnostiquées initialement carcinome neuro endocrine à petites cellules et deux carcinomes non à petites cellules NOS. Aucun marquage POU2F3+ n'a été observé dans le groupe de tumeurs diagnostiquées carcinome neuroendocrine à grandes cellules.

Dans l'ensemble de nos tumeurs POU2F3+ le marquage était intense nucléaire et concernait 100% des cellules tumorales.

Nous avons constaté la présence d'un marquage faible et sur une petite quantité de cellules (10 à 40) sur trois tumeurs du groupe CNPC NOS. Ce marquage n'était pas assez significatif pour être considéré comme positif et ces tumeurs n'ont pas été incluses dans le groupe POU2F3+.

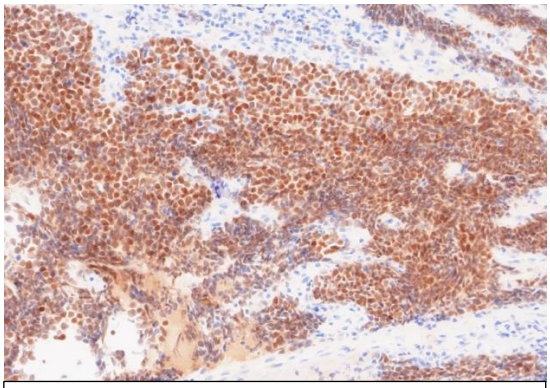


Figure 7 : Immunomarquage positif des cellules carcinomateuses par l'anticorps anti-POU2F3.

3. Caractéristiques cliniques des patients atteints d'une tumeur POU2F3+

Les patients atteints d'une tumeur POU2F3+ correspondaient à 7 hommes (87,5%) et une femme (12,5%) et l'âge moyen au diagnostic était de 76,9 ans avec un âge médian de 77 ans (66-86 ans). La répartition des tranches d'âge était la suivante : <70 ans (n=2), 70–79 ans (n=2), ≥80 ans (n=4). Tous les patients étaient tabagiques avec une moyenne et une médiane de 35 paquets-années (PA) (10–60 PA). Au moment du diagnostic et après bilan d'extension, les huit patients POU2F3+ étaient au stade IV de la maladie.

La survie sans progression n'était pas disponible pour trois des huit malades et la survie globale n'était évaluable que pour 7 d'entre eux.

La médiane de survie sans progression (PFS) a été évaluée à 7.0 mois (5-36 mois) et la survie globale (OS) à 12.0 mois (1-41 mois) (Figure 8).

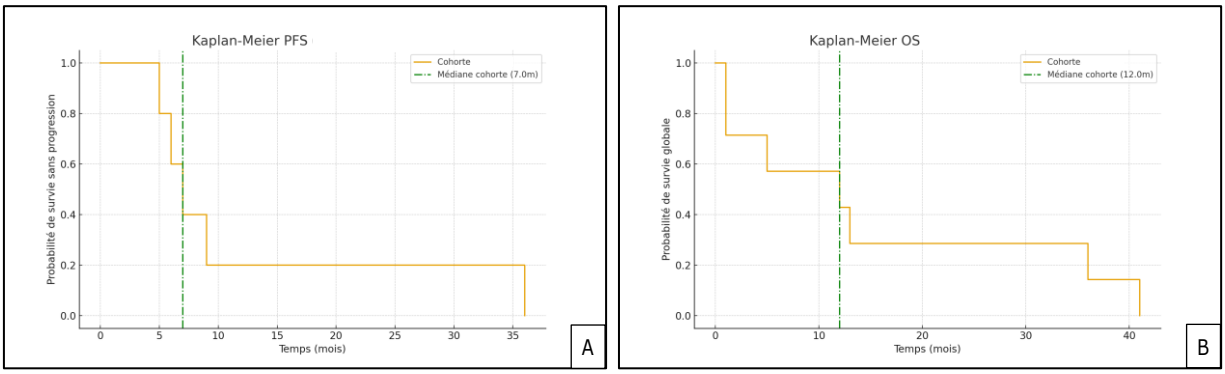


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la survie sans progression (PFS) **(A)** et la survie globale (OS) **(B)** des patients POU2F3+.

4. Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs POU2F3+

Les prélèvements diagnostiques correspondaient pour un patient à une biopsie de la lésion du lobe inférieur gauche (12,5%), pour 2 patients à une cytoponction transbronchique échoguidée (25%) et pour 5 patients à une biopsie bronchique (62,5%). Les échantillons des huit patients ont tous bénéficiés d'un marquage immunohistochimique par les anticorps anti-INSM1, Chromogranine A, Synaptophysine, AE1/AE3, TTF1, p40, MIB1 et POU2F3.

Les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques détaillées de ces CPC-POU2F3+ sont reportées en annexe 4 et 4bis.

Sur les 8 tumeurs POU2F3+, 6 ont été diagnostiquées initialement comme des CPC. L'une d'elle présentait toutefois des caractéristiques atypiques telles qu'une architecture en nids et un stroma fibreux abondant. Deux tumeurs POU2F3+ étaient diagnostiquées initialement CNPC NOS devant la présence d'atypies morphologiques (cellules de plus grande taille au noyau hyperchromatique et fortement nucléolé).

Cinq tumeurs POU2F3+ avaient une morphologie classique de CPC et ont été diagnostiquées comme telles.

Aucune tumeur POU2F3+ ne faisait partie des cas diagnostiqués initialement CNEGC.

Concernant les marquages immunohistochimiques les huit tumeurs étaient positives pour AE1/AE3 (100%) avec un marquage cytoplasmique granuleux pour l'ensemble des tumeurs et aucune n'exprimait TTF1 (100%).

Dans la cohorte CPC (n=103), dix-huit tumeurs étaient TTF1- parmi lesquelles 6 ont présenté un marquage POU2F3+ et 12 une absence de marquage. Le profil TTF1- pour la détection des CPC-POU2F3+ a donc une sensibilité de 100% et une spécificité de 87,8%. (Tableau II). Parmi la cohorte CNPC NOS (n=26), toutes les tumeurs étaient TTF1- dont deux POU2F3+.

	TTF1+	TTF1-	Total
POU2F3 +	0	6	6
POU2F3 -	85	12	97
Total	85	18	103

Tableau II : Corrélation entre l'expression de POU2F3 et de TTF1 dans les CPC

Parmi les tumeurs POU2F3+, six (75%) présentaient un marquage « NE-faible ». Quatre cas concernaient les tumeurs diagnostiquées CPC et deux cas les tumeurs diagnostiquées CNPC NOS. Les 2 autres tumeurs POU2F3+ (25%) présentaient un marquage « NE-fort » et faisaient partie du groupe des CPC.

Neuf CPC sur 103 avaient un profil NE-faible et 4 d'entre eux sont POU2F3+ (44%). Quatre-vingt-quatorze cas avaient un profil NE-fort et 2 d'entre eux sont POU2F3+ (Tableau III). Le profil NE-faible pour la détection des CPC-POU2F3+ a donc une sensibilité de 66,7% et une spécificité de 94,8%.

	NE+	NE -	Total
POU2F3 +	2	4	6
POU2F3 -	92	5	97
Total	94	9	103

Tableau III : Corrélation entre l'expression de POU2F3 et des marqueurs neuroendocrines dans les CPC

Pour les CNPC NOS, les marqueurs neuroendocrines n'étaient pas systématiquement réalisés. Néanmoins, cinq patients étaient NE-faible dont deux POU2F3+. Aucune tumeur n'avait de marqueur NE-fort.

Une tumeur POU2F3+ et diagnostiqué initialement CPC présentait une positivité sur de rares cellules pour p40.

DISCUSSION

Notre étude a porté sur 138 patients pris en charge entre janvier 2021 et décembre 2024 dans le service d'Oncologie Thoracique du CHU d'Angers pour un carcinome neuroendocrine à petites cellules (CPC), un carcinome neuroendocrine à grandes cellules (CNEGC) ou un carcinome indifférencié (CNPC NOS). Chez 8 patients (soit 5,8%), la tumeur exprimait POU2F3 : 6 cas initialement diagnostiqués CPC et 2 cas initialement classés CNPC NOS. Cette fréquence, bien que correspondant à la limite basse, est conforme aux données de la littérature qui rapportent une fréquence de 5 à 15% des CPC POU2F3+ (17,34).

Les patients de notre cohorte étaient majoritairement des hommes (87,5%), d'âge plus avancé que dans les séries nationales (médiane de 77 ans dans notre étude contre 66 ans dans les séries nationales) (35) et fortement tabagiques (moyenne : 35 PA), confirmant l'importance du tabagisme comme facteur de risque majeur (3,6). Tous les cas étaient diagnostiqués à un stade métastatique, en accord avec les données connues selon lesquelles environ 70% des CPC sont découverts à un stade avancé (8).

La comparaison avec les résultats de l'essai IMpower133 (chimiothérapie + atezolizumab en 1ère ligne) (15,36) a montré des résultats similaires par rapport aux données de survie tous sous-types confondus : malgré une population plus âgée, la survie sans progression (PFS) médiane atteignait 7,0 mois dans notre cohorte POU2F3+ (vs 5,2 mois dans IMpower133, tous sous-types confondus) et la survie globale (OS) médiane était de 12,0 mois dans notre cohorte POU2F3+ (vs 12,3 mois tous sous types confondus et 9,6 mois pour les CPC POU2F3+ dans IMpower133) (24) (Figure 9). L'étude de *Solta et al*.(31) rapportait une survie globale meilleure chez les patients atteints d'un CPC-P ; toutefois, ces résultats n'ont pas été observés dans les travaux ultérieurs (25,26,37).

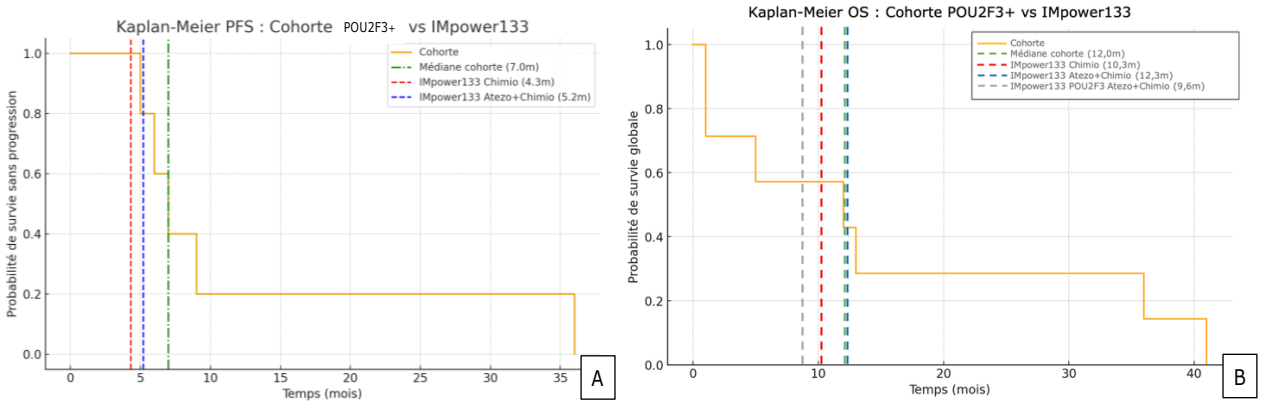


Figure 9 : Comparaison des médianes de survie sans progression (PFS) **(A)** et de survie global (OS) **(B)** des patients aux tumeurs POU2F3+ versus les résultats obtenus dans l'étude IMpower133.

De récentes études ont suggéré une sensibilité thérapeutique différente selon les sous-groupes. Il a été rapporté dans le sous-type CPC-P une sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP indépendamment du statut SLFN 11, contrairement aux sous-types CPC-A et CPC-N qui y semblent sensibles uniquement si SLFN 11 est positif (23,24).

Sur le plan microscopique, les CPC présentent habituellement une morphologie caractéristique (petites cellules avec très peu de cytoplasme, chromatine fine, nucléole peu visible et forte activité mitotique) (9). Cependant, des atypies morphologiques (cellules de plus grande taille, noyau hyperchromatique et fortement nucléolé ainsi que la présence d'un stroma abondant) peuvent conduire à des hésitations diagnostiques, notamment entre CPC, CNEGC et CNPC NOS.

L'expression de POU2F3 ayant été décrite dans des CNEGC (30) l'analyse rigoureuse de la morphologie est primordiale. Dans cette étude, 14 des 37 CNEGC analysés (environ 38%) exprimaient POU2F3. Ces CNEGC POU2F3+ partagent des caractéristiques morphologiques et phénotypiques avec les CPC POU2F3+, notamment : une architecture en nids, un stroma abondant, une faible expression des marqueurs neuroendocrines classiques (TTF-1, synaptophysine, chromogranine A) et une expression élevée de bcl-2, c-Myc et c-kit. L'étude de l'expression de POU2F3 est donc un outil clé pour affiner le diagnostic dans les cas

de morphologie ambiguë. Les auteurs soulignent que ces tumeurs forment un « continuum » plutôt que des catégories distinctes, ouvrant la voie à des stratégies thérapeutiques communes.

Dans notre série POU2F3+, deux cas initialement classés CNPC NOS ont finalement été reclassés en CPC POU2F3+ grâce à l'immunohistochimie, confirmant l'intérêt diagnostique de ce marqueur, en accord avec d'autres travaux. Une précédente étude avait aussi mis en évidence l'aide de POU2F3 dans la meilleure caractérisation diagnostique des tumeurs indifférenciées (26).

Concernant l'immunohistochimie, les CPC sont dans 90 à 95% des cas TTF1+ et expriment les marqueurs neuroendocrines dans 90% des cas (9). Les tumeurs POU2F3+ se distinguent par un profil différent : TTF1 souvent négatif et faible ou absence d'expression ou faible expression des marqueurs neuroendocrines (29,30,38). Dans notre cohorte de CPC, l'absence de TTF1 s'est révélée être un marqueur très sensible (100%) et mais beaucoup moins spécifique (87,6%) pour identifier les CPC POU2F3+. L'expression faible ou absente des marqueurs neuroendocrines suggérait également fortement le diagnostic de CPC POU2F3+ dans la cohorte de CPC dans notre étude (sensibilité 66,7% et spécificité 94,8%).

Enfin, certaines hypothèses physiopathologiques (39) suggèrent une origine commune des carcinomes neuroendocrines POU2F3+ et des cellules tuft, possiblement à partir des cellules basales, ce qui pourrait expliquer la plasticité observée dans certains profils morphologiques et immunohistochimiques et notamment l'expression de P40 dans une de nos tumeurs POU2F3+.

Ainsi, notre étude confirme la pertinence de POU2F3 comme marqueur diagnostique dans les situations complexes sur le plan morphologique et souligne son intérêt potentiel comme facteur pronostique et thérapeutique. Les éléments recueillis nous permettent de proposer une première ébauche d'arbre décisionnel intégrant POU2F3 dans le diagnostic des CPC (Figure 10).

L'étude de l'expression de POU2F3 est recommandée dans les cas suivants :

-Morphologie de CPC typique / Marqueurs NE-forts / TTF-1-

-Morphologie de CPC typique / Marqueurs NE-faibles ou négatifs

-Morphologie intermédiaire entre un CNPC NOS et un CPC, quels que soient les résultats immunohistochimiques

- Hésitation diagnostique entre CPC et CNEGC

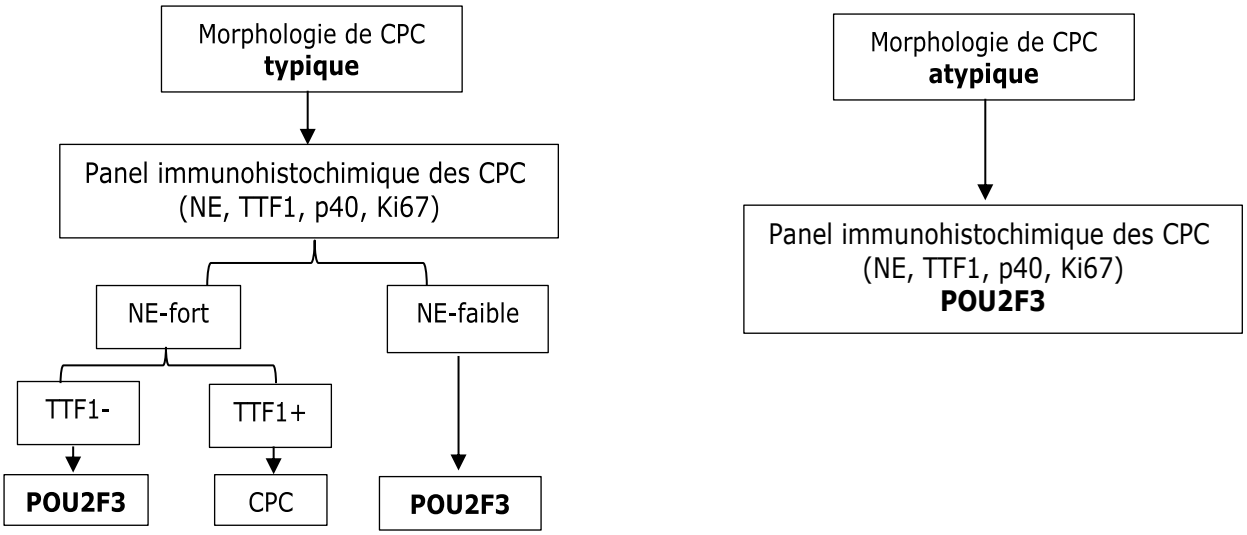


Figure 10 : Algorithme décisionnel à la réalisation de l'anticorps anti POU2F3 dans les carcinomes neuroendocrines à petites cellules.

CONCLUSION

Les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques observées confirment que les CPC-POU2F3+ se distinguent des CPC « classiques » par l'absence fréquente de TTF1 et une faible expression des marqueurs neuroendocrines, tout en conservant une morphologie globale évocatrice de carcinome à petites cellules.

Nos résultats soulignent également la valeur diagnostique du marquage POU2F3, notamment dans les situations où la morphologie tumorale est atypique ou ambiguë, conduisant à des hésitations entre CPC, CNEGC ou carcinome indifférencié.

Ainsi, notre étude contribue à préciser les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des CPC-POU2F3+. La poursuite de travaux multicentriques, associant analyses moléculaires et données cliniques, permettra de consolider ces observations et d'envisager, à terme, des approches diagnostiques et thérapeutiques véritablement adaptées à chaque sous-type de CPC.

Enfin, les données récentes de la littérature mettent en évidence des vulnérabilités thérapeutiques spécifiques aux différents sous-types moléculaires, notamment une sensibilité accrue des CPC-P aux inhibiteurs de PARP. Ces perspectives ouvrent la voie à une prise en charge plus personnalisée, reposant sur une meilleure compréhension des mécanismes de différenciation et des voies de signalisation impliquées dans les tumeurs POU2F3+.

BIBLIOGRAPHIE

1. Global Cancer Observatory - Lung Cancer Disponible sur: https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf

2. Panorama des cancers 2025, édition spéciale 20 ans. Disponible sur: https://www.calameo.com/institut-national-du-cancer/read/007759608c0cebfd8df3b

3. Collège des enseignants de pneumologie - Item 309. Disponible sur: https://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2023/07/ITEM_309_CANCER_2023.pdf

4. Debieuvre D. Épidémiologie du cancer du poumon : évolution des vingt dernières années. Bull Cancer (Paris). mars 2025;112(3):3S3-15.

5. Pujol JL, Thomas PA, Giraud P, Denis MG, Tretarre B, Roch B, et al. Lung Cancer in France. J Thorac Oncol. janv 2021;16(1):21-9.

6. Fervers B, Clin B, Pairon JC. Épidémiologie du cancer du poumon en France: Epidemiology of lung cancer in France. Rev Mal Respir Actual. 1 oct 2023;15(2, Supplement 1):2S5-9.

7. BlueBooksOnline - Tumor of the Lung: introduction. Disponible sur: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/2

8. Kim SY, Park HS, Chiang AC. Small Cell Lung Cancer: A Review. JAMA. 3 juin 2025;333(21):1906.

9. BlueBooksOnline - Small cell lung carcinoma . Disponible sur: https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/35/72

10. Rooper LM, Sharma R, Li QK, Illei PB, Westra WH. INSM1 Demonstrates Superior Performance to the Individual and Combined Use of Synaptophysin, Chromogranin and CD56 for Diagnosing Neuroendocrine Tumors of the Thoracic Cavity. Am J Surg Pathol. nov 2017;41(11):1561-9.

11. Mukhopadhyay S, Dermawan JK, Lanigan CP, Farver CF. Insulinoma-associated protein 1 (INSM1) is a sensitive and highly specific marker of neuroendocrine differentiation in primary lung neoplasms: an immunohistochemical study of 345 cases, including 292 whole-tissue sections. Mod Pathol. janv 2019;32(1):100-9.

12. Cancer bronchiques à petites cellules 21ème édition - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie pulmonaire.

13. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, International Study of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab as Consolidation Treatment for Patients With Limited Stage Small Cell Lung Cancer Who Have Not Progressed Following Concurrent

Chemoradiation Therapy (ADRIATIC) clinicaltrials.gov; 2025 août. Report No.: NCT03703297. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03703297

14. Senan S, Okamoto I, Lee G won, Chen Y, Niho S, Mak G, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. Clin Lung Cancer. 1 mars 2020;21(2):e84-8.

15. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 6 déc 2018;379(23):2220-9.

16. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 23 nov 2019;394(10212):1929-39.

17. Wang WZ, Shulman A, Amann JM, Carbone DP, Tsichlis PN. Small cell lung cancer: Subtypes and therapeutic implications. Semin Cancer Biol. nov 2022;86:543-54.

18. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. Nature. 6 août 2015;524(7563):47-53.

19. Hofman V, Benzaquen J, Ilié M, Marquette CH, Hofman P. Biomarqueurs des carcinomes pulmonaires à petites cellules en 2022. Rev Francoph Lab. janv 2023;2022(548):34-40.

20. Yao J, Bergsland E, Aggarwal R, Aparicio A, Beltran H, Crabtree JS, et al. DLL3 as an Emerging Target for the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms. The Oncologist. 3 nov 2022;27(11):940-51.

21. Bellis RY, Adusumilli PS, Amador-Molina A. DLL3-targeted CAR T-cell therapy in pre-clinical models for small cell lung cancer: safety, efficacy, and challenges. Transl Lung Cancer Res. mars 2024;13(3):694-8.

22. Scattolin D, Maso AD, Ferro A, Frega S, Bonanno L, Guarneri V, et al. The emerging role of Schlafen-11 (SLFN11) in predicting response to anticancer treatments: Focus on small cell lung cancer. Cancer Treat Rev. juill 2024;128:102768.

23. Berton E, Ardin C, Berardi G, Toffart AC, Moro-Sibilot D. Prise en charge du cancer bronchique à petites cellules : nouvelles perspectives. Bull Cancer (Paris). mars 2025;112(3):3S100-6.

24. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation

define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. Cancer Cell. mars 2021;39(3):346-360.e7.

25. Huang YH, Klingbeil O, He XY, Wu XS, Arun G, Lu B, et al. POU2F3 is a master regulator of a tuft cell-like variant of small cell lung cancer. Genes Dev. 1 juill 2018;32(13-14):915-28.

26. Baine MK, Febres-Aldana CA, Chang JC, Jungbluth AA, Sethi S, Antonescu CR, et al. POU2F3 in SCLC: Clinicopathologic and Genomic Analysis With a Focus on Its Diagnostic Utility in Neuroendocrine-Low SCLC. J Thorac Oncol. sept 2022;17(9):1109-21.

27. Gerbe F, Sidot E, Smyth DJ, Ohmoto M, Matsumoto I, Dardalhon V, et al. Intestinal epithelial tuft cells regulate type 2 mucosal responses required for expulsion of helminth parasites. Nature. 14 janv 2016;529(7585):226-30.

28. Yamashita J, Ohmoto M, Yamaguchi T, Matsumoto I, Hirota J. Skn-1a/Pou2f3 functions as a master regulator to generate Trpm5-expressing chemosensory cells in mice. PLOS ONE. 7 déc 2017;12(12):e0189340.

29. Wang Y, Jin Y, Shen X, Zheng Q, Xue Q, Chen L, et al. POU2F3: A Sensitive and Specific Diagnostic Marker for Neuroendocrine-low/negative Small Cell Lung Cancer. Am J Surg Pathol. sept 2023;47(9):1059-66.

30. Jimbo N, Ohbayashi C, Takeda M, Fujii T, Mitsui S, Tsukamoto R, et al. POU2F3-Expressing Small Cell Lung Carcinoma and Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Show Morphologic and Phenotypic Overlap. Am J Surg Pathol. janv 2024;48(1):4-15.

31. Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, Megyesfalvi Z, Heeke S, Hoda MA, et al. Small cells – big issues: biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer. Mol Cancer. 24 févr 2024;23(1):41.

32. Baine MK, Hsieh MS, Lai WV, Egger JV, Jungbluth AA, Daneshbod Y, et al. SCLC Subtypes Defined by ASCL1, NEUROD1, POU2F3, and YAP1: A Comprehensive Immunohistochemical and Histopathologic Characterization. J Thorac Oncol. déc 2020;15(12):1823-35.

33. Kaczorowski M, Ylaya K, Chłopek M, Lasota J, Miettinen M. Expression of POU2F3 Transcription Factor and POU2AF2, POU2F3 Coactivator, in Tuft Cell-like Carcinoma and Other Tumors. Am J Surg Pathol. janv 2025;49(1):62-72.

34. Qu S, Fetsch P, Thomas A, Pommier Y, Schrump DS, Miettinen MM, et al. Molecular Subtypes of Primary SCLC Tumors and Their Associations With Neuroendocrine and Therapeutic Markers. J Thorac Oncol. janv 2022;17(1):141-53.

35. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Poumon, carcinomes à petites cellules. (INCa et Santé publique France)

36. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 févr 2021;39(6):619-30.

37. Lohinai Z, Megyesfalvi Z, Suda K, Harko T, Ren S, Moldvay J, et al. Comparative expression analysis in small cell lung carcinoma reveals neuroendocrine pattern change in primary tumor versus lymph node metastases. Transl Lung Cancer Res. déc 2019;8(6):938-50.

38. Koh J, Kim H, Moon KC, Lee C, Lee K, Ryu HS, et al. Molecular Classification of Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas With Emphasis on POU2F3-positive Tuft Cell Carcinoma. Am J Surg Pathol. févr 2023;47(2):183-93.

39. Ireland AS, Hawgood SB, Xie DA, Barbier MW, Lucas-Randolph S, Tyson DR, et al. Basal cell of origin resolves neuroendocrine–tuft lineage plasticity in cancer. Cancer Biology; 2024. Disponible sur: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.11.13.623500

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon en France selon le genre (1990-2018)..... 1

Figure 2 : Histologie et marquage immunohistochimique des carcinomes pulmonaires à petites cellules 4

Figure 3 : Algorithme de traitement des CPC 5

Figure 4 : Description et répartition des sous-types immunohistochimiques des carcinomes pulmonaires à petites cellules 8

Figure 5 : Immunomarquage par POU2F3 de cellules tuft cells dans l'intestin grêle et dans le rein 13

Figure 6 : Diagramme de flux de la cohorte 15

Figure 7 : Immunomarquage positif des cellules carcinomateuses par l'anticorps anti-POU2F3..... 16

Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) des patients POU2F3+..... 17

Figure 9 : Comparaison des médianes de survie sans progression (PFS) et de survie global (OS) des patients aux tumeurs POU2F3+ versus les résultats obtenus dans l'étude IMpower133..... 21

Figure 10 : Algorithme décisionnel à la réalisation de l'anticorps anti POU2F3 dans les carcinomes neuroendocrines à petites cellules..... 23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification moléculaire des carcinomes pulmonaires à petites cellules selon les sous-types immunohistochimiques 8

Tableau II : Corrélation entre l'expression de POU2F3 et de TTF1 dans les CPC 18

Tableau III : Corrélation entre l'expression de POU2F3 et des marqueurs neuroendocrines dans les CPC 19

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE .....

INTRODUCTION **1**

1. Généralités du cancer pulmonaire **1**

2. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques **2**

3. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Principes thérapeutiques **5**

4. Carcinomes neuroendocrines à petites cellules – Biomarqueurs et sous-types moléculaires **6**

5. Objectif de l'étude **10**

MATERIELS & MÉTHODES **12**

1. Sélection des cas **12**

2. Histologie & immunohistochimie **12**

3. Collecte des données cliniques et histologiques des patients **14**

RÉSULTATS **15**

1. Description de la cohorte **15**

2. Étude immunohistochimique par l'anticorps anti-POU2F3 ..... **15**

3. Caractéristiques cliniques des patients atteints d'une tumeur POU2F3+ **16**

4. Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs POU2F3+ **17**

DISCUSSION **20**

CONCLUSION **24**

LISTE DES FIGURES **29**

LISTE DES TABLEAUX **30**

TABLE DES MATIERES **31**

ANNEXES ..... **I**

ANNEXES

CLASSIFICATION TNM 8EME EDITION

T - Tumeur	**Tx**	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome *in situ*.
	T1	Tumeur de **3 cm ou moins** dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
		T1a(mi) Adénocarcinome minimalement-invasif
		T1a ≤ 1cm
		T1b > 1 cm et ≤ 2 cm
		T1c > 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de **plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm** OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
		T2a > 3 cm mais ≤ 4 cm
		T2b > 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de **plus de 5 cm et de moins de 7 cm**, OU associée à un(**des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe**, OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.
	T4	Tumeur de **plus de 7 cm** OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(ux).
N - Adénopathies	**Nx**	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaires
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	**M0**	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
		M1a Nodule(s) tumoral(ux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
		M1b Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
		M1c Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Annexe 1 : 8ème Classification TNM des cancers du poumon

	N0	N1	N2	N3	M1a-b *Tout N*	M1c *Tout N*
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Annexe 2 : Classification des stades des cancer neuroendocrine à petites cellules

Revision 3

Store at -20C

#92579

POU2F3 Antibody

Cell Signaling TECHNOLOGY

Orders: 877-616-CELL (2355)
orders@cellsignal.com

Support: 877-678-TECH (8324)

Web: info@cellsignal.com
cellsignal.com

3 Trask Lane | Danvers | Massachusetts | 01923 | USA

For Research Use Only. Not for Use in Diagnostic Procedures.

Applications:	Reactivity:	Sensitivity:	MW (kDa):	Source/Isotype:	UniProt ID:	Entrez-Gene Id:
W, IP	H	Endogenous	45-60	Rabbit	#Q9UKI9	25833

Product Usage Information

Application	Dilution
Western Blotting	1:1000
Immunoprecipitation	1:100

Storage

Supplied in 10 mM sodium HEPES (pH 7.5), 150 mM NaCl, 100 µg/ml BSA and 50% glycerol. Store at –20°C. *Do not aliquot the antibody.*

Specificity/Sensitivity

POU2F3 Antibody recognizes endogenous levels of total POU2F3 protein.

Source / Purification

Polyclonal antibodies are produced by immunizing animals with a synthetic peptide corresponding to residues surrounding Leu160 of human POU2F3 protein. Antibodies are purified by peptide affinity chromatography.

Background

POU2F3 (also known as OCT-11 and SKN-1) belongs to the OCT family of octamer motif-binding transcription factors, members of which play varied, diverse roles in animal development. POU2F3 is a lineage-defining transcription factor, responsible for driving differentiation of specialized chemosensory cells in the gastrointestinal and respiratory tracts (1-3). Tuft cells are a subtype of chemosensory cell, defined by POU2F3 expression, and which are hypothesized to be the origin of a distinct, non-neuroendocrine subtype of small cell lung cancer (SCLC) known as tuft cell-like SCLC (4). Consistent with its lineage-defining role in tuft cell development, POU2F3 was identified through a Crispr/Cas9 screen as a master regulator of tuft cell-like SCLC (5).

Background References

1. Matsumoto, I. et al. (2011) *Nat Neurosci* 14, 685-7.
2. Yamaguchi, T. et al. (2014) *BMC Neurosci* 15, 13.
3. Yamashita, J. et al. (2017) *PLoS One* 12, e0189340.
4. Rudin, C.M. et al. (2019) *Nat Rev Cancer* 19, 289-297.
5. Huang, Y.H. et al. (2018) *Genes Dev* 32, 915-928.

Species Reactivity

Species reactivity is determined by testing in at least one approved application (e.g., western blot).

Western Blot Buffer

IMPORTANT: For western blots, incubate membrane with diluted primary antibody in 5% w/v nonfat dry milk, 1X TBS, 0.1% Tween® 20 at 4°C with gentle shaking, overnight.

Applications Key

W: Western Blotting **IP:** Immunoprecipitation

Cross-Reactivity Key

H: Human

Trademarks and Patents

Cell Signaling Technology is a trademark of Cell Signaling Technology, Inc.

XP is a registered trademark of Cell Signaling Technology, Inc.

All other trademarks are the property of their respective owners. Visit cellsignal.com/trademarks for more information.

Limited Uses

Except as otherwise expressly agreed in a writing signed by a legally authorized representative of CST, the following terms apply to Products provided by CST, its affiliates or its distributors. Any Customer's terms and conditions that are in addition to, or different from, those contained herein, unless separately accepted in writing by a legally authorized representative of CST, are rejected and are of no force or effect.

Products are labeled with For Research Use Only or a similar labeling statement and have not been approved, cleared, or licensed by the FDA or other regulatory foreign or domestic entity, for any purpose. Customer shall not use any Product for any diagnostic or therapeutic purpose, or otherwise in

Annexe 3 : Fiche fournisseur de l'anticorps anti-POU2F3

-

TUMEURS POU2F3+ INITIALLEMENT DIAGNOSTIQUÉES CPC

- **Premier patient :** « Prolifération tumorale **très écrasée** en périphérie. Les **cellules tumorales sont de petite taille au cytoplasme peu abondant** et au noyau à **chromatine finement granuleuse.** Les mitoses sont très nombreuses. Présence de nombreuses images de **déformation réciproque des noyaux**. » AE1/AE3 + / INSM1 hétérogène / Chromogranine A - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 90%.
- **Deuxième patient :** « **cellules tumorales regroupées, de petite taille**, au rapport nucléocytoplasmique très élevé, au noyau volumineux à contours anguleux et à **chromatine très dense**. Présence de nombreuses images de **déformation réciproque des noyaux.** Présence également d'assez nombreuses **cellules nécrosées**. » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A hétérogène + / Synaptophysine + / TTF1 - / P40 - / Ki67 50%.
- **Troisième patient :** « Présence d'amas cellulaires **très écrasés,** ne permettant **pas d'analyser la morphologie** cellulaire. Les rares cellules migrant dans l'épithélium ont une **chromatine dense**, et un **haut rapport nucléo-cytoplasmique**. » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 80%.
- **Quatrième patient :** « Prolifération tumorale largement nécrosée. Ces cellules s'agencent en **nids ou en travées,** répartis dans un **stroma fibreux abondant**. Les cellules tumorales sont de **petite taille, au cytoplasme peu abondant** et au noyau à **chromatine assez dense contenant un petit nucléole à peine visible**. Les **mitoses** sont très **nombreuses**. Le **rapport nucléocytoplasmique** des cellules tumorales est **très élevé**. » AE1/AE3 + / INSM1 hétérogène + / Chromogranine A - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 80%.

Annexe 4 : Descriptif des tumeurs POU2F3+

- **Cinquième patient :** « Biopsies infiltrées par une prolifération tumorale **indifférenciée,** très basophile et très **écrasée**. Lorsque les cellules tumorales sont identifiables, elles sont partiellement **nécrosées, plutôt de petite taille, au rapport nucléocytoplasmique très élevé** et aux noyaux très denses, **hyperchromatiques** et irréguliers. » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A hétérogène - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 100%.
- **Sixième patient :** « Présence de nombreuses **cellules de petite taille** regroupées un peu plus grandes qu'un lymphocyte au noyau très dense **hyperchromatique**. Les microfragments récupérés dans le liquide de préservation sont faits d'un matériel tumoral écrasé. Lorsque les cellules tumorales sont visibles, elles sont de **petite taille au rapport nucléocytoplasmique très augmenté,** au noyau dense irrégulier. Présence d'images de **déformation réciproque des noyaux.** » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A + / Synaptophysine + / TTF1 - / P40 + sur de rare cellules / Ki67 50%.

TUMEURS POU2F3+ INITIALLEMENT DIAGNOSTIQUÉES CNPC NOS

- **Septième patient :** « Prolifération carcinomateuse faite de **cellules de petite taille** souvent écrasées à **cytoplasme très peu abondant** et à noyau à **chromatine très dense**. Quelques **cellules d'un peu plus grande taille sont visibles, fortement nucléolées**, très minoritaires. Les figures d'apoptose sont très nombreuses. » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 60%.
- **Huitième patient :** « Prolifération tumorale **indifférenciée** faite de cellules assez cohésives plutôt de **petite taille au rapport nucléocytoplasmique élevé**. Les cellules tumorales ont un **cytoplasme** éosinophile bien visible, **peu abondant** et un noyau assez rond **hyperchromatique contenant un petit nucléole**. Les figures d'apoptose et les mitoses sont nombreuses. **Absence de signe de différenciation épidermoïde** ou glandulaire. » AE1/AE3 + / INSM1 - / Chromogranine A - / Synaptophysine - / TTF1 - / P40 - / Ki67 100%.

Annexe 4bis : Descriptif des tumeurs POU2F3+

RELOUZAT Alix

APPORT DIAGNOSTIQUE DE L'EXPRESSION IMMUNOHISTOCHIMIQUE DE POU2F3 DANS LES CARCINOMES PULMONAIRES NEUROENDOCRINES A PETITES CELLULES

RÉSUMÉ

Contexte : Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules (CPC) du poumon constituent des tumeurs agressives longtemps considérées comme homogènes. Les avancées récentes en biologie moléculaire ont permis d'identifier plusieurs sous-types, dont les tumeurs POU2F3-positives (CPC-P), dérivées des cellules tuft et présentant des profils morphologiques et immunohistochimiques distincts.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant 138 cas de carcinomes pulmonaires diagnostiqués entre 2021 et 2024 au CHU d'Angers (103 CPC, 26 carcinomes indifférenciés [CNPC NOS] et 9 carcinomes neuroendocrines à grandes cellules [CNEGC]). L'expression de POU2F3 a été évaluée en immunohistochimie et corrélée aux données cliniques, morphologiques et immunophénotypiques.

Résultats : Huit tumeurs (5,8 %) étaient POU2F3-positives, dont six CPC et deux CNPC NOS. Les patients étaient majoritairement des hommes âgés, fortement tabagiques (âge médian : 77 ans). Toutes les tumeurs étaient métastatiques au diagnostic. Les tumeurs POU2F3+ présentaient une négativité constante du TTF1 (100 %) et une expression faible ou absente des marqueurs neuroendocrines (NE-faible 75%). La survie sans progression et la survie globale médianes étaient respectivement de 7,0 et 12,0 mois, en accord avec les résultats de l'essai IMpower133.

Conclusion : L'expression de POU2F3 définit un sous-groupe spécifique de CPC, caractérisé par un profil immunohistochimique particulier et un intérêt diagnostique certain, notamment dans les formes atypiques. L'intégration du marquage POU2F3 dans la pratique anatomopathologique pourrait améliorer la classification des tumeurs pulmonaires et ouvrir la voie à des approches thérapeutiques ciblées.

Mots-clés : *carcinome à petites cellules, POU2F3, cellules tuft-cells, immunohistochimie, carcinome neuroendocrine, biomarqueur, TTF1, neuroendocrine*

DIAGNOSTIC CONTRIBUTION OF POU2F3 IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN SMALL CELLS NEUROENDOCRINE LUNG CARCINOMAS

ABSTRACT

Background: Small cell lung carcinomas (SCLC) are aggressive neuroendocrine tumors traditionally considered a homogeneous group. Recent molecular classifications have identified distinct subtypes, including POU2F3-positive (CPC-P) tumors derived from tuft cells, characterized by unique morphological and immunohistochemical profiles.

Methods: We retrospectively analyzed 138 pulmonary carcinoma cases (103 SCLC, 26 undifferentiated non-small cell carcinomas [CNPC NOS], and 9 large cell neuroendocrine carcinomas [LCNEC]) diagnosed between 2021 and 2024 at Angers University Hospital. POU2F3 expression was assessed by immunohistochemistry and correlated with clinical, morphological, and immunophenotypic features.

Results: Eight tumors (5.8%) were POU2F3-positive, including six SCLC and two CNPC NOS. POU2F3-positive tumors were observed predominantly in elderly male heavy smokers (median age: 77 years). All were metastatic at diagnosis. These tumors exhibited frequent TTF1 negativity (100%) and low or absent neuroendocrine marker expression (NE-low in 75%). Median progression-free and overall survivals were 7.0 and 12.0 months, respectively, comparable to the IMpower133 trial results.

Conclusion: POU2F3 expression defines a distinct subset of SCLC with characteristic immunohistochemical profiles and diagnostic value, particularly in morphologically atypical or ambiguous cases. Integrating POU2F3 testing into the diagnostic algorithm may improve tumor classification accuracy and guide future targeted therapeutic strategies.

Keywords: *small cell lung carcinoma, POU2F3, tuft cells, immunohistochemistry, neuroendocrine carcinoma, biomarker, TTF1, neuroendocrine*

FACULTÉ DE SANTÉ
UNIVERSITÉ D'ANGERS