

*Clinical characteristics
and pre-therapeutic
assessment of
digestive
neuroendocrine
neoplasms*

Vincent Hautefeuille

CHU Amiens Picardie, Service d'hépatogastroentérologie et cancérologie digestive, 1 place du Pr Christian Cabrol, 80054 Amiens Cedex 1

@ Correspondance : V. Hautefeuille
hautefeuille.vincent@chu-amiens.fr

Caractéristiques cliniques et bilan pré-thérapeutique des néoplasies neuroendocrines digestives

▼ Résumé

Les néoplasies neuroendocrines sont un groupe très hétérogène de tumeurs. Il comprend deux grandes catégories : les tumeurs neuroendocrines (TNE), qui sont bien à moyennement différenciées, et les carcinomes neuroendocrines (CNE), qui sont peu différenciés. Leur présentation clinique, leur pronostic et leur traitement sont très différents. Une sécrétion hormonale peut accompagner certaines tumeurs, comme le syndrome carcinoïde des TNE du grêle, l'hypoglycémie ou le syndrome de Zollinger-Ellison des TNE duodéno-pancréatiques de type insulinome ou gastrinome. Nous détaillons dans cet article l'ensemble des éléments importants à leur prise en charge.

• **Mots clés** : néoplasies neuroendocrines, différenciation, Ki67, sécrétion hormonale, TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC

▼ Abstract

Neuroendocrine neoplasms are a very heterogeneous group of tumors. It comprises two main categories: neuroendocrine tumors (NETs) that are well or moderately differentiated and neuroendocrine carcinomas (NECs) that are poorly differentiated. Their clinical presentation, their prognosis and their treatment are very different. Hormonal secretion may be associated with some tumors, such as carcinoid syndrome of small intestine NETs or hypoglycemia and Zollinger Ellison syndrome of duodeno-pancreatic NETs corresponding to insulinoma and gastrinoma respectively. We will detail in this review all the elements important to their care.

• **Key words**: neuroendocrine neoplasms, differentiation, Ki67, hormonal secretion, TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTATOC

Épidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont un groupe très hétérogène de tumeurs pouvant toucher tous les organes. Leur incidence a été multipliée par 6,4 en 40 ans, comme le montre l'étude de la base de données américaine SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), avec une prévalence de 7 cas pour 100 000 habitants [1].

Les TNE digestives sont les plus fréquentes (58 % dans l'étude française PRONET [2]), suivies des TNE pulmonaires (18 %). Certains sites primitifs sont rares comme le sein, la sphère ORL, l'appareil génito-urinaire (10 %). Enfin, 14 % sont de primitif inconnu. Dans la sphère digestive, les localisations les plus fréquentes sont le pancréas (26 %) et l'intestin grêle (21 %) comme le montre la série européenne de

Pour citer cet article : Hautefeuille V. Caractéristiques cliniques et bilan pré-thérapeutique des néoplasies neuroendocrines digestives. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 7-14. doi : 10.1684/hpg.2019.1888

10 102 patients de l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) [3].

Certaines TNE peuvent survenir dans un contexte génétique, notamment dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (hyperparathyroïdie primitive, TNE duodéno-pancréatiques multiples et adénomes hypophysaires) ou la maladie de von Hippel-Lindau (hémangioblastomes du système nerveux central, kystes rénaux et carcinome à cellules claires, phéochromocytome, kystes ou cystadénomes pancréatiques) et doivent conduire à une proposition de consultation d'oncogénétique.

Les tumeurs neuroendocrines digestives sont les plus fréquentes, au premier rang desquelles figurent celles du pancréas et de l'intestin grêle

Diagnostic et classification

Sur plan histologique, les TNE sont des tumeurs épithéliales avec des cellules ayant une morphologie neuroendocrine, exprimant en immunohistochimie au moins deux marqueurs parmi la chromogranine A, la synaptophysine et le CD56. Par ailleurs, les TNE duodéno-pancréatiques peuvent exprimer dans leurs granules de sécrétion la gastrine, l'insuline, le glucagon, VIP (ou *VasoIntestinal Peptide*) ou la somatostatine et les TNE du grêle la sérotonine.

Pour classer une néoplasie neuroendocrine, deux éléments sont à prendre en compte : la différenciation, qui est probablement l'élément le plus important, ainsi que la prolifération classée en grade (de G1 à G3) déterminée par le nombre de mitoses et par l'indice de prolifération exprimé par le pourcentage d'expression du Ki67 (ou MIB1). La différenciation et le grade sont des éléments pronostiques indépendants qui impactent fortement la survie.

La différenciation et le grade sont des éléments pronostiques indépendants majeurs

Il n'est pas toujours aisé de se retrouver dans les classifications officielles car celles-ci ont changé trois fois en moins de dix ans. Ces changements sont néanmoins justifiés par l'introduction dans la classification OMS 2017 des TNE bien différenciées G3 (*tableau 1*) [4].

Les TNE bien différenciées G1-G2 représentent 84-87 % [2, 3] de l'ensemble des néoplasies neuroendocrines. Dans la classification OMS 2010, les néoplasies G3 étaient par définition peu différenciées. Il existe cependant des néoplasies G3 ayant une morphologie bien différenciée. Elles représentent 20 % des G3 [2, 5], fixent plus à l'Octréoscan® (92 % contre 40 % des carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés) et moins en tomographie par émission de positons au fluorodéoxy-

glucose (TEP-FDG) (75 % contre 88 %). Leur localisation est surtout pancréatique (65 % des cas) et leur indice de prolifération Ki67 plus faible (30 % contre 80 % pour les CNE G3). Leur sensibilité aux chimiothérapies de type étoposide-sel de platine est probablement moindre (taux de contrôle de 68 % pour les CNE G3 contre 33 % pour les TNE G3), ce qui fait préférer les chimiothérapies des TNE G1-G2. Enfin, leur pronostic est très différent puisque la médiane de survie globale d'un CNE G3 est de l'ordre de 12 mois contre 99 mois pour les TNE G3, rendant leur individualisation indispensable dans la classification des néoplasies neuroendocrines.

L'autre modification de la classification OMS 2017 est le remplacement du terme de MANEC (*Mixed AdenoNeuroendocrine Carcinoma*) en MINEN (*Mixed NEuroendocrine-Non-neuroendocrine neoplasia*), puisque ces entités mixtes peuvent contenir une composante adénomateuse ou adénocarcinomeuse et une composante neuroendocrine, qui peut être de bas grade ou de haut grade. Pour ces tumeurs mixtes, il est important que chaque composant soit bien caractérisé car l'évolution ultérieure dépend souvent du composant le plus agressif, celui-ci étant à risque d'évolution métastatique. Par exemple, un adénocarcinome colique avec composant neuroendocrine de bas grade sera pris en charge comme un adénocarcinome, un CNE peu différencié G3 avec un composant adénomateux de bas grade comme un CNE G3.

Lorsque l'analyse histologique est complexe, une relecture TENpath sera demandée. Elle est particulièrement utile pour les néoplasies G3 avec Ki67 entre 20 et 50 %, pour les néoplasies avec phénotype immunohistochimique incomplet (un seul marqueur sur les deux requis), de TNE de localisation rare (sein, ORL, rein, etc.) ou de primitif inconnu et pour les tumeurs mixtes, comme le préconise le *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [6].

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées G3 doivent être distinguées des carcinomes peu différenciés G3 car leur pronostic et leur réponse à la chimiothérapie sont meilleurs. Une relecture histologique par un expert du réseau TENpath est recommandée dans ces cas

Présentation clinique et biologique

Du fait de leur relative indolence, les TNE peuvent être totalement asymptomatiques, même au stade métastatique, ou s'accompagner d'un syndrome sécrétoire hormonal (27 % des patients dans la cohorte européenne). À l'inverse, les CNE peu différenciés G3 sont souvent responsables d'une altération de l'état général importante, d'une dénutrition ou de symptômes en rapport avec les métastases et ne sont quasiment jamais associés à une sécrétion hormonale.

TABLEAU 1 • Classification OMS 2017 des néoplasies neuroendocrines digestives [4].

| | Différenciation | Index mitotique (/10 CFG) | Ki67 (%) |
|------------------------------|---|---------------------------|----------|
| TNE bien différenciée G1 | Bien à moyennement différenciée | 0-2/10 CFG | < 3 % |
| TNE bien différenciée G2 | | 2-20/10 CFG | 3-20 % |
| TNE bien différenciée G3 | | > 20/10 CFG | > 20 % |
| Carcinome peu différencié G3 | Peu différencié | > 20/10 CFG | > 20 % |
| MiNEN | Association d'un contingent adénomateux ou adénocarcinomateux et d'un contingent neuroendocrine qui peut être bien ou peu différencié | | |

CFG : champs à fort grandissement. MiNEN : tumeurs mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines. TNE : tumeur neuroendocrine.

■ ■ Environ un quart des tumeurs neuroendocrines est associé à un syndrome sécrétoire hormonal ■ ■

La chromogranine A est le marqueur sérique ubiquitaire des néoplasies neuroendocrines. Il existe néanmoins de nombreuses situations où ce marqueur est faussement élevé, les plus fréquentes étant la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), l'achlorhydrie (il est alors utile de doser concomitamment la gastrine qui sera aussi élevée en cas de gastrite atrophique secondaire à une infection à *Helicobacter Pylori* ou à une maladie de Biermer par exemple) ou l'insuffisance rénale chronique.

Les TNE du grêle, localisées préférentiellement au niveau de l'iléon, se caractérisent par des adénopathies du mésentère, avec une fibrose rétractile et des calcifications (figure 1). Ces lésions ganglionnaires, en rapport avec la sécrétion de sérotonine, peuvent être responsables de phénomènes occlusifs vasculaires (responsables d'ischémie artérielle ou veineuse de l'anse grêle) ou mécaniques avec syndrome de Koenig ou syndrome occlusif grêle. Le syndrome carcinoïde dû à la sécrétion de sérotonine par la tumeur est présent chez 20-30 % des patients [7]. Il est corrélé à l'envahissement métastatique hépatique et se manifeste par des flushs (brève rougeur avec parfois sensation de chaleur du visage et du cou, déclenchée par le stress, l'alcool et certains aliments riches en tryptophane – précurseur de la sérotonine – comme le chocolat ou certains fruits et fruits secs) et/ou une diarrhée motrice ou sécrétoire. Biologiquement, on note une élévation des taux de 5HIAA (acide 5-hydroxy-indole-acétique) urinaires sur les urines de 24 h (N > 42 µmol/24 h ou rapport 5HIAA urinaires/créatininurie des 24 h > 4 µmol/mmol). La conséquence la plus grave est la cardiopathie carcinoïde, elle est liée à l'action fibrosante de la sérotonine sur l'appareil valvulaire du cœur droit et peut être responsable d'une insuffisance tricuspide et/ou pulmonaire sévères alors même que ces valvulopathies sont cliniquement asymptomatiques. Cela nécessite une évaluation échographique spécialisée dès que les flushs sont présents ou que les 5HIAA urinaires sont élevées.

■ ■ Dans les tumeurs neuroendocrines du grêle, un syndrome carcinoïde ou des 5HIAA urinaires élevés doivent faire rechercher une cardiopathie carcinoïde ■ ■

Concernant les TNE duodéno-pancréatiques, elles peuvent se manifester par des complications locales (douleur, pancréatite aiguë). Elles sont parfois diagnostiquées fortuitement (incidentalomes, liés à l'amélioration de la qualité de l'imagerie). Un syndrome sécrétoire est identifié dans 10 % à 40 % des cas [8]. Les deux plus fréquents sont l'insulinome (52 % dans la série de l'ENETS, souvent sporadiques et uniques, se manifestant par une hypoglycémie organique) et le gastrinome (33 %, les tumeurs étant majoritairement dans le bulbe et le deuxième duodénum), la présentation typique étant le syndrome de Zollinger-Ellison avec des ulcérations œsoduodénales et une diarrhée volumogénique en rapport avec l'augmentation majeure du débit acide gastrique et cédant rapidement sous IPP (figure 2). Les autres syndromes sécrétoires sont plus rares : le glucagonome (dénutrition souvent importante avec catabolisme protéique, érythème nécrolytique migrateur) (figure 3) et le VIPome (diarrhée aqueuse avec troubles ioniques majeurs menaçants, notamment l'hypokaliémie) survenant dans 10 % et 5 % des cas respectivement [3]. Le dosage de l'hormone suspectée permet alors d'asseoir le diagnostic. Enfin, d'autres sécrétions hormonales peuvent être constatées dans de rares cas (PTHrp, ACTHrp, calcitonine, hormones surrénaliennes...).

■ ■ Les deux formes sécrétoires les plus fréquentes de tumeurs neuroendocrines du duodénum et du pancréas sont l'insulinome et le gastrinome ■ ■

Lorsque le primitif est inconnu ou de localisation atypique, quelques réflexes permettent parfois de rétablir le diagnostic du primitif : rechercher une métastase d'une TNE plus fréquente en cas de localisation inhabituelle (sein, sphère ORL, rein, etc.), ne pas méconnaître un carcinome médullaire de la thyroïde ou une origine endocrinienne en cas de TNE bien différenciée métastatique (sécrétion de calcitonine pour le premier, hormones surrénaliennes et syndrome sécrétoire associé pour la deuxième), rechercher un primitif cutané de type carcinome à cellules de Merkel devant un carcinome peu différencié G3 avec adénopathies de la racine des membres et/ou intra-abdominales (anticorps anti-CM2B4 contre le polyomavirus).

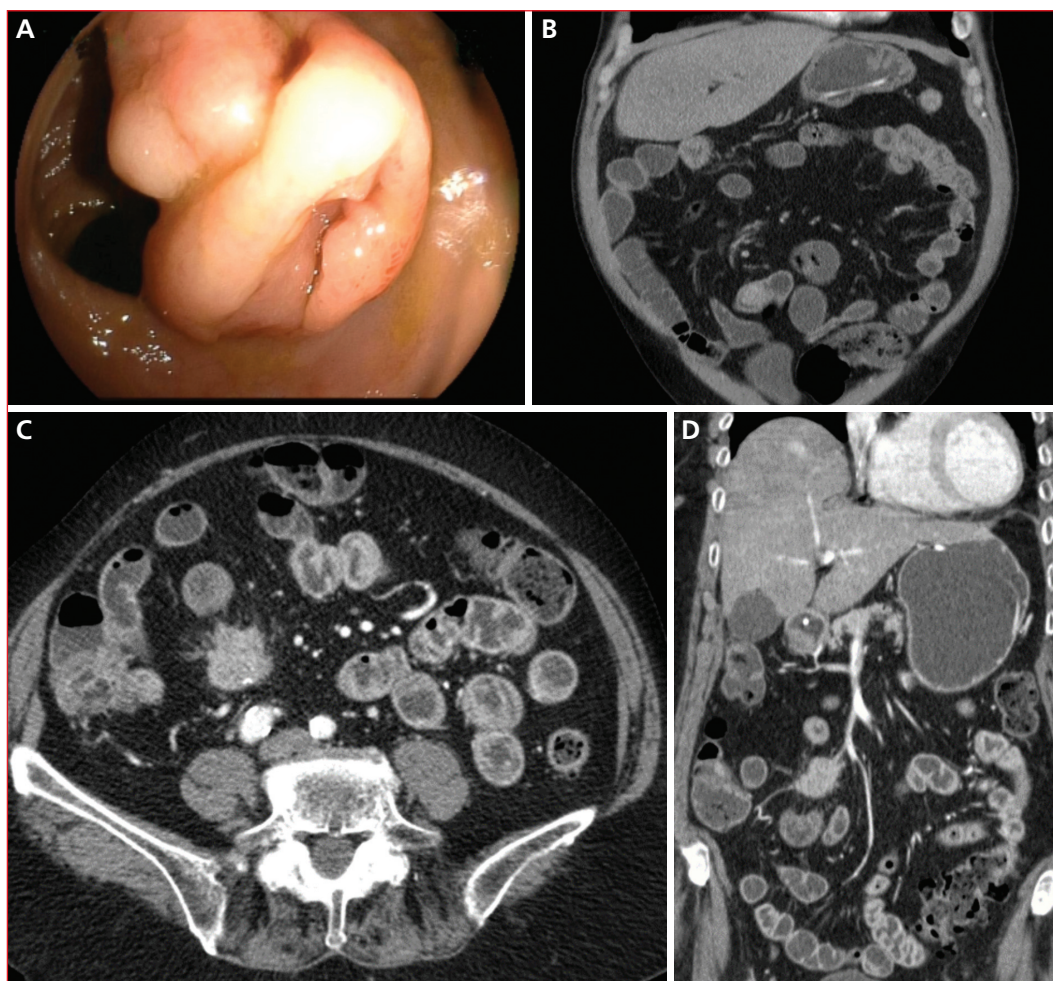


Figure 1 • Aspect caractéristique endoscopique et scannographique d'une tumeur neuroendocrine de l'iléon terminal : iléoscopie (A), lésion hypervasculaire de la paroi du grêle (B), adénopathie avec rétraction fibreuse et calcification (C), envahissement d'une branche de division de l'artère mésentérique supérieure (D).

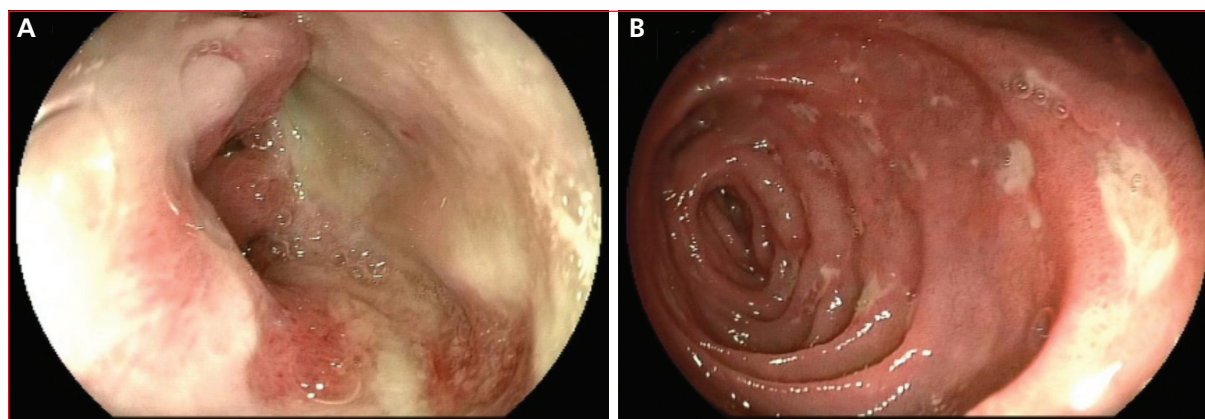


Figure 2 • Aspect endoscopique caractéristique du syndrome de Zollinger-Ellison : ulcérations œsophagiennes (A) et duodénales dans le D2 (B) en rapport avec l'augmentation du débit acide basal gastrique secondaire à l'hypergastrinémie.



Figure 3 • Aspect d'érythème nécrolytique migrateur chez deux patients porteurs d'un glucagonome métastatique. Ces lésions disparaîtront lors de l'initiation du traitement par chimiothérapie et contre la dénutrition.

Explorations morphologiques pré-thérapeutiques

La tomодensitométrie et l'IRM sont les examens de choix de première intention du bilan d'extension des TNE au diagnostic. Les lésions étant très hyper-vasculaires, il est important de préciser sur le bon d'examen la nature neuroendocrine de la maladie et de demander systématiquement un temps artériel qui permet de mieux visualiser les métastases (*figure 4*).

L'IRM hépatique, avec injection artérielle et séquence de diffusion permet de détecter les métastases plus précisément que la tomодensitométrie (TDM) (*figure 5*).

Concernant les imageries nucléaires, quatre examens sont utiles :

- Les imageries des récepteurs de la somatostatine : l'octréoscanner, qui tend à être remplacé par les imageries TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC/TATE/NOC. Elles ont comme principal intérêt de renseigner sur la richesse d'expression en récepteurs de la somatostatine (SMS) (corrélée à la différenciation et au grade tumoral) et d'indiquer si un traitement par radiothérapie interne vectorisée est possible (lésions Krenning 3-4, fixant autant ou plus que le foie) dans les TNE du grêle. À noter quelques faux positifs tels que les maladies inflammatoires (maladie de Crohn ou sarcoïdose par exemple).

- Le TEP à la F-DOPA (F-dihydroxy-phénylalanine) : utile dans le bilan d'extension des TNE du grêle pour les centres n'ayant pas encore facilement accès au TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC (*figure 6*).

- Le TEP-TDM au FDG : indiqué dans le bilan d'extension des carcinomes peu différenciés ou dans les TNE bien différenciés avec Ki67 élevé.

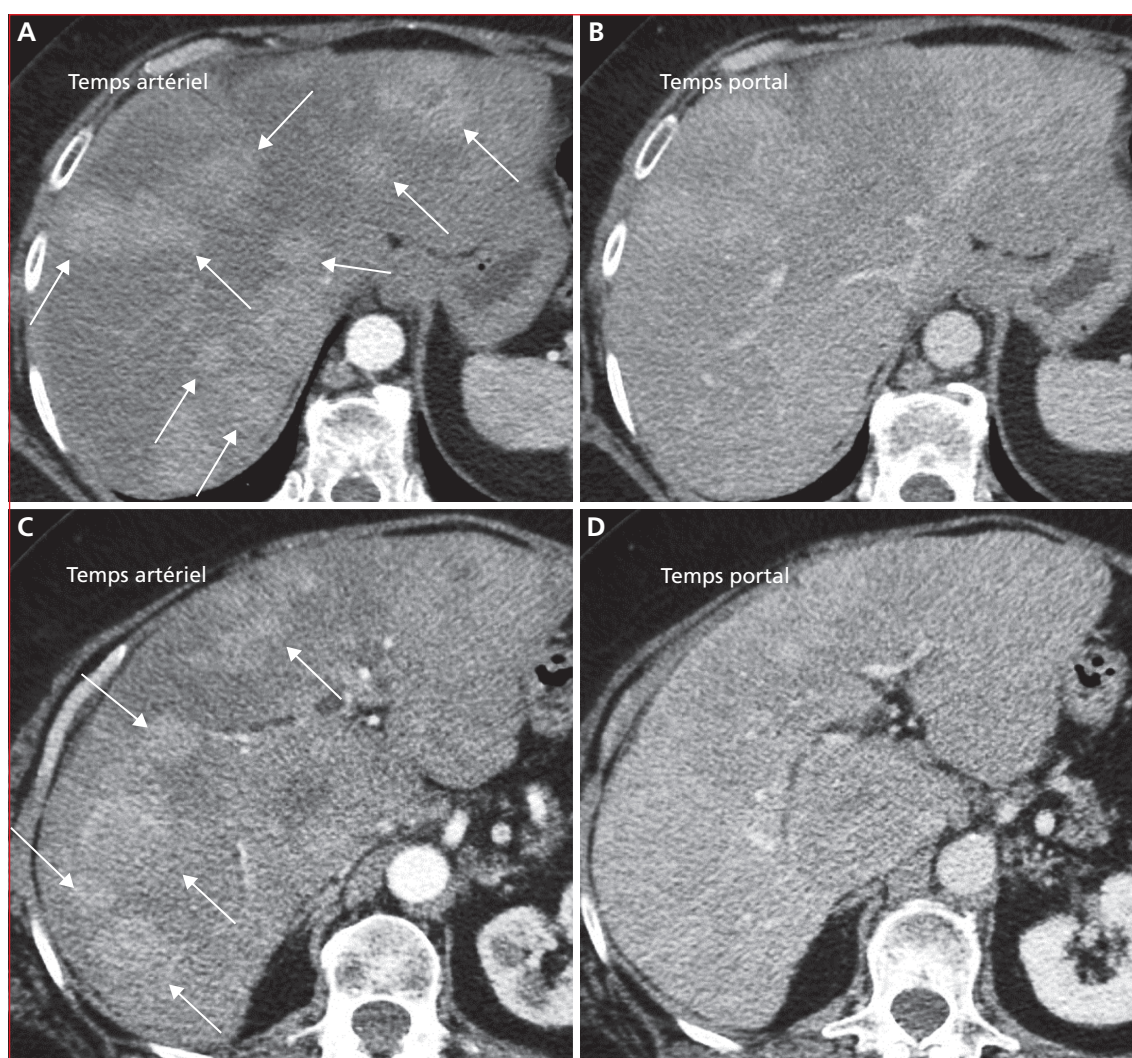


Figure 4 • Exemple de métastases hépatiques bien vues au temps artériel (flèches blanches, A et C) et mal identifiées sur le temps portal (B et D).

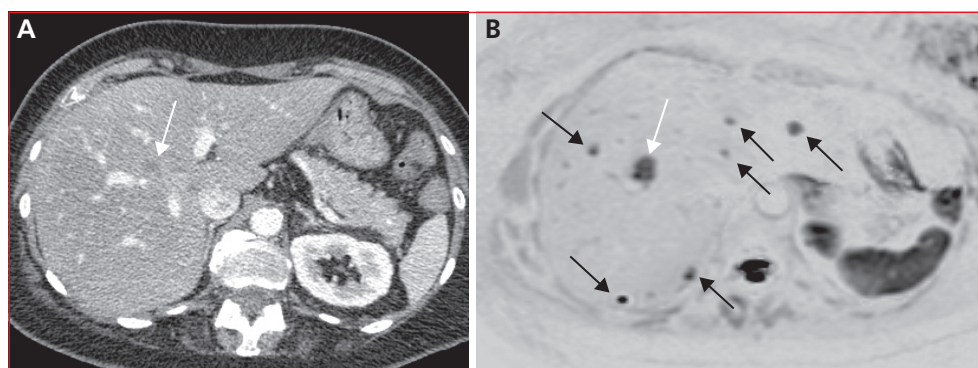


Figure 5 • Tomodensitométrie (A) avec une lésion hypodense à côté de la branche portale droite (flèche blanche). Même patient en imagerie par résonance magnétique (B) de diffusion à B = 800 où l'on retrouve la métastase (flèche blanche) ainsi que six autres lésions millimétriques (flèches noires).

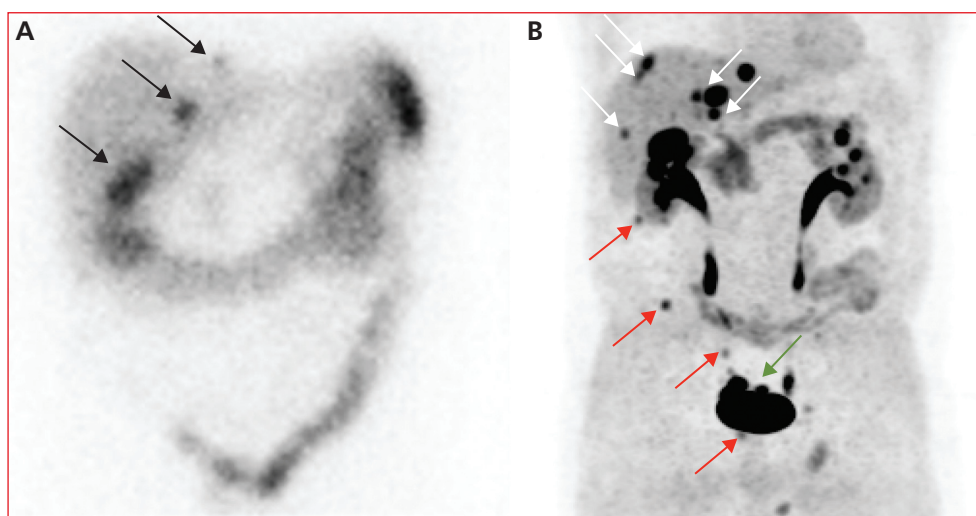


Figure 6 • Exemple d'une tumeur neuroendocrine du grêle métastatique : aspect en Octréoscan[®] (A) où seules trois métastases hépatiques sont visualisées (flèches noires) et en TEP-F-DOPA avec cinq lésions hépatiques supplémentaires visualisées (flèches blanches), des nodules de carcinose péritonéales (flèches rouges) ainsi que la tumeur primitive et son complexe ganglionnaire (flèche vertes), les autres fixations étant physiologiques au niveau de la vésicule biliaire, de la vessie et des voies urinaires (B).



TAKE HOME MESSAGES

- Pour discuter d'une néoplasie neuroendocrine digestive, il faut au minimum sa différenciation, son grade, la localisation initiale, son caractère localisé ou métastatique ainsi que la présence ou non d'un syndrome sécrétoire.
- La classification OMS 2017 introduit les tumeurs neuroendocrines (TNE) de morphologie bien différenciée de grade 3.
- Le bilan d'extension d'une TNE bien différenciée comprend au minimum une tomодensitométrie (TDM) avec injection artérielle et portale, ainsi qu'une imagerie TEP (tomographie par émission de positons) des récepteurs à la somatostatine ou, en cas de TNE du grêle, un TEP à la F-DOPA.
- Une relecture TENpath est utile en cas de discordance clinico-histologique, de TNE de localisation rare ou de tumeur mixte.
- En cas de primitif de localisation atypique, il faut chercher en priorité une métastase d'un primitif fréquent.

Conclusion

De par leur rareté, la multitude des situations cliniques et quelques pièges diagnostiques, les néoplasies neuroendocrines sont des tumeurs dont la prise en charge est parfois difficile. C'est la raison pour laquelle ces tumeurs doivent obligatoirement être discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau RENATEN (réseau national de prise en charge des tumeurs neuroendocrines malignes rares sporadiques et héréditaires), réseau national de centres experts spécialisés dans leur prise en charge et répartis sur l'ensemble du territoire français. Comme cela a été souligné plus haut, un réseau de référents en anatomopathologie, le réseau TENpath, est également disponible pour assurer les relectures de lames dans certaines situations. De nombreuses aides sont disponibles pour appréhender la prise en charge des néoplasies neuroendocrines digestives, parmi lesquelles le Thésaurus National de Cancérologie Digestive [6] et le site internet du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE) où des fiches et les contacts des praticiens du réseau RENATEN et du réseau TENpath sont répertoriés.

Liens d'intérêt :

l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : interventions ponctuelles pour les laboratoires AAA, Novartis, Ipsen.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al.* Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1335-1342.
- 2 • Scoazec JY, Couvelard A, Monges G, *et al.* Professional practices and diagnostic issues in neuroendocrine tumour pathology : results of a prospective one-year survey among French pathologists (The PRONET Study). *Neuroendocrinology* 2017 ; 105 : 67-76.
- 3 • Borbath I, Bikmukhametov D, Maasberg S, *et al.* Assessing prognosis of neuroendocrine neoplasms: Results of a collaborative multinational effort including over 10.000 European patients - The ENETS registry. ASCO 2018 : 4095.
- 4 • Rindi G, Klimstra D, Abedi-Ardekani B, *et al.* A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for

Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018 ; 31 : 1770-1786.

- 5 • Heetfeld M, Chougnet C, Olsen IH, *et al.* Characteristics and treatment of patients with G3 Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015 ; 22 : 657-64.
- 6 • 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>.
- 7 • Niederle MB, Pape UF, Costa F, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasm of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 125-38.
- 8 • Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, *et al.* ENETS Consensus Guidelines update for the management of functional pancreatic neuroendocrine tumors and non functional pancreatic Neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 153-71.