

Cas clinique

Prise en charge médico-chirurgicale d'un patient atteint d'une tumeur neuroendocrine du grêle

Management of a patient with a small-intestine neuroendocrine tumor

Sophie Deguelte¹
David Morland²
Christine Hoeffel³
Hedia Brixi⁴
Reza Kianmanesh¹
Guillaume Cadiot⁴

¹ Hôpital Robert-Debré, Service de chirurgie générale, digestive et endocrinienne, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex, France

² Université de Reims-Champagne Ardenne, UFR de Médecine, Institut Jean Godinot, Laboratoire de Biophysique, Unité de Médecine Nucléaire ; Université de Reims-Champagne Ardenne, CReSTIC (Centre de Recherche en Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication), Reims, France

³ Hôpital Maison Blanche, Service de radiologie, avenue du Général-Koenig, 51026 Reims cedex, France

⁴ Hôpital Robert-Debré, Service d'hépatogastroentérologie et de cancérologie digestive, avenue du Général-Koenig, 51092 Reims cedex

@ Correspondance : G. Cadiot
gcadiot@chu-reims.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1862

Observation

Vous recevez en consultation un homme âgé de 51 ans porteur d'une tumeur neuroendocrine (TNE) du grêle. Cette tumeur a été découverte de façon fortuite au cours d'une chirurgie du carrefour aortique par pontage aorto-bi-fémoral. En per-opératoire, le chirurgien vasculaire a découvert une petite tumeur du grêle terminal. Il a effectué une courte résection-anastomose du grêle sans curage et n'a pas exploré le reste du grêle.

L'examen anatomopathologique a révélé une TNE bien différenciée de 0,8 cm de grand axe. La pièce opératoire ne comportait aucun ganglion. L'indice de prolifération Ki67 était à 2 % et la lésion était classée pT3 Nx G1 R0 Mx.

Quel bilan post-opératoire effectuez-vous suite à la découverte fortuite de cette tumeur neuroendocrine du grêle ?

Le bilan post-opératoire à la recherche de métastases ganglionnaires et/ou à distance est indispensable pour toute les TNE du grêle. En effet, même si la taille de la tumeur primitive est inférieure à 1 cm, le risque de métastases est supérieur à 70 % au niveau des ganglions mésentériques et à 30 % au niveau hépatique [1]. Le bilan comporte le dosage des marqueurs biologiques des TNE du grêle (chromogranine A plasmatique et acide 5-hydroxy-indolacétique [5HIAA] urinaire sur 24 heures) [2]. Le dosage de la chromogranine A doit se faire après au moins 7 jours d'arrêt (préférentiellement 14 jours) d'un éventuel traitement par inhibiteur de la pompe à protons. La sensibilité de ce dosage pour le diagnostic de TNE n'est correcte que pour les tumeurs déjà évoluées et sa spécificité n'est pas bonne car il existe de nombreux faux positifs [2]. Le dosage du 5HIAA urinaire, métabolite de la sérotonine, est spécifique des TNE du grêle. Il est nécessaire d'effectuer un régime sans tryptophane trois jours avant ce dosage et pendant la période de recueil des urines pour diminuer le risque de résultat faussement positif. La sérotonine sanguine et/ou urinaire ne doit pas être dosée en raison de sa trop faible spécificité.

Les imageries conventionnelles nécessaires sont une tomодensitométrie [TDM] thoraco-abdomino-pelvienne et une imagerie par résonance magnétique [IRM] hépatique [2]. La TDM abdomino-pelvienne injectée avec acquisitions aux temps artériel et veineux (angioscanner mésentérique) permet de chercher des adénopathies mésentériques métastatiques et d'analyser leurs rapports avec l'artère mésentérique supérieure [3]. L'IRM hépatique avec injection de gadolinium doit comporter des séquences de diffusion. L'IRM est indispensable en plus du

scanner car elle est plus performante pour la détection des métastases hépatiques de petite taille [4].

L'imagerie fonctionnelle permet de mettre en évidence des métastases, souvent visibles rétrospectivement sur l'imagerie en coupe. Elle doit comporter une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®) ou mieux, si elle est disponible, une tomographie par émission de positons (TEP) au ⁶⁸Gallium (DOTANOC, DOTATATE, DOTATOC), plus sensible en raison d'une meilleure résolution spatiale et d'une affinité supérieure pour l'analogue. La TEP à la ¹⁸fluoro-dihydroxy-phénylalanine (F-DOPA) a une excellente sensibilité dans les tumeurs sécrétant de la sérotonine, supérieure à celle de l'Octréoscan® et globalement similaire à celle de la TEP au ⁶⁸Gallium dans les TNE du grêle bien qu'il semblerait qu'elle puisse montrer plus de petites lésions dans certaines séries [5]. La TEP F-DOPA est donc une imagerie fonctionnelle de premier choix dans le bilan d'extension des TNE du grêle, notamment avant chirurgie [2].

Il est recommandé de réaliser une iléocoloscopie à la recherche d'une tumeur du côlon en raison d'un sur-risque théorique d'adénocarcinome colorectal [2]. En cas de métastases hépatiques, d'une élévation du taux de 5HIAA urinaire et/ou de syndrome carcinoïde, la recherche d'une cardiopathie carcinoïde doit être systématique [2].

Les tumeurs neuroendocrines du grêle, même infracentimétriques, sont associées quasi-systématiquement à des métastases ganglionnaires mésentériques, ce qui justifie un bilan complémentaire complet

Observation (suite)

La TDM post-opératoire (figure 1) montre une adénopathie mésentérique proche de l'intestin grêle et à distance du tronc de l'artère mésentérique supérieure. L'IRM

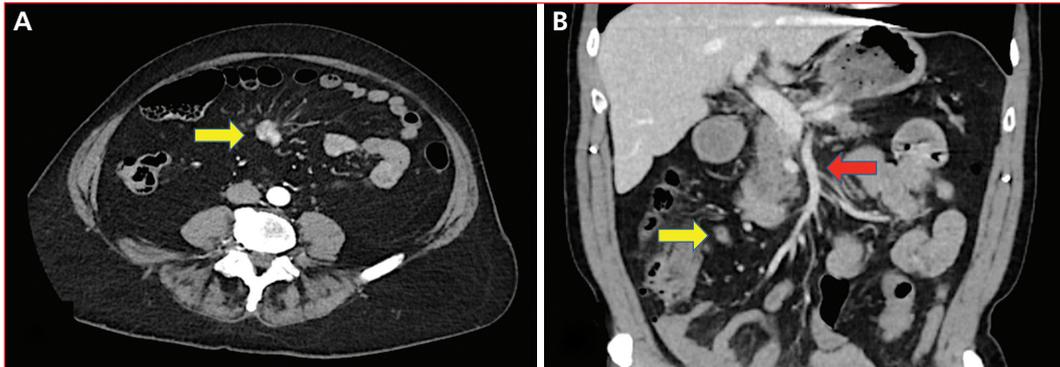


Figure 1 • TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste et acquisition au temps artériel montrant (A, coupe axiale) une adénopathie mésentérique proche du grêle LN-stage 2 (flèche jaune) et (B, coupe coronale) l'artère mésentérique supérieure (flèche rouge) et ses branches à destination jéjunale libres, sans contact avec l'adénopathie mésentérique métastatique.

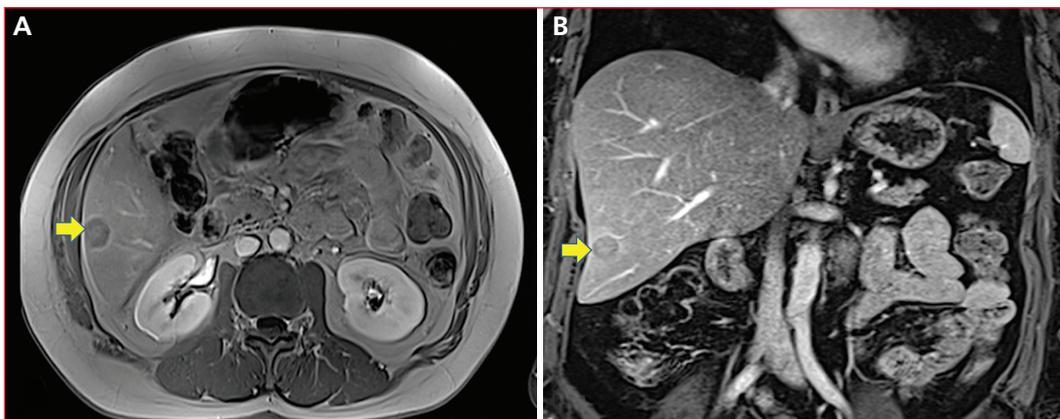


Figure 2 • IRM hépatique en coupes axiale (A) et coronale (B) en séquence T2 montrant une métastase hépatique unique de 21 mm de grand axe (flèche jaune).

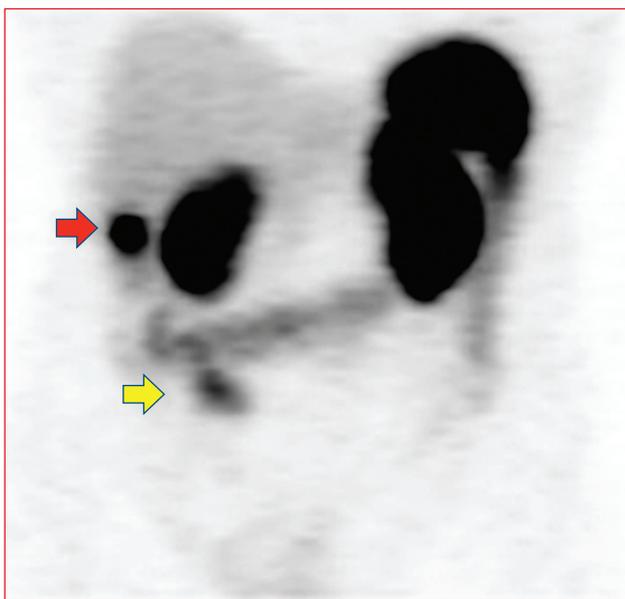


Figure 3 • Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine montrant une surexpression pathologique correspondant aux lésions mésentérique (flèche jaune) et hépatique (flèche rouge).

hépatique avec injection de gadolinium (figure 2) met en évidence une métastase hépatique unique de 21 mm de grand axe du segment VI non visible sur la TDM. La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (figure 3) et la TEP F-DOPA (figures 4) confirment la métastase ganglionnaire mésentérique et la métastase hépatique.

Quelle prise en charge proposer à ce malade après cette première chirurgie incomplète ?

Les examens post-opératoires ont mis en évidence des lésions résiduelles dans le mésentère et dans le foie.

Cette adénopathie métastatique peut être classée LN-Stage 2 dans la classification que nous avons proposée (figure 5) [3] et peut donc être considérée comme facilement résécable. Ces lésions semblant résécables, il existe une indication à en proposer l'exérèse à visée R0 si l'état général du patient le permet et en l'absence de cardiopathie carcinoïde [2, 6].

Les lésions primitives du grêle sont habituellement situées dans le tiers distal du grêle, et sont multiples dans plus de 30 % à 50 % de cas [7]. Le chirurgien doit débiter l'intervention par la palpation minutieuse de tout le grêle car aucun examen pré-opératoire ne permet de détecter l'ensemble des lésions primitives du grêle. Il n'existe pas de consensus sur l'extension du curage mésentérique, notamment sur sa limite anatomique supérieure. Pasquer *et al.* [8] ont constaté, chez des patients majoritairement porteurs de métastases hépatiques, la présence fréquente de « skip métastases » à l'origine de l'artère mésentérique supérieure en arrière du pancréas. Le bénéfice en termes de survie d'un curage extensif de cette zone (qui allonge la durée opératoire et augmente la lourdeur du geste) n'est pas établi. Il est admis que le curage doit permettre l'analyse d'au moins 8 à 12 ganglions, seuil permettant de classer le patient en N+ ou N- [9-11]. Compte tenu de la survie prolongée des patients porteurs d'une TNE du grêle même au stade métastatique, la chirurgie doit être la moins mutilante possible. Il faut notamment à tout prix éviter la réalisation d'un « grêle court ».

Au niveau du foie, le chirurgien doit compléter son exploration par une échographie per-opératoire hépatique. En effet l'imagerie pré-opératoire méconnaît près de la moitié des métastases hépatiques des TNE lorsqu'elle est comparée à l'examen anatomopathologique [12]. La métastase hépatique chez ce patient est unique et facilement résécable (type I) [13]. Enfin, le TNCD recommande d'effectuer une cholécystectomie systématique en cas de TNE évoluée, afin de limiter le

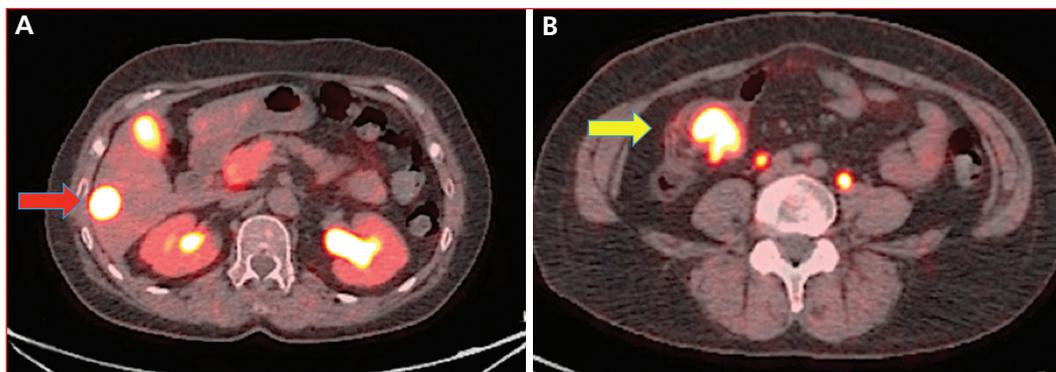


Figure 4 • TEP-FDOPA montrant une hyperfixation intense de la lésion d'allure secondaire du segment VI hépatique (A, flèche rouge) et de la lésion ganglionnaire proche de l'intestin grêle terminal (B, flèche jaune).

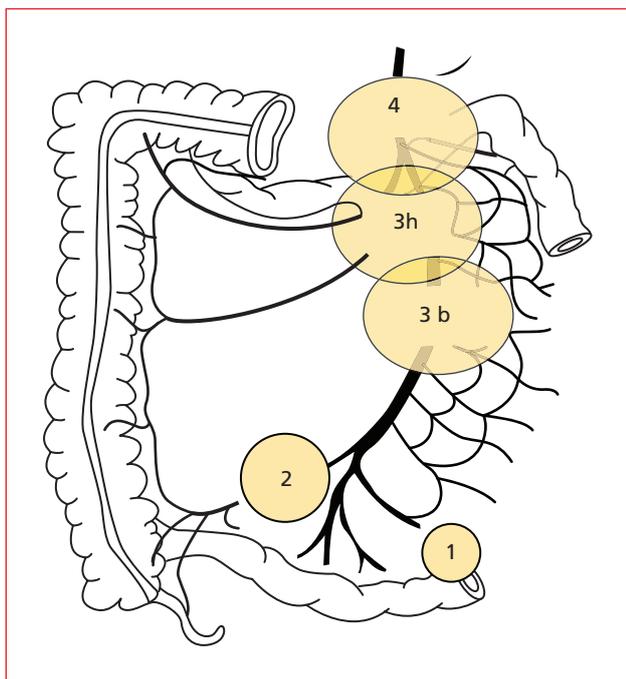


Figure 5 • Classification par rapport à l'artère mésentérique supérieure (AMS) des adénopathies métastatiques liées aux TNE de l'intestin grêle, ayant pour but d'anticiper la difficulté de leur résection (adapté d'après la référence [3]). LN-stage 1 : adénopathie proche du grêle ; LN-stage 2 : adénopathie atteignant une des branches de division de l'AMS mais loin du tronc de l'AMS ; LN-Stage 3 : adénopathie atteignant le tronc de l'AMS mais laissant les premières branches jéjunales libres ; LN-Stage 3a : adénopathie au-dessous du départ de l'artère colique droite ; LN-Stage 3b : adénopathie au-dessous du départ de l'artère colique droite ; LN-Stage 3h : adénopathie au-dessus du départ de l'artère colique droite ; LN-Stage 4 : envahissement de la racine de l'AMS avant le départ des branches à destinée jéjunale.

risque de complications vésiculaires ou biliaires en cas de traitement ultérieur par analogue de la somatostatine et/ou embolisation intra-artérielle hépatique (risque de cholécystite ischémique) [14].

/// En cas d'absence de palpation du grêle et de curage mésentérique, une réintervention doit être systématiquement discutée en RCP RENATEN, afin de chercher des tumeurs primitives multiples et d'effectuer un curage ganglionnaire emportant au moins 8 à 12 ganglions ///

Observation (suite)

Le patient est réopéré. Aucune autre lésion n'est trouvée sur le grêle et un curage complémentaire comprenant l'exérèse de l'adénopathie pathologique visualisée en imagerie et remontant le long du tronc de l'artère mésentérique supérieure est réalisé. L'inspec-

tion du foie ne trouve pas d'autre lésion hormis celle du segment VI qui est retirée par une hépatectomie atypique. Une cholécystectomie est réalisée. L'examen anatomopathologique montre 4 ganglions envahis (Ki67 5 %) sur les 14 réséqués et une métastase hépatique de 26 mm de grand axe de résection R0 (Ki67 à 7 %).

Quelle prise en charge proposez-vous en post-opératoire ?

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé après la résection R0 d'une TNE du grêle, y compris métastatique. La prise en charge ultérieure consiste en une surveillance clinique, biologique et surtout morphologique. Après chirurgie complète (R0) de métastases hépatiques, le TNCD propose de refaire à 3 mois une TDM ou une IRM abdominopelvienne et la technique d'imagerie nucléaire qui était initialement positive (ou si non réalisée en pré-opératoire, une TEP F-DOPA) puis une imagerie morphologique tous les 3-6 mois pendant 5 ans ou plus précocement en cas de suspicion d'évolution tumorale, d'apparition de symptômes ou d'anomalies biologiques, puis tous les 12-24 mois pendant 10 ans puis tous les 5 ans [2]. Aucun marqueur biologique n'est validé dans le suivi. Il est cependant recommandé de doser la chromogranine A et les marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinique.

/// Aucun traitement adjuvant n'est recommandé après la résection R0 d'une tumeur neuroendocrine du grêle même métastatique ///

Observation (suite)

Quatre ans après la réintervention chirurgicale, une TDM puis une IRM hépatique (figure 6) montrent une récurrence sous la forme de plusieurs lésions hépatiques dont la plus volumineuse mesure 10 mm de grand axe. Le bilan est complété par une TEP F-DOPA et une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine montrant une hyperfixation des lésions secondaires hépatiques, un foyer de fixation pathologique de l'os iliaque gauche ainsi que plusieurs foyers compatibles avec des adénopathies sus et sous diaphragmatiques. Le 5HIAA urinaire est à 2,5 fois la limite supérieure de la normale.

Cette récurrence était-elle attendue ? Quelle prise en charge proposez-vous dans un premier temps ?

Le taux de récurrence à cinq ans après une chirurgie pour des métastases hépatiques de TNE, y compris R0, est de plus de 90 % [15]. La récurrence est donc un événement attendu.

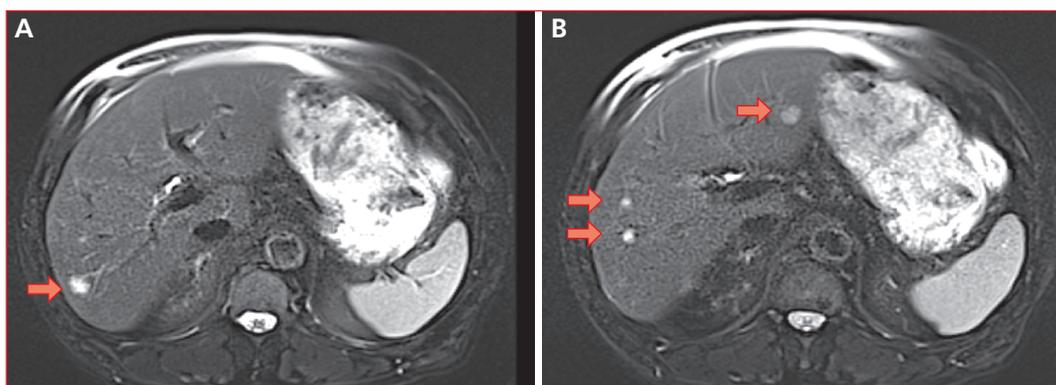


Figure 6 • IRM hépatique (séquence T2) montrant l'apparition de plusieurs petites métastases hépatiques dont la plus volumineuse mesure 10 mm de grand axe.

En raison du Ki67 < 10 %, de l'absence de symptôme, de la faible volume tumoral et de l'évolution lente de la maladie chez ce patient, un analogue de la somatostatine à dose antitumorale est actuellement le traitement de choix à instaurer en première ligne.

/// La récurrence après résection même complète de métastase(s) hépatique(s) de tumeur neuroendocrine est un événement attendu ///

Observation

Un traitement par analogue de la somatostatine à dose antitumorale a été démarré. Le patient est réévalué tous les 6 mois par une TDM abdominale. Dix-huit mois après le début du traitement par analogues de la somatostatine, l'imagerie montre une progression significative selon les critères RECIST 1.1 des lésions hépatiques, ganglionnaires et osseuses.

Quel traitement de seconde ligne proposez-vous ?

En présence d'une maladie métastatique évolutive prédominante au niveau hépatique, il est recommandé de privilégier un traitement local hépatique, en particulier une embolisation intra-artérielle hépatique permettant d'obtenir un taux de réponse tumoral et symptomatique important [2]. Chez ce patient, la maladie est plus diffuse avec une atteinte extra-hépatique significative ; il existe par ailleurs une expression homogène et forte (grade 4 selon la classification de Krenning : fixation des lésions supérieure à celle de la rate et des reins) des récepteurs de la somatostatine à l'Octréoscan[®] (figure 3). Après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire RENATEN, une radiothérapie interne vectorisée aux analogues de la somatostatine (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) est décidée [2, 16]. Les principales alternatives auraient pu être l'évérolimus,

et éventuellement l'augmentation de dose de l'analogue de la somatostatine en cas de lente progression après un traitement prolongé à dose standard [2, 17]. La chimiothérapie a peu de place dans les TNE du grêle qui sont habituellement peu chimiosensibles.

Conclusion

En présence d'une TNE du grêle non métastatique dont la première chirurgie n'a pas été optimale (moins de huit ganglions analysés, non-palpation de l'ensemble du grêle), il faut impérativement réaliser un bilan postopératoire à la recherche de lésions résiduelles. Cette situation est particulièrement fréquente après une première chirurgie réalisée en urgence. Le bilan doit comporter au minimum une TEP F-DOPA et/ou une TEP au ⁶⁸Gallium. Une ré-intervention doit être discutée pour compléter le geste initial si l'état général le permet et que la chirurgie n'est pas mutilante, surtout s'il existe des lésions résiduelles. Après la résection de métastases hépatiques, la récurrence est un événement attendu. Il n'y a, à ce jour, pas de traitement adjuvant ayant montré un intérêt pour diminuer ce taux de récurrence. En cas de maladie métastatique évolutive, sous analogue de la somatostatine et localisée essentiellement au niveau du foie, un traitement locorégional (embolisation intra-artérielle hépatique) doit être privilégié. En présence d'une maladie métastatique extra-hépatique, un traitement systémique est proposé. La radiothérapie métabolique au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est privilégiée en cas d'expression tumorale significative des récepteurs de la somatostatine, ou l'évérolimus dans le cas contraire.

Liens d'intérêts :

HB : interventions ponctuelles pour Novartis, Pfizer, Ipsen. GC : Board Ipsen, interventions ponctuelles pour Novartis, AAA, Keocyt. SD, DM, CH et RK déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article.

Références

- 1 • Walsh JC, Schaeffer DF, Kirsch R, *et al.* Ileal « carcinoid » tumors-small size belies deadly intent: high rate of nodal metastasis in tumors ≤ 1 cm in size. *Hum Pathol* 2016 ; 56 : 123-7.
- 2 • Cadiot G, Baudin E, Coriat R, *et al.* «Tumeurs neuro-endocrines». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 12-10-2017, [En ligne] <http://www.tncd.org>.
- 3 • Lardiere-Deguelte S, de Mestier L, Appere F, *et al.* Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 552-9.
- 4 • d'Assignies G, Fina P, Bruno O, *et al.* High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: Comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013 ; 268 : 390-9.
- 5 • Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, *et al.* 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 ; 40 : 943-66.
- 6 • Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2017 ; 105 : 255-65.
- 7 • Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, *et al.* The distal predilection of small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2018 ; 25 : 3207-13.
- 8 • Pasquer A, Walter T, Rousset P, *et al.* Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23(Suppl. 5) : 804-8.
- 9 • Landry CS, Lin HY, Phan A, *et al.* Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small Bowel Neuroendocrine Tumors. *World J Surg* 2013 ; 37 : 1695-700.
- 10 • Motz BM, Lorimer PD, Boselli D, Hill JS, Salo JC. Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB. *J Gastrointest Surg* 2018 ; 22 : 117-23.
- 11 • Chen L, Song Y, Zhang Y, Chen M, Chen J. Exploration of the Exact Prognostic Significance of Lymphatic Metastasis in Jejunoileal Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol* 2018 ; 25 : 2067-74.
- 12 • Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, *et al.* Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think.. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 307-10.
- 13 • Frilling A, Li J, Malamutmann E, Schmid K-W, Bockisch A, Broelsch CE. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg* 2009 ; 96 : 175-84.
- 14 • Brighi N, Lamberti G, Maggio I, *et al.* Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. *Dig Liver Dis* 2019 ; epub ahead of print.
- 15 • Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, *et al.* Surgical Management of Hepatic Neuroendocrine Tumor Metastasis: Results from an International Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 3129-36.
- 16 • Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al.* Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 125-35.
- 17 • Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, *et al.* Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *J Endocrinol Invest* 2012 ; 35 : 326-31.