

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 4 Septembre 2015 à Poitiers  
par **Marion CASTAGNET**

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES TUMEURS  
NEUROENDOCRINES DU DUODENUM ET DE L'INTESTIN GRELE, HISTOIRE  
NATURELLE ET PRONOSTIC. SERIE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE.

#### Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

**Membres** :

- Monsieur le Professeur Michel CARRETIER
- Monsieur le Professeur Jean Louis KRAIMPS
- Monsieur le Professeur Fabrice MENEGAUX
- Monsieur le Professeur Jean Pierre FAURE

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Jean Louis KRAIMPS

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUOGA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GIOQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Remy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2016)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- FERDRIGOT Remy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TAGU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMINIER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Remy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANBIGNAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARBEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur CARRETIER,**

Vous m'avez accueillie dans votre service, merci pour votre disponibilité et votre soutien tout au long de mon internat.

Soyez remercié pour l'enseignement que vous avez su me donner.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,  
Par ce travail, soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur KRAIMPS,**

Vous m'avez enseigné la chirurgie endocrinienne avec la rigueur et la précision qui vous caractérisent, je vous en remercie.

Merci pour la confiance que vous me faites et pour la qualité de vos conseils.

Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur MENEGAUX,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Je vous remercie de m'accueillir dans votre service, c'est un grand plaisir et un honneur de pouvoir compléter ma formation à vos côtés.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur FAURE**

Vous me faites l'honneur de composer ce jury.

Merci pour votre enseignement, notamment en chirurgie coelioscopique et bariatrique.

Votre enthousiasme et votre sérénité en toute situation sont pour moi une source d'inspiration.

Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

## **Aux Miens,**

**A ma mère,** merci pour ton aide et ta disponibilité pour ce travail comme pour toutes les étapes traversées. Ton soutien inconditionnel a toujours été pour moi une grande force.

**A mon père,** qui a su me faire partager son amour de la médecine et son goût du travail bien fait.

**A Sébastien,** merci pour ta bienveillance et ton soutien toujours enthousiaste dans mes choix professionnels. Tu es ma force, mon bonheur!

**A mon frère,** merci d'être toujours là dans les moments importants.

**A mes grands pères,** puissiez vous être fiers de moi.

**A Jean Claude,** toujours là en toute circonstance durant toutes ces années, merci!

**A Rose et Alice**

**A Charlie, Martin et Céleste**

**A toute ma famille,** réolaise, bordelaise, toulousaine et montoise, pour m'avoir soutenue et encouragée ainsi que pour les bons moments passés et à venir.

## **A mes Maîtres de l'internat,**

**A Monsieur le Professeur RICHER,** par votre rigueur et par la justesse de votre sens clinique, vous m'avez enseigné l'exigence de la chirurgie. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur TRESALLET,** votre grand intérêt pour la formation et votre disponibilité sont un exemple pour moi. C'est avec joie que je complète ma formation à vos côtés. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

**Au Docteur GAUZOLINO,** c'est à tes côtés que j'ai découvert et apprécié la chirurgie hépatobiliaire. Merci de m'avoir transmis ton savoir et ton savoir faire, merci de ton enthousiasme quotidien et ta disponibilité.

**Au Docteur BARUSSAND,** pour la qualité de ton enseignement. Trouve ici ma sincère reconnaissance.

**Au Docteur DONATINI**, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.

**Au Docteur DUBUISSON**, merci de m'avoir transmis ta passion pour la chirurgie digestive dès mon externat. Tu m'as donné l'envie de faire ce métier et je t'en remercie grandement. Merci pour ta bienveillance et tes précieux conseils.

**Au Docteur PARDIES**, pour avoir guider mes premiers pas en chirurgie et avoir su orienter mes choix tout au long de mon internat. Merci de m'avoir transmis ton savoir et ton expérience.

**Aux Docteurs LEFANT et FRANCO**, merci pour votre enseignement en chirurgie thoracique et vasculaire.

**A tous les chirurgiens qui m'ont formé**, les Docteurs CANCEL, MATHIEU, DELEPLANQUE, GANGNER, BENABDI et BEAULIEU.

**A tous les chirurgiens Tourangeaux**, Monsieur le Professeur DE CALAN, Monsieur le Professeur SALAME, les Docteurs BOURLIER, BENCHELLAL, BOURBAO-TOURNOIS, ARNAULT et BUCUR avec qui j'ai beaucoup appris. Soyez assurés de ma reconnaissance.

**A tous mes chefs de clinique**, les bienveillants Docteurs DE WAILLY, NGO, DESBOIS, ROUSSEL, COURVOISIER-CLEMENT, CHARALAMBOUS, AMICHAUX, DAVID, ANIL, GIRETTI, THEBAULT, TILLY, FARON, DUCOUDRAY. Merci pour vos conseils, votre patience et votre disponibilité. Soyez assurés de ma gratitude et mon amitié.

**A mes co-internes et amis,**

**A Marie Laure**, co-interne et amie dévouée. Merci de m'avoir guidée et soutenue dès mon premier semestre.

**A Juliana, Marine, Aude, Mathilde et Bettina** sans qui l'internat n'aurait pas eu la même saveur.

**A mes co-internes rencontrés à Poitiers**, Geoffrey, Jérôme, Saytha, Pierre Yves, Cynthia et David avec qui j'ai eu la joie de partager mon internat.

**A mes co-internes Parisiens**, Chloé, Prisca, Medhi et Olivier qui m'ont permis de finir ce travail sereinement.

**A tous les soignants et à toutes les secrétaires que j'ai rencontrés pendant mon internat**, je vous remercie de votre disponibilité et votre gentillesse, avec un clin d'œil particulier à Maryse, Corinne et Vanina

# PLAN

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>11</b>
<b>A. Généralités :</b> .....	<b>11</b>
<b>B. Définition et terminologie</b> .....	<b>11</b>
<b>C. Classifications</b> .....	<b>13</b>
<b>D. Aspects diagnostics</b> .....	<b>16</b>
1. <u>Caractéristiques cliniques</u> .....	16
2. <u>Examens paracliniques</u> .....	17
3. <u>Facteurs pronostiques</u> .....	20
<b>E. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>21</b>
1. <u>Traitement des symptômes liés aux sécrétions hormonales</u> .....	21
2. <u>Traitement de la tumeur primitive</u> .....	22
3. <u>Traitement des métastases</u> .....	22
<b>F. Principe du traitement chirurgical des TNE du grêle</b> .....	<b>25</b>
1. <u>Voie d'abord</u> .....	25
2. <u>Temps d'exploration</u> .....	26
3. <u>Temps de résection</u> .....	26
<b>G. Surveillance</b> .....	<b>27</b>
<b>II. MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>28</b>
<b>III. RESULTATS :</b> .....	<b>29</b>
<b>A. Population étudiée :</b> .....	<b>29</b>
<b>B. Mode de découverte:</b> .....	<b>30</b>
<b>C. Bilan diagnostique :</b> .....	<b>31</b>
1. <u>Biologique :</u> .....	31
2. <u>Imagerie fonctionnelle :</u> .....	31
3. <u>Stade au diagnostic :</u> .....	32
<b>D. Traitement :</b> .....	<b>33</b>
1. <u>Prise en charge chirurgicale</u> .....	33
2. <u>Prise en charge oncologique :</u> .....	38
<b>E. Suivi :</b> .....	<b>39</b>
1. <u>Patients décédés au terme du suivi :</u> .....	39
2. <u>Patients vivants sans récurrence ou sans progression au terme du suivi :</u> .....	40
3. <u>Patients ayant récidivé :</u> .....	41
4. <u>Comparaison des patients avec récurrence et sans récurrence</u> .....	44
5. <u>Parmi les patients récidivants, comparaison des patients vivants et des patients</u> <u>décédés à la DDN</u> .....	47
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>48</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>54</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>55</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>61</b>
<b>SERMENT</b> .....	<b>62</b>

# **I. INTRODUCTION**

## **A. Généralités :**

Les tumeurs endocrines sont des tumeurs rares, malgré une prévalence en grande augmentation ces trente dernières années [1], en raison de la survie prolongée de la plupart des patients [2]. Les tumeurs les plus fréquentes sont digestives [3], et l'intestin grêle est le site le plus fréquent de ces tumeurs. Le diagnostic se fait souvent lors d'une complication locale (occlusion) ou à la découverte de métastases hépatiques.

Les TNE (Tumeurs neuroendocrines) intestinales, développées aux dépens des cellules entérochromaffines de l'intestin moyen embryologique, regroupent les TNE provenant du jéjunum, de l'intestin grêle, de l'appendice et du caecum. Elles sont fréquemment associées à une dissémination ganglionnaire mésentérique, et métastatique à distance (foie, péritoine). Toutefois, même en cas de métastases associées, leur progression est souvent lente avec une survie relativement longue en comparaison aux TNE provenant de l'intestin antérieur (bronchiques, gastroduodénales et pancréatiques) et postérieur (coliques, distales et rectales).

Les TNE de l'intestin grêle comprennent donc deux grands groupes de lésions : les lésions du duodénum et du jéjunum proximal se distinguent nettement des lésions du jéjunum distal, de l'iléon et de l'appendice. Les premières sont des tumeurs rares, de nature hétérogène, souvent associées à des syndromes de prédisposition génétique. Les secondes sont le plus souvent des tumeurs entérochromaffines (productrices de sérotonine), de nature sporadique ; elles sont parmi les plus fréquentes des TNE digestives.

La chirurgie, seul traitement curatif des tumeurs endocrines localisées bien différenciées, tient un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique [4]. Elle a également une place dans les formes métastatiques. La chirurgie des métastases hépatiques est recommandée quand elle est possible. Cette exérèse doit être aussi complète que possible au prix d'un risque opératoire acceptable. Elle doit s'aider d'autres techniques complémentaires: embolisations préopératoires [5], radiofréquence. Des hépatectomies en deux temps peuvent permettre de traiter la totalité des métastases [6].

## **B. Définition et terminologie**

La définition d'une TNE est identique quelle que soit sa localisation [1]. Une TNE, au sens strict, est une tumeur d'origine épithéliale, formée de cellules néoplasiques présentant des caractéristiques structurales et fonctionnelles rappelant celles des cellules endocrines normales spécialisées dans la sécrétion des hormones peptidiques.

À l'état normal, les cellules endocrines peptidergiques présentent une distribution presque ubiquitaire à travers ce qu'il est convenu d'appeler le système endocrinien diffus ; elles sont

particulièrement nombreuses dans les muqueuses digestives et respiratoires et le pancréas. Les cellules néoplasiques des TNE co-expriment des marqueurs de cellules endocrines et de cellules neuronales (d'où le nom de neuroendocrine, remis à l'honneur par l'OMS en 2010) [7]. Il s'agit d'un phénomène de convergence fonctionnelle, et non pas de la preuve d'une origine embryologique commune, contrairement à ce qui a été admis pendant une certaine période. En pratique, la preuve de la nature neuroendocrine d'une tumeur digestive repose sur la mise en évidence, à l'aide de techniques immunohistochimiques, de deux marqueurs nécessaires et suffisants : la chromogranine A, très spécifique, et la synaptophysine, moins spécifique mais plus sensible car plus souvent conservée dans les TNE peu différenciées [8].

### **TNE du duodénum et du jéjunum proximal**

Les TNE duodénales représentent de 6 à 8 % des TNE digestives et celles du jéjunum proximal moins de 1 % des cas [9]. Elles forment un groupe très hétérogène et sont fréquemment associées à un syndrome de prédisposition génétique et, tout particulièrement, au syndrome NEM1. Les tumeurs fonctionnelles sont fréquentes. La plupart des tumeurs du duodénum sont de petite taille (< 2 cm) et se présentent le plus souvent comme des lésions polypoïdes saillant dans la lumière intestinale, plus rarement comme des masses infiltrant la paroi digestive ; environ 10 à 15 % des patients ont des lésions multiples. Leurs localisations les plus fréquentes sont les premier et deuxième duodénum. L'index Ki67 est le plus souvent compris entre 2 et 10 % [9].

### **TNE de l'iléon et du jéjunum distal**

Les TNE de l'iléon et du jéjunum distal forment un groupe homogène, largement dominé par les tumeurs entérochromaffines productrices de sérotonine. Elles sont le plus souvent diagnostiquées à un stade évolué : elles sont habituellement localement invasives et sont fréquemment d'emblée métastatiques. Il s'agit très fréquemment de tumeurs de morphologie bien différenciée.

Les TNE jéjuno-iléales se présentent comme des lésions nodulaires, bien limitées, faisant saillie dans la lumière intestinale, recouvertes par une muqueuse parfois ulcérée. Elles sont habituellement de petite taille : elles mesurent moins de 1 cm dans environ 10 % des cas et moins de 2 cm dans près de 50 % des cas [9]. Malgré leur petite taille, elles infiltreront souvent profondément la paroi intestinale.

En regard du segment intestinal contenant la tumeur, le mésentère est souvent très remanié, notamment par des lésions de fibrose extensive entraînant une rétraction des anses intestinales, souvent beaucoup plus facile à identifier en imagerie que la tumeur proprement dite.

Au sein du mésentère, des nodules tumoraux, développés à partir de ganglions lymphatiques préexistants ou résultant d'une dissémination directe, peuvent être détectés dans environ 60 % des cas. Ils sont souvent encapsulés, parfois de grande taille (jusqu'à 10 cm de diamètre) et

tendent à former des agrégats. Il faut savoir chercher ces formations tumorales jusqu'au niveau de la racine du mésentère par une technique d'exploration chirurgicale appropriée. Les nodules mésentériques sont souvent le signe révélateur de la maladie ; ils peuvent exceptionnellement en être le seul signe, aucune tumeur n'étant détectée dans la paroi intestinale : c'est ce que certains auteurs rapportent sous le terme de TNE mésentériques [10].

Une des principales particularités des tumeurs iléales est leur caractère multiple. De 25 à 30 % des patients se présentent en effet avec plusieurs lésions, parfois jusqu'à plus de 100, habituellement regroupées dans un segment relativement limité de l'intestin grêle [9]. Les études de « génotypage » ont montré que ces lésions multiples peuvent correspondre, selon les cas, à des implants provenant d'une seule lésion initiale ou à des lésions d'origine différente, indépendantes les unes des autres [11, 12]. La fréquence élevée de ces lésions multiples doit être bien connue du chirurgien qui doit les dépister par un examen visuel et surtout par une palpation très attentive.

## C. Classifications

La classification histopathologique des TNE de l'intestin grêle obéit aux mêmes principes généraux que ceux appliqués à l'ensemble des TNE digestives. Trois informations essentielles doivent être déterminées :

- le grade histologique ;
- la classification proprement dite ;
- le stade TNM.

### **Le grade histologique des TNE digestives et son application aux TNE de l'intestin grêle**

La notion de grade histologique a été introduite pour la première fois en 2006 par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) afin d'améliorer l'évaluation pronostique des TNE de l'intestin grêle bien différenciées [13]. Le grade histologique repose sur la détermination des capacités prolifératives des cellules tumorales. Il est défini par la combinaison de l'index mitotique et de l'index Ki67. L'index mitotique est obtenu par le compte des mitoses dans un nombre défini de champs microscopiques et exprimé par 2 mm<sup>2</sup>. L'index Ki67 tire son nom de l'anticorps Ki67 dirigé contre une protéine nucléaire exprimée par les cellules engagées dans le cycle cellulaire; il correspond au pourcentage de cellules tumorales marquées.

Trois grades histologiques, G1, G2 et G3, sont définis par des seuils :

- G1, pour les tumeurs à index mitotique  $< 2$  et à index Ki67  $\leq 2$  % ;
- G2, pour les tumeurs à index mitotique compris entre 2 et 20 et/ou index Ki67 compris entre 3 et 20 % ;
- G3, pour les tumeurs à index mitotique  $> 20$  et/ou index Ki67  $> 20$  %.

Le grade histologique s'est révélé un facteur histopronostique extrêmement puissant, corrélé avec la survie globale et avec la survie sans récurrence, dans la plupart des types de TNE digestives, dont les tumeurs duodénales et les tumeurs iléales [14, 15]. Un problème important est celui de l'hétérogénéité tumorale et, notamment, des différences de grade histologique susceptibles d'exister entre la tumeur primitive et ses métastases.

### **Les principes de la classification OMS des TNE digestives et leurs applications aux TNE de l'intestin grêle**

La classification OMS des tumeurs digestives, révisée en 2010, reconnaît trois grandes catégories de TNE gastroentéropancréatiques [7]. Elles sont définies par la combinaison de leur degré de différenciation morphologique et de leur grade histologique :

- les tumeurs neuroendocrines G1, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique  $< 2$  mitoses pour  $2 \text{ mm}^2$  et un index de prolifération  $\text{Ki67} \leq 2 \%$  (grade G1 de l'ENETS) ;
- les tumeurs neuroendocrines G2, définies comme des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, présentant un index mitotique compris entre 2 et 20 et un index de prolifération  $\text{Ki67}$  compris entre 3 et 20 % (grade G2 de l'ENETS) ;
- les carcinomes neuroendocrines (tumeurs peu différenciées) sont définis uniquement par la différenciation morphologique, contrairement aux deux catégories précédentes. Cependant, en pratique, tous les carcinomes neuroendocrines sont de grade G3 de l'ENETS (index mitotique  $> 20$  et/ou index  $\text{Ki67} > 20 \%$ ).

### **Les classifications TNM des TNE digestives et leurs applications aux TNE de l'intestin grêle**

L'ENETS a proposé, en 2006, une classification TNM pour les TNE de l'intestin antérieur puis, en 2007, pour celles de l'intestin moyen et postérieur [16]. En 2009, l'Union for International Cancer Control (UICC), lors de la septième révision de la classification TNM « officielle » [17], a repris les propositions de l'ENETS. La dernière classification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2010) est présentée dans le tableau suivant.

<b>Tumeur primitive</b>	Tx : tumeur non évaluable
	T0 : pas de tumeur identifiable
	T1 : envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et $\leq 1$ cm
	T2 : envahit la musculature ou $> 1$ cm
	T3 : envahit la sous-séreuse
	T4 : envahit le péritoine ou les organes adjacents
<b>Ganglions lymphatiques régionaux</b>	Nx : statut ganglionnaire non évaluable
	N0 : absence de métastase ganglionnaire
	N1 : présence de métastases ganglionnaires
<b>Métastases à distance</b>	Mx : statut métastatique non évaluable
	M0 : absence de métastase à distance
	M1 : présence de métastases à distance

Classification TNM de l'AJCC

En ce qui concerne les TNE duodénales et jéjuno-iléales, pour lesquelles les deux systèmes sont identiques, la valeur pronostique du stade TNM a été validée par plusieurs études cliniques [18, 19]. Les tumeurs T3 et T4, de loin les plus fréquentes, ont un plus mauvais pronostic que les tumeurs T1 et T2. Dans ce dernier groupe, la présence de métastases ganglionnaires est un facteur de mauvais pronostic [19].

La démarche diagnostique du pathologiste devant une TNE jéjuno-iléale comporte quatre étapes successives et complémentaires :

- le diagnostic positif : l'identification de la nature neuroendocrine de la tumeur repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques. Il doit permettre l'évaluation du degré de différenciation morphologique des cellules tumorales
- l'établissement du grade histologique, essentiel à l'évaluation du risque évolutif
- la classification histopronostique.

Une liste des informations minimales devant figurer dans le compte rendu anatomopathologique d'une TNE gastroentéropancréatique a été établie sous l'égide de la Société française de pathologie, à partir des propositions du réseau d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines de l'adulte, le réseau TENpath, labellisé par l'Institut national du cancer.

- Localisation anatomique
- Type de prélèvement
- Caractères macroscopiques (si disponibles) : nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles
- Arguments diagnostiques : – histologiques: degré de différenciation
  - immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine
- Grade histologique :
  - index mitotique: valeur exacte (à évaluer dans 2 mm<sup>2</sup>)
  - index Ki67: valeur exacte (indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2 000 cellules)
- Classification :
  - OMS 2010
- Extension de la tumeur :
  - invasion locale (extension en profondeur dans la paroi digestive)
- Distance des limites de résection, état des marges (R0/R1/R2)
- Stade TNM :
  - indiquer clairement la classification utilisée (ENETS ou UICC)
- Autres informations :
  - autres facteurs histopronostiques :
    - embols vasculaires
    - engainements périnerveux
    - en cas de tumeur appendiculaire :
      - extension au mésoappendice et, si présente, profondeur d'invasion ;
      - distance par rapport à la base de l'organe
  - lésions associées du tissu péritumoral

Informations devant figurer dans le compte rendu anatomopathologique d'une TNE gastroentéropancréatique

## D. Aspects diagnostics

En France et en Europe en général, les TNE intestinales représentent 20 % à 45 % des TNE bien différenciées malignes et sont les plus fréquentes, devant les TNE duodéno pancréatiques et les TNE colorectales [20, 21].

Leur incidence a significativement augmenté au cours des dernières décennies, comme en témoigne l'analyse du registre épidémiologique américain, dans lequel l'incidence annuelle des TNE intestinales a été multipliée par 5 entre 1973 et 2004, pour atteindre 0,67 cas pour 100 000 habitants par an [22]. Ceci peut probablement s'expliquer par une amélioration récente des techniques diagnostiques radiologiques, endoscopiques et isotopiques, le nombre croissant d'examen réalisés, une meilleure connaissance des TNE et un rapport plus systématique dans les registres.

L'âge médian au diagnostic des TNE intestinales est d'environ 60-65 ans, avec une légère prédominance masculine [22-23].

### 1. CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Le symptôme le plus fréquemment présenté par les patients atteints de TNE intestinale est la douleur abdominale, volontiers à type de crampes paroxystiques péri-ombilicales [23-24]. Les symptômes obstructifs, pouvant aller de la subocclusion intermittente à l'occlusion digestive aiguë, sont une manifestation fréquente atteignant environ un quart des patients [23].

Un syndrome carcinoïde est présent chez environ 20 à 30 % des malades atteints de TNE métastatiques [20-21]. La sérotonine est le principal responsable du syndrome carcinoïde, excrétée dans la circulation porte par la tumeur primitive intestinale, sa dégradation enzymatique par le foie et les poumons aboutit à la production d'acide 5hydroxyindolacétique (5HIAA), un métabolite éliminé par voie urinaire. La diarrhée est typiquement motrice, faite de selles liquides généralement postprandiale. Elle est toujours associée à une élévation franche du 5HIAA urinaire. Les flushs sont des bouffées vasomotrices pouvant être déclenchées par l'émotion, l'exercice physique, l'alimentation et l'alcool. Le syndrome carcinoïde est une source majeure de morbi-mortalité.

Une cardiopathie carcinoïde se développe chez environ 40 % des patients atteints de syndrome carcinoïde, soit chez 5 à 10 % de tous les patients atteints de TNE [23]. Une exposition prolongée à des taux élevés de sérotonine est en effet responsable de dépôts fibrotiques sur les valves cardiaques [25]. Elle touche préférentiellement le coeur droit en raison de l'exposition directe à la sérotonine sécrétée par les métastases hépatiques, se manifestant par une régurgitation tricuspidiennne et/ou une sténose de la valve pulmonaire.

## 2. EXAMENS PARACLINIQUES

- Marqueurs biochimiques

Les deux principaux marqueurs utilisés dans les TNE intestinales sont le 5HIAA urinaire et la chromogranine A (CgA). Le 5HIAA est un métabolite de la sérotonine. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinales sont respectivement de 50 à 70 % et 90 à 100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde [26]. La sérotonine étant produite presque exclusivement par les TNE intestinales, une élévation du 5HIAA urinaire prédit une origine intestinale devant des métastases de TNE de primitif inconnu.

Des taux élevés du 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde [24]. Néanmoins, les variabilités inter- et intra-individuelles de ce marqueur sont importantes et de nombreux faux positifs existent, notamment alimentaires. Pour minimiser ces biais, la mesure de leur concentration urinaire requiert un recueil sur 3 jours, précédé d'un régime pauvre en tryptophane et sérotonine, ce qui est contraignant pour les patients [27]. Le dosage de la sérotonine ne doit plus être pratiqué.

La mesure de la CgA plasmatique est simple mais les variations inter- et intra-individuelles sont importantes et il existe de nombreuses causes de faux positifs (inhibiteurs de la pompe à protons, insuffisance rénale, absence de jeûne, activité physique, corticothérapie..). Plusieurs études ont montré que le taux plasmatique de CgA était corrélé à l'importance de la masse tumorale et, en particulier, au volume métastatique [28]. Par conséquent, bien que sa sensibilité pour le diagnostic de TNE intestinales ne soit que de 10 à 50 % pour les tumeurs

localisées, celle-ci atteint 70 à 100 % au stade métastatique, ce qui en fait le meilleur marqueur diagnostique [28]. Enfin, les variations de la concentration de CgA dans le temps pourraient refléter l'évolution de la masse tumorale, en particulier une diminution précoce sous traitement pourrait être prédictive de bonne réponse, alors qu'une élévation semble prédire une rechute ou une progression [29].

- Exploration de la fonction cardiaque

La présence d'une cardiopathie carcinoïde doit être systématiquement cherchée chez les patients atteints de TNE intestinales fonctionnelles, ou en cas d'élévation du 5HIAA. Cette cardiopathie est fréquente, elle altère lourdement la qualité de vie et est un facteur indépendant de mortalité [20, 27]. L'exploration de la fonction cardiaque repose sur la réalisation annuelle d'une échocardiographie. L'évaluation de la sévérité de la cardiopathie carcinoïde est estimée spécifiquement par l'évaluation de l'état des valves cardiaques (fixité, régurgitation, sténose) et de la dilatation du ventricule droit [25]. Le NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide ) est un bon marqueur de la cardiopathie carcinoïde, avec une bonne sensibilité diagnostique et une signification pronostique péjorative en cas de forte élévation [27].

- Imagerie morphologique

Du fait de leur fréquente localisation au niveau de la dernière anse de l'intestin grêle, les TNE intestinales sont souvent visualisées au cours d'une iléo-coloscopie. La tumeur primitive est parfois identifiée sur les coupes abdominales d'une scanographie avec injection de produit de contraste. Elle est alors souvent associée à un syndrome de masse mésentérique avec mésentérite rétractile, en relation avec une réaction desmoplastique importante due soit à l'extension directe de la tumeur primitive, soit à des métastases ganglionnaires. L'entéroscanner a une sensibilité très supérieure [20, 27]. Enfin, en cas de TNE du grêle, une iléocoloscopie totale doit être réalisée systématiquement à la recherche d'un cancer colorectal et d'autres TNE intestinales, du fait de leur fréquente multiplicité [27].

Les sites les plus fréquents de dissémination métastatique sont les ganglions abdominaux, le foie et le péritoine. La scanographie et l'IRM sont les meilleures modalités d'examen morphologique de l'abdomen et sont donc utilisées en routine pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi. La réalisation d'une scanographie triphasique est recommandée pour le bilan d'extension [20, 27]. Les TNE intestinales sont typiquement hypervasculaires. Elles se rehaussent après injection de produit de contraste iodé aux phases artérielles précoce (environ 30 secondes après injection) et tardive (30 secondes), et se lavent (wash-out ) au cours de la phase portale (70 secondes). Ainsi, le Thésaurus national de cancérologie digestive recommande actuellement de réaliser une scanographie thoracoabdominopelvienne avec un temps artériel tardif puis portal. La première spirale au temps artériel doit concerner l'abdomen et le pelvis et la phase portale doit concerner le thorax puis l'abdomen et le pelvis [27]. L'IRM est la technique la plus sensible pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques, ce qui la rend indispensable au bilan d'extension et, en particulier,

lorsque les métastases paraissent résécables [20, 24, 27]. Les séquences les plus performantes sont la phase artérielle hépatique après injection de gadolinium et la séquence T2 fast spin-echo, ainsi que les séquences en diffusion [30]. En cas de métastases hépatiques, la recherche de localisations extrahépatiques doit être systématique et doit comporter également une IRM rachidienne [20, 27].

- Imagerie isotopique
  - Imagerie isotopique des récepteurs de la somatostatine

La grande majorité des TNE expriment, à leur surface, des récepteurs de la somatostatine pouvant être visualisés par fixation d'un analogue de la somatostatine (ASMS) radioactif. La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) au  $^{111}\text{In}$ -pentetrotide (octreoscan®) permet donc de réaliser une cartographie « corps entier » de ces récepteurs, et de détecter les métastases intra- et extra-abdominales. Ainsi, la SRS est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNE bien différenciée [20, 27]. Ses performances sont améliorées lorsqu'elle est couplée à une scanographie en coupes (single photon emission computed tomography, SPECT), qui permet une distinction plus précise entre fixation physiologique et tumorale. La positivité de la SRS est corrélée à un bon pronostic et prédit une bonne efficacité antisécrétoire des ASMS, et antitumorale de la radiothérapie vectorisée interne [31].

La tomographie par émission de positrons couplée à la scanographie (TEP-CT) utilisant les ASMS marqués au  $^{68}\text{Ga}$  radioactif ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC) a démontré de meilleures performances que la SRS [32]. Elle permet une meilleure résolution spatiale, une plus grande sensibilité diagnostique grâce à un meilleur contraste entre tumeurs et tissus, et un temps d'examen réduit en comparaison à la SRS. En France, ces techniques se heurtent à un problème d'accessibilité.

- Imagerie isotopique métabolique

Il existe également des techniques de TEP-CT spécifiques du métabolisme tumoral utilisant le  $^{18}\text{F}$ -déoxyglucose (FDG) et la  $^{18}\text{F}$ -dihydroxyphénylalanine (FDOPA). Le FDG-TEP-CT a démontré de meilleures performances diagnostiques que la SRS chez les patients atteints de TNE bien différenciées à indice KI67 élevé ( $> 10\%$ ) et est un facteur pronostique péjoratif indépendant [33]. Ainsi, un FDG-TEP-CT est actuellement indiqué si la SRS est négative, ou si l'indice de prolifération KI67 est  $> 10\%$  [20, 27]. Le TEP-CT utilisant la FDOPA mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE et, en particulier, celles sécrétant de la sérotonine. Cette technique a démontré de meilleures performances diagnostiques en comparaison avec la scanographie et la SRS. En particulier, elle permet une détection efficace des localisations primitives et secondaires et a démontré un impact clinique significatif [34]. Elle est actuellement recommandée en cas de négativité de la SRS ou si un bilan lésionnel plus précis est indispensable [20, 27].

### 3. FACTEURS PRONOSTIQUES

La dernière classification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2010) permet de définir le stade tumoral, qui possède une valeur pronostique indépendante significative [22,23].

Stades	Fréquence relative (%)	Taux de survie à 5 ans (%)
Stade I : T1 N0 M0	0,5	95-100
Stade II	3-29	90-100
IIa : T2 N0 M0		
IIb : T3 N0 M0		
Stade III	29-41	70-90
IIIa : T4 N0 M0		
IIIb : tout T N1 M0		
Stade IV : tout T tout N M1	30-68	55-75

Stade tumoral et pronostic selon la classification TMN de l'AJCC

Le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 72 à 80 % [23-35]. Bien que les TNE soient d'évolution lente pour la plupart, la quasi-totalité est associée à des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial, et une grande partie présente des métastases synchrones. Les fréquences des métastases ganglionnaires et à distance augmentent avec la taille de la tumeur primitive. Elles sont respectivement de 40 % et 10 % pour les tumeurs < 1 cm, 60 % et 25 % pour les tumeurs de 1 à 2 cm et 85 % et 60 % pour les tumeurs > 2 cm [36].

Les localisations métastatiques les plus fréquentes sont résumées dans le tableau suivant.

Sites métastatiques	Fréquence (%)
Foie	70
Ganglions mésentériques	60
Péritoine	30
Rétropéritoine	8
Ovaires	5
Os	2
Poumons	1

Localisations métastatiques les plus fréquentes

Les principaux facteurs pronostiques sont résumés dans le tableau suivant [23, 37, 38] :

<b>Facteurs cliniques</b>	Âge
	Présence de symptômes au moment du diagnostic
	Cardiopathie carcinoïde
<b>Facteurs tumoraux</b>	Taille tumorale
	Stade TNM
	Importance du volume tumoral hépatique
	Index KI67
	Grade tumoral
	Différenciation tumorale
	Fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
	Fixation au <sup>18</sup> FDG-PET-CT
<b>Facteurs biochimiques</b>	5HIAA urinaire
	Chromogranine A plasmatique
	Anomalie des tests hépatiques

Principaux facteurs pronostics

De nombreuses études ont confirmé le rôle pronostique de l'indice KI67 et du grade tumoral [18, 35]. La présence de symptômes au moment du diagnostic initial semble être un facteur pronostique péjoratif, mais a été inconstamment rapportée [23, 39]. La résection de la tumeur primitive a également été suggérée comme étant un facteur pronostique [35, 37]. Sur le plan biologique, outre le rôle pronostique de la CgA plasmatique et du 5HIAA urinaire, il apparaît que des anomalies des tests hépatiques puissent être associées à un pronostic défavorable et, en particulier, la présence d'une cytolysse ou d'une cholestase [38].

## E. Prise en charge thérapeutique

### 1. TRAITEMENT DES SYMPTOMES LIES AUX SECRETIONS HORMONALES

Le traitement des symptômes liés au syndrome carcinoïde est prioritaire dans la prise en charge des patients. Il doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué [1, 2]. Deux molécules d'ASMS à libération prolongée (LP) sont actuellement disponibles : l'octréotide LP et le lanréotide LP. En cas de syndrome carcinoïde sévère, l'octréotide sous sa forme immédiate est utilisé pour contrôler rapidement les symptômes. Une crise carcinoïde peut survenir en cas de relargage massif de peptides hormonaux vasoactifs dans la circulation sanguine et peut potentiellement entraîner un collapsus cardiovasculaire [21]. Ce phénomène peut être provoqué par toute intervention chirurgicale, anesthésie générale ou traitement locorégional des métastases hépatiques (embolisation, chimioembolisation, radiofréquence). La survenue de tels épisodes doit donc impérativement

être prévenue par l'administration péri-opératoire d'ASMS et d'antihistaminiques [1, 2, 21, 26].

## 2. TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Sauf contre-indication majeure liée à l'état général, il est actuellement recommandé de réséquer la tumeur primitive et les adénopathies mésentériques associées, quel que soit le statut métastatique, en vue d'empêcher l'apparition ultérieure de complications locorégionales (en particulier l'occlusion digestive) et de progression tumorale [20, 24, 27, 36].

Contrairement à la plupart des autres TNE digestives, les métastases ganglionnaires (et à distance) surviennent même en cas de petites tumeurs. Plusieurs études rétrospectives ont démontré une association entre la résection de la tumeur primitive et un allongement de la survie globale [35, 37]. La résection des adénopathies mésentériques doit être réalisée dans le même temps opératoire que celle de la tumeur primitive, avec comme objectifs de préserver le réseau vasculaire et d'éviter les résections étendues du grêle. La possibilité du curage ganglionnaire dépend de la localisation des adénopathies par rapport à l'artère mésentérique supérieure. La qualité du curage ganglionnaire est un facteur indépendant de soulagement des symptômes et de bon pronostic quel que soit le stade. À l'inverse, un curage incomplet augmente le risque de récurrence tumorale et doit inciter à réaliser un curage ganglionnaire complémentaire [20, 27, 36].

Enfin, bien que la résection de la tumeur primitive et des métastases ganglionnaires permette une amélioration symptomatique et une meilleure survie, environ 80 % des patients récidivent à long terme, principalement sous forme de métastases hépatiques. Il n'existe néanmoins pas de recommandation actuelle concernant un traitement adjuvant [20, 27].

## 3. TRAITEMENT DES METASTASES

- Hépatiques

Les métastases hépatiques sont très fréquemment associées aux TNE intestinales. Leur distribution fréquemment bilobaire les rend difficilement résécables d'emblée. Toutefois, lorsque la maladie hépatique est résécable en totalité, le taux de survie des patients dépasse 70 % à 5 ans [36, 40]. Le caractère complet de la résection des métastases hépatiques est associé à une meilleure survie sans récurrence en comparaison aux patients avec résection incomplète (91 % versus 76 % à 5 ans, respectivement [40]).

La chirurgie palliative des métastases hépatiques, consistant à réséquer  $\geq 90$  % du volume tumoral hépatique, peut également être utilisée pour contrôler des symptômes carcinoïdes réfractaires et peut prolonger la survie [36, 41].

Les techniques d'ablation thermique et, en particulier, la radiofréquence, sont une alternative

à la chirurgie des métastases hépatiques. La tumeur détruite est remplacée par de la nécrose de coagulation [42]. La zone d'ablation thermique doit inclure la tumeur et des marges de sécurité pour empêcher la récurrence locale. La radiofréquence est réalisée par voie percutanée sous contrôle scanographique ou échographique. Elle peut également être utilisée conjointement à un geste de résection hépatique en peropératoire. Bien que la radiofréquence soit efficace pour détruire les métastases (moins de 8 % de récurrences locales), le taux de récurrence tumorale sous la forme de nouvelles lésions hépatiques est élevé (environ 60 %) [42]. Enfin, la radiofréquence peut être considérée en cas de symptômes hormonaux sévères, non contrôlables par les autres traitements conventionnels.

- Traitement chirurgical de la carcinose péritonéale

Lorsqu'elle est possible, la cytoréduction chirurgicale de la carcinose péritonéale permet de prolonger la survie, et ce d'autant plus que la carcinose péritonéale a pu être réséquée en totalité. L'intérêt de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale a été peu exploré. Si elle confère un bénéfice de survie, celui-ci doit être mis en balance avec l'importante morbidité de cette procédure [43].

- Traitement médical des métastases

La plupart des TNE intestinales métastatiques ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical à visée curative, et justifient d'une stratégie thérapeutique médicale.

Chez les patients atteints de TNE bien différenciées à  $Ki67 < 10\%$ , en cas de métastases non progressives et non symptomatiques, d'envahissement hépatique  $< 50\%$  et en l'absence de métastases osseuses, le TNCD propose soit une surveillance attentive, soit un traitement par ASMS à visée antitumorale [20, 27]. Les ASMS peuvent être utilisées chez les patients ayant des métastases faiblement progressives.

Dans les autres cas de figure, c'est-à-dire en cas de  $Ki67 > 10\%$ , d'évolutivité tumorale, d'envahissement hépatique  $> 50\%$  et/ou de métastases extra-hépatiques et/ou en présence de symptômes sécrétoires ou tumoraux malgré le traitement symptomatique, les options regroupent la (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH), les chimiothérapies systémiques, les thérapies ciblées et la radiothérapie vectorisée interne.

- ASMS à visée antitumorale

Les ASMS ont une action antiproliférative au travers de mécanismes directs sur la signalisation et le métabolisme cellulaire, et indirects sur le microenvironnement tumoral. De nombreuses études rétrospectives ont rapporté l'efficacité antitumorale des ASMS, avec des taux de contrôle tumoral de 40 à 85 % à 2 ans chez des patients atteints de TNE peu agressives ( $Ki67 < 5\%$ ) et à faible volume tumoral ( $\leq 25\%$ ) [44]. L'étude de phase III PROMID a démontré que l'octréotide LP permettait un allongement significatif de la survie

sans progression, dans les TNE intestinales avancées de grade 1 et d'envahissement hépatique < 10 % (médiane de 14,3 mois, contre 6 mois dans le groupe placebo). Plus récemment, l'étude CLARINET a confirmé ces résultats avec le lanréotide autogel, en étendant la population-cible aux TNE avec KI67 < 10 % et/ou à envahissement hépatique < 50 %. Les ASMS constituent désormais une alternative à la surveillance chez ces patients, en cas de tumeur non (voire faiblement) progressive [44].

- Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH)

La CEIAH consiste en l'embolisation radiologique de l'artère hépatique, précédée ou non de l'injection de chimiothérapie. Son rationnel d'utilisation repose sur le fait que les métastases hépatiques des TNE sont richement vascularisées par l'artère hépatique, et que le foie non tumoral l'est essentiellement par la vascularisation portale [45]. L'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (principalement la doxorubicine, voire la streptozotocine) à l'embolisation artérielle hépatique n'a jamais été démontré dans les TNE intestinales, bien qu'il semble exister une tendance à une meilleure survie globale et un meilleur contrôle des symptômes [45]. Enfin, une CEIAH peut éventuellement être utilisée comme traitement « d'attente » avant une chirurgie hépatique ou une transplantation hépatique [20, 27]

- Chimiothérapie systémique

Aucune chimiothérapie n'a démontré la preuve de son efficacité chez les patients atteints de TNE intestinales métastatiques. Ainsi, cette modalité thérapeutique ne doit pas être recommandée en première intention. Certains experts proposent la dacarbazine, associée ou non au LV5-FU2, ou un schéma oral contenant les analogues de ces molécules (temozolomide-capécitabine) [20, 24, 27]. Les meilleurs taux de réponse rapportés dans les TNE intestinales concernent l'association de la capécitabine au bevacizumab [46].

- Thérapies ciblées

Un traitement par thérapie ciblée (évérolimus) est une option dans les TNE métastatiques, bien que son efficacité n'ait jamais été démontrée et qu'il n'y ait pas d'AMM dans cette indication. L'évérolimus inhibe la prolifération et le métabolisme des cellules tumorales via le blocage de la voie mTOR, impliquée dans la cancérogenèse et la progression métastatique. Dans l'étude RADIANT II, l'évérolimus, en association à l'octréotide retard, a montré une augmentation de la survie sans progression n'atteignant pas la significativité (16,4 versus 11,3 mois dans le groupe placebo) [20, 24, 27]. L'utilisation de thérapies ciblées à visée anti-angiogénique paraît intéressante dans les TNE métastatiques, du fait de leur riche vascularisation. La surexpression fréquente du VEGF (vascular endothelial growth factor) et de son récepteur fait du bévacizumab un traitement prometteur, dont les meilleurs résultats ont été obtenus en association avec la capécitabine [24, 46].

- Radiothérapie vectorisée interne

La radiothérapie vectorisée interne avec un ASMS radioactif (Yttrium 90 ou Lutetium 177) apparaît comme une option très intéressante en cas de fixation intense sur la SRS, mais cette technique n'est actuellement pas disponible en France.

Son utilisation repose sur la forte expression des récepteurs de la somatostatine par les TNE intestinales, et sur le potentiel effet antitumoral de l'injection d'ASMS couplée à un agent radioactif ionisant. Une réponse objective est observée chez environ 25 % des patients dans les études de phase II, mais aucune étude de phase III n'a encore été rapportée [24].

## **F. Principe du traitement chirurgical des TNE du grêle**

Contrairement aux tumeurs neuroendocrines du pancréas [47], les sociétés savantes concernant ces tumeurs recommandent l'exérèse de la tumeur primitive même en cas de stade IV pour prévenir le risque de complications locales comme l'ischémie mésentérique, les perforations digestives ou l'occlusion intestinale [4, 48]. Ces recommandations reposent sur des études rétrospectives et avis d'experts dans ce domaine [49, 50]. Cependant, la technique chirurgicale n'est pas standardisée, notamment vis-à-vis du curage ganglionnaire à réaliser [27]. Landry et al. ont rapporté que la résection d'au moins 8 ganglions était associée à une augmentation de la survie globale [51].

Une standardisation de la procédure chirurgicale est proposée dans la monographie de l'AFC 2015 basée sur l'expérience d'un centre expert (Centre d'excellence de l'European NeuroEndocrine Tumours Society). Il semble préférable de réaliser un curage mésentérique remontant à la portion rétropancréatique des vaisseaux mésentériques, ce qui impose une cartographie exhaustive de ce réseau vasculaire pour anticiper les sacrifices vasculaires raisonnablement envisageables. Cette donnée doit être appréciée en préopératoire grâce à l'angioscanner. L'interprétation fine préopératoire conjointe entre chirurgien et radiologue de l'angioscanner est un élément clef.

### 1. VOIE D'ABORD

La voie d'abord préférentielle est la laparotomie médiane. La coelioscopie a plusieurs inconvénients:

- elle ne permet qu'une exploration limitée de l'intestin grêle du fait qu'elle n'autorise pas la palpation associée à une compression bi digitale de l'intestin grêle ;
- elle ne permet pas un contrôle vasculaire optimal au niveau des vaisseaux mésentériques supérieurs dans leur segment rétropancréatique.

## 2. TEMPS D'EXPLORATION

L'exploration de la cavité péritonéale doit être exhaustive, à la recherche de métastases hépatiques, de carcinose péritonéale afin d'établir une cartographie de l'abdomen cadran par cadran. Une exploration minutieuse de l'intestin grêle doit être réalisée, débutant dès l'angle duodénojéjunal pour se terminer à la valvule iléocaecale. Cette exploration consiste successivement en une inspection, une palpation et une compression bidigitale du grêle. En effet, la localisation sous-muqueuse de ces tumeurs ainsi que la petite taille de certaines lésions font qu'elles ne sont détectées que lors de cette manœuvre.

## 3. TEMPS DE RESECTION

- Premier temps : dissection de la racine du mésentère

Le premier objectif doit être de confirmer la résécabilité de la masse ganglionnaire au niveau vasculaire. Un décollement complet du fascia de Toldt doit ainsi qu'une manœuvre de Kocher sont réalisés pour aborder par la droite la partie terminale de la veine mésentérique supérieure et l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Cet abord par la droite est justifié par le fait qu'à ce niveau toutes les branches vasculaires au bord droit des vaisseaux mésentériques supérieurs peuvent être liées sans compromettre la vascularisation jéjunale et, par ce fait, ne pas entraîner de grêle court. Le curage ganglionnaire à l'origine est réalisé en amont des vaisseaux coliques supérieurs droits, au contact de l'uncus pancréatique, jusqu'à la naissance de la veine porte. Cette approche impose la réalisation de l'hémi-colectomie droite. Secondairement, la dissection est menée au bord gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs. Il est nécessaire de disposer d'au minimum 3 branches jéjunales libres pour ne pas être exposé à un grêle court.

- Deuxième temps : résection de l'intestin grêle

Du fait de l'abord premier vasculaire réalisé, la délimitation du grêle dévascularisé s'obtient au fil de l'intervention. De manière constante en raison du développement de la collatéralité, le grêle ischémique est d'une longueur beaucoup moins importante que celle à laquelle on aurait pu s'attendre. Il faut s'assurer avant la section que la totalité des tumeurs préalablement repérées lors de l'exploration soit emportée.

- Troisième temps : cholécystectomie

La cholécystectomie prophylactique est proposée de façon systématique pour tout patient opéré d'une tumeur neuroendocrine du grêle et ce pour plusieurs raisons. La première est directement liée à la pathologie. on sait que plus de 50 % des patients sont métastatiques hépatiques et auront, dans leur évolution, un traitement de ces lésions en cas de progression notamment embolisation artérielle ou destruction localisée percutanée. Ces traitements d'une

importante efficacité [52] peuvent être à l'origine de cholécystite aiguë ou de nécrose vésiculaire pouvant conduire à une chirurgie dans le cadre de l'urgence. Cette morbidité induite peut être évitée en réalisant la cholécystectomie lors de la prise en charge chirurgicale initiale.

La deuxième raison est liée aux thérapeutiques médicamenteuses utilisées largement dans les TNE du grêle que ce soit à visée antisécrétoire ou à visée antitumorale. En effet, l'octréotide et le lanréotide diminuent la motilité de la vésicule biliaire et peuvent entraîner la formation de calculs [53].

## **G. Surveillance**

En l'absence de métastases, l'objectif essentiel de la surveillance, après une résection chirurgicale à visée curative, est de pouvoir proposer un traitement efficace en cas de récurrence, rarement locale et essentiellement métastatique (ganglionnaire, hépatique ou péritonéale). Les TNE intestinales étant le plus souvent de croissance lente, le malade doit être informé de la possibilité de récurrences métachrones tardives et de la nécessité d'une surveillance prolongée. Après une résection chirurgicale R0, il est recommandé de refaire un examen clinique, un dosage de la CgA plasmatique et du 5HIAA urinaire et une imagerie morphologique (scanographie, ou préférentiellement IRM, technique non irradiante et plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques) dans les 3 à 6 mois, associée à une SRS si positive initialement, puis une imagerie tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 1 à 2 ans [20, 27]. L'ENETS recommande également la réalisation d'une SRS tous les 1 à 2 ans en cas de positivité initiale, bien que son intérêt ne soit pas démontré, et en cas de doute sur l'apparition de lésions à l'imagerie morphologique.

La surveillance des TNE intestinales bien différenciées métastatiques est réalisée 3 mois après la mise en route d'un traitement, puis tous les 3 à 6 mois, ou plus précocement en cas de suspicion d'évolution tumorale devant l'apparition de symptômes ou d'anomalies biologiques. Elle fait intervenir les mêmes examens cliniques, biologiques, morphologiques et isotopiques [20, 27]. L'évaluation de la réponse tumorale repose actuellement sur les critères RECIST 1.1, bien que ceux-ci aient été remis en question dans les TNE en général. En cas d'obtention d'une stabilisation ou d'une réponse confirmée, le traitement peut être arrêté au bout de 6 mois [20, 27].

## **II. MATERIELS ET METHODES**

Les données des patients pris en charge au CHU de Poitiers entre Janvier 1998 et Janvier 2014 pour une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle et du duodénum ont été recueillies de façon rétrospective.

Le codage PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) des patients hospitalisés en chirurgie a permis d'identifier tous les patients dont le diagnostic principal ou diagnostic associé comportait une tumeur grêlique ou duodénale. Les codes utilisés étaient : C181, D373, D371,D372,C179,D374, D375. Chacun de ces dossiers a été étudié et seul les patients porteurs de tumeurs neuroendocrines ont été retenus. Le fichier patient du service d'oncologie médicale dédié aux tumeurs neuroendocrines a également été utilisé.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et iconographiques ont été recueillies, ainsi que les données anatomopathologiques, le suivi oncologique et le devenir des patients jusqu'à la date des dernières nouvelles. Les données de la prise en charge chirurgicale ont été recueillies en terme de type de résection, de marges chirurgicales et de voie d'abord.

Les données ont été recueillies sur les dossiers papiers (pour les plus anciens) et dossiers informatisés de manière rétrospective. Les données biologiques ou iconographiques, si elles n'étaient pas disponibles, pouvaient être recueillies sur le compte rendu opératoire, d'hospitalisation ou de consultation.

Les données ont été recueillies sur le logiciel Microsoft Office Excel. Les statistiques descriptives des variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage, tandis que celles des variables quantitatives sont exprimées en médiane. Les proportions sont comparées par le test de Fisher exact.

### **III. RESULTATS :**

#### **A. Population étudiée :**

Trente huit patients pris en charge pour une TNE du duodénum, jéjunum et iléon au CHU de Poitiers de janvier 1998 à janvier 2014 (date du premier diagnostic) ont été inclus. Trente quatre patients avaient une tumeur de l'intestin grêle et 4 patients une tumeur duodénale. Le sex ratio était de 2,8 en faveur des hommes avec 28 hommes (73,6%) pour 10 femmes (26,4%).

Quatorze patients avaient été inclus par le biais du codage PMSI du service de chirurgie et 24 par le service d'oncologie médicale.

L'âge médian au diagnostic était de 68 ans (extrêmes : 36-97 ans), 34,2% (13) des patients avaient moins de 60 ans au diagnostic, 55,3% (21) avaient entre 60 et 80ans et 10,5% (4) avaient plus de 80ans.

L'IMC (indice de masse corporelle) médian était de 24 (extrêmes : 17,36-38,60).

Parmi ces 38 patients, la répartition de la localisation tumorale était : 4 duodénum, 31 intestin grêle, 3 primitif non retrouvé, 1 de localisation non précisée. Parmi les tumeurs de l'intestin grêle, la répartition était la suivante : 1 jéjunum distal, 18 iléon, 8 dernière anse grêle, 4 valvule iléo caecale.

Dans le sous groupe des tumeurs duodénales, il y avait une tumeur du deuxième duodénum sur la face antimésentérique et 3 tumeurs du premier duodénum post pylorique.

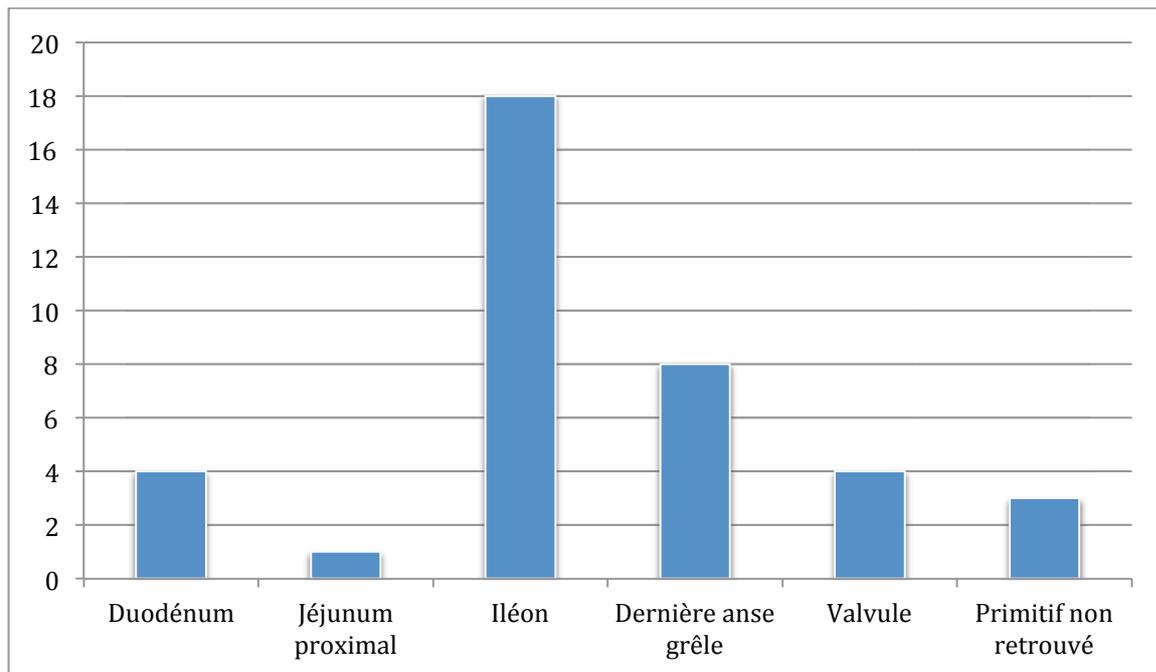


Figure 1 : Localisation de la tumeur primitive

## B. Mode de découverte:

La découverte était fortuite pour 13 patients asymptomatiques (34,2%).

Vingt cinq patients (65,8%) étaient symptomatiques. Parmi eux 8 (21%) avaient un syndrome carcinoïde, 5 (13,1%) des épisodes de diarrhée sans flush, 9 (23,7%) un syndrome occlusif, 4 (10,5%) des douleurs abdominales et 7 (18,4%) des symptômes aspécifiques (anémie, rectorragies, altération de l'état général, masse palpable). Aucun ulcère gastroduodénal récidivant, diabète, hypercalcémie, hypoglycémie ou syndrome de cushing n'ont été rapportés. Tous les patients présentant un syndrome carcinoïde avaient des métastases hépatiques. Seulement 1 patient présentait une cardiopathie carcinoïde, cependant nous n'avons pas de donnée sur la réalisation ou non d'un bilan cardiaque. La découverte était à l'occasion d'une coloscopie chez 4 patients (2 pour surveillance de cancer colorectal et 2 pour trouble du transit).

Aucun antécédent familial de tumeur neuroendocrine n'a été rapporté.

Dans le sous groupe duodénum la découverte était fortuite chez les 4 patients sur des fibroscopies de contrôle de pathologies totalement indépendantes (EBO, kyste pancréatique, polype colique, trouble de la déglutition).

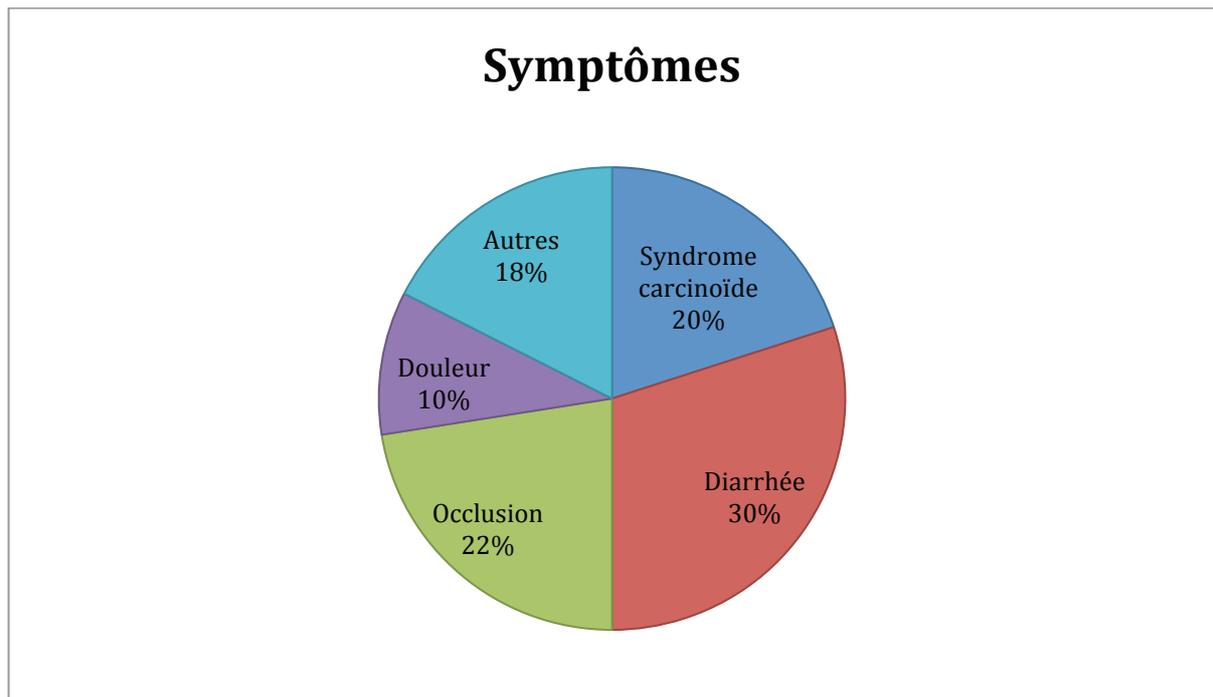


Figure 2 : Mode de révélation chez les patients symptomatiques

## C. Bilan diagnostique :

### 1. BIOLOGIQUE :

Les marqueurs tumoraux spécifiques des TNE ont été réalisés en préopératoire chez 24 des 38 patients soit dans 63,2% des cas. Le marqueur le plus souvent réalisé était la chromogranine A dosée chez 21 patients, elle était élevée chez 13 d'entre eux avec une concentration médiane de 747,8 ng/mL. Le 5HIAA urinaire des 24 heures a été dosé chez 14 patients et était élevé chez 10 d'entre eux avec une concentration médiane de 88,23 mg/24 heures. Le NSE (*neuron specific enolase* ou émolase neurospécifique) a été dosé chez 9 patients et la sérotonine chez 7. Aucun dosage de gastrine n'a été réalisé.

Dans le sous groupe duodénum les marqueurs ont été réalisés en pré opératoire chez 3 des 4 patients (chromogranine A chez 3 patients, 5HIAA urinaire chez 1 patient)

### 2. IMAGERIE FONCTIONNELLE :

Un octréoscan a été réalisé chez 23 (60,5%) patients, il était fixant chez 18 d'entre eux, soit dans 78,3% des cas. Trois patients (7,9%) avaient bénéficié d'un TEP scan, fixant pour un d'entre eux. Aucun n'avait bénéficié de TEP F-DOPA ni de 68 Ga-DOTANOC

Dans le sous groupe duodénum les 4 patients avaient bénéficié d'un octréoscan, fixant pour un d'entre eux. Aucun TEP scan n'avait été réalisé.

### 3. STADE AU DIAGNOSTIC :

Lors du bilan diagnostique et préopératoire, 15 patients étaient N+ soit 39,5 %. Les adénopathies suspectes étaient toutes au niveau du mésentère, il n'était rapporté aucune adénopathie rétro-péritonéale ou à distance. Dix sept (44,7%) patients étaient supposés N0 en pré opératoire. Le statut ganglionnaire n'était pas connu (Nx) en préopératoire chez 6 patients (15,8%).

Vingt patients étaient métastatiques au diagnostic (52,6 %) : tous avaient des métastases hépatiques, 3 d'entre eux une carcinose péritonéale et 2 d'entre eux des localisations secondaires multiples (dont une cutanée).

Dans le sous groupe duodénum, aucun patient n'était métastatique lors du bilan pré opératoire (ganglionnaire ou à distance).

<b>Statut pré opératoire</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>N0M0</b>	12	31,58%
<b>N0M+</b>	5	13,16%
<b>N+M0</b>	4	10,53%
<b>N+M+</b>	11	28,95%
<b>NxM0</b>	2	5,26%
<b>NxM+</b>	4	10,53%

Tableau 1 : Caractéristiques des patients en pré opératoire

## D. Traitement :

Le traitement initial était chirurgical pour 36 patients. Deux patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant : 1 chimiothérapie et 1 analogue de la somatostatine.

### 1. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

#### a) Modalités :

La tumeur primitive a été réséquée chez 33 des 38 patients (86,8%). Parmi les 5 non réséqués, un patient a bénéficié d'une résection des adénopathies mésentériques isolées, le primitif étant non retrouvé, 2 n'ont pas été réséqués pour cause d'envahissement locorégional ou à distance (biopsies seules) et 2 n'ont pas bénéficié de traitement chirurgical (métastases à distance non résécables).

Le délai médian entre le diagnostic et la chirurgie était de 45 jours (extrêmes : 0-854 jours). Dix sept patients (44,7%) ont été opérés dans un délai inférieur à un mois après le diagnostic, 8 (21%) patients entre 1 et 6 mois, 5 (13,2%) patients entre 6 mois et 1 an et 6 patients (15,8%) au delà de 1 an (Tableau I). Chez 10 patients (26,3%) le diagnostic est établi lors de la chirurgie.

Dans le sous groupe duodénum le délai entre le diagnostic et la prise en charge était entre 1 et 6 mois pour les 4 patients.

<b>Délai</b>	<b>&lt;1 mois</b>	<b>1 à 6 mois</b>	<b>6 à 12 mois</b>	<b>&gt;12 mois</b>
<b>Effectif</b>	17	8	5	6
<b>Pourcentage</b>	44,7%	21%	13,2%	15,8%

Tableau II : Délai entre la date du premier diagnostic et la date de la chirurgie

- Type de résection :

Une résection segmentaire du grêle a été réalisée chez 19 patients, une colectomie droite chez 6 patients, une résection iléocaecale chez 4 patients. Le type de chirurgie était défini selon la localisation du primitif, pour les 16 tumeurs iléales : 16 résection segmentaire, pour les 8 tumeurs de la dernière anse : 2 résection segmentaire, 4 résection iléocaecale, 2 colectomie droite, pour les 4 tumeurs de la valvule : 4 colectomie droite, pour la tumeur jéjunale : 1 résection segmentaire (Figure 3).

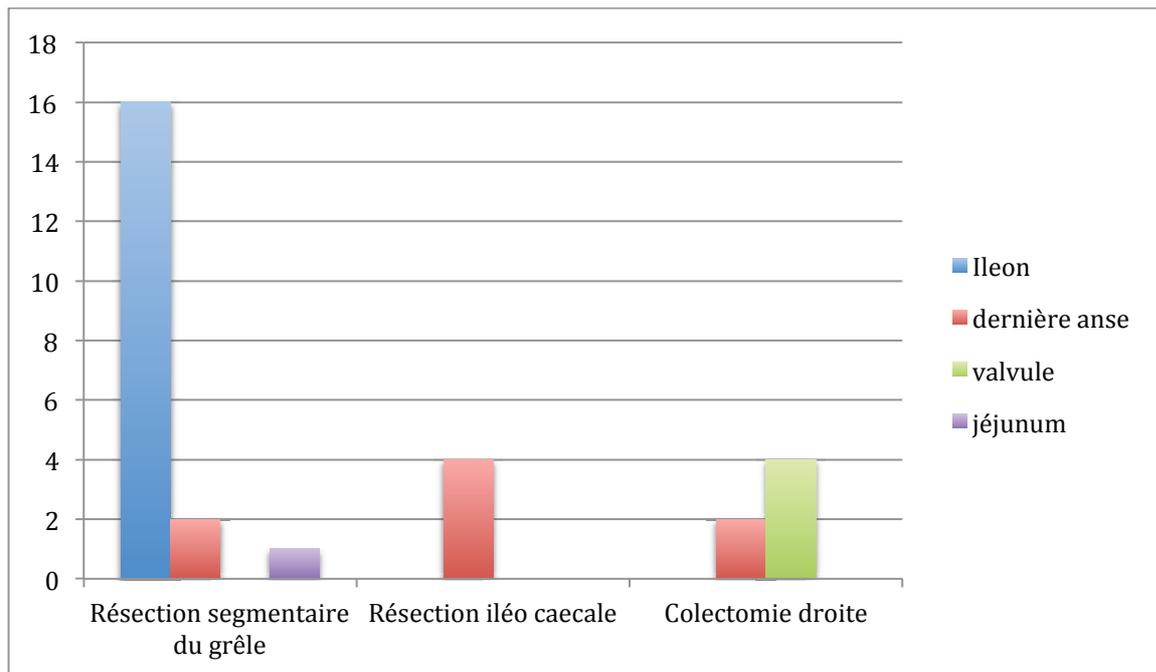


Figure 3 : Type de chirurgie selon la localisation du primitif pour les tumeurs grêliques

Le curage ganglionnaire était centré sur le territoire de la tumeur primitive. Le nombre médian d'adénopathies dans le curage était de 7 (3-21). Aucun curage mésentérique supérieur étendu n'a été réalisé lors de la chirurgie initiale.

Pour les tumeurs duodénales une gastrectomie des 4/5 a été réalisée chez 1 patient, une duodénectomie latérale chez 2 patients, et une résection endoscopique chez 1 patient.

Parmi les 20 patients métastatiques en pré opératoire, la tumeur primitive a été réséquée chez 16 patients et un geste combiné hépatique a été réalisé chez 4 patients. Le geste hépatique combiné était : une métastasectomie chez 2 patients, une lobectomie gauche associée à plusieurs résections atypiques foie droit (13), 2 radiofréquences chez un patient, et un nettoyage du foie gauche (1<sup>er</sup> temps) en vue d'une hépatectomie droite chez un patient.

La voie d'abord était la coelioscopie chez 6 patients (15,8%), 5 résections et une coelioscopie exploratrice avec biopsie seule.

La continuité a été rétablie pour la plupart des patients : une seule double iléostomie en canon de fusil a été réalisée pour une tumeur occlusive du grêle.

En per opératoire, une ischémie du grêle nécessitant une résection complémentaire a été constatée chez 2 patients.

- Marges de résection :

Les marges de résection du primitif étaient négatives chez 33 patients, un patient était R1 sur la valvule iléocaecale après une résection anastomose du grêle sur une tumeur de la dernière anse grêle.

Quatre patients présentaient des adénopathies du mésentère « non résécables », 8 patients présentaient des métastases hépatiques laissées en place lors de la chirurgie du primitif et 4 une carcinose péritonéale non résécable. Tous les patients présentant une carcinose péritonéale avaient des métastases hépatiques. Au total 12 patients étaient R2 après la chirurgie d'exérèse du primitif. Un seul patient avait des localisations grêliques multiples.

Parmi les 4 patients présentant des adénopathies du mésentère non réséquées, un a été repris pour un curage mésentérique supérieur étendu à la partie inférieure du pancréas. Il était vivant sans récurrence aux dernières nouvelles. Les 3 autres avaient tous des métastases hépatiques associées, 2 étaient stabilisés sous ASMS et un vivant avec récurrence à la date des dernières nouvelles.

Quatre patients ont été repris chirurgicalement à visée oncologique. Une colectomie droite complémentaire à 3 semaines d'une résection de la dernière anse pour résidu tumoral R1 sur la pièce a été réalisée. Un patient a été réopéré à 4 mois de la résection du primitif pour nettoyage du foie gauche (premier temps d'une hépatectomie en 2 temps) et résection d'une carcinose localisée. Un curage mésentérique supérieur a été effectué chez un patient à 7 mois d'une résection anastomose iléale en urgence (adénopathies mésentériques considérées comme non résécables) pour une tumeur occlusive. Une ablation par microondes de 2 métastases hépatiques a été réalisée à 2 mois d'une colectomie droite pour tumeur de la valvule iléocaecale avec 2 lésions centro hépatiques laissées en place.

Dans le sous groupe des tumeurs duodénales, les 4 étaient en résection R0. Aucun n'avait d'adénopathie métastatique ni de métastase à distance. Un patient avait des localisations duodénales multiples, 2 réséquées endoscopiquement et une troisième non accessible et non retrouvée lors de la laparotomie exploratrice.

Un patient R2 en résection endoscopique a nécessité une exérèse chirurgicale : résection duodénale latérale sur le bulbe duodénal.

#### b) Résultats anatomopathologiques :

Le type histologique était connu pour les 38 patients : 38 tumeurs neuroendocrines, aucun contingent adénocarcinomateux n'avait été retrouvé. La différenciation tumorale était connue chez 34 patients : 34 tumeurs bien différenciées, cette information était manquante sur le compte rendu d'anatomopathologie chez 4 patients (10,5%).

La taille médiane de la tumeur primitive était de 2cm (extrêmes : 0,7- 7,5cm), 6 (18,2%) étaient <1cm, 12 (36,4%) entre 1 et 2cm, 7 (21,2%) entre 2 et 3cm, 2 (6,1%) entre 3 et 4cm et 2 (6,1%) étaient > 4cm. Cette donnée était manquante chez 4 patients sur les 33 ayant eu une résection du primitif, soit 12,1% (Tableau III).

Taille (cm)	<1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	>4	DM
Effectif	6	12	7	2	2	4
Pourcentage	18,2%	36,4%	21,2%	6,1%	6,1%	12,1%

DM = Donnée manquante

Tableau III : Taille de la tumeur primitive de la pièce opératoire

Le statut ganglionnaire était connu chez 30 patients des 34 réséqués, 7 étaient N0 et 23 N+. Le statut ganglionnaire selon la taille de la tumeur primitive était réparti de la façon suivante : tumeur primitive <1cm : 3 N0, 1 N1 et 2 Nx, de 1 à 2cm : 2 N0, 10 N1, > 2cm : 2 N0, 6 N1, 2 Nx.

Parmi les 16 patients métastatiques ayant eu une résection du primitif seulement 2 sont N0. Des embols vasculaires étaient présents chez 8 patients, absents chez 5 et non précisé sur le compte rendu d'anatomopathologie pour 20 patients. Des embols périnerveux étaient présents chez 5 patients, absents chez 4 et non précisé pour 24 patients.

Sur les 4 patients présentant des adénopathies non résécables lors de la chirurgie, 1 patient a été réopéré pour curage mésentérique supérieur avec 7N+/14N sur la pièce du curage (même Ki67 à 5%).

Le statut TNM était précisé sur le compte rendu d'anatomopathologie chez 21 des 33 patients réséqués de leur tumeur primitive (Tableau IV). Parmi ces patients 3 étaient T1, 1 T2, 9 T3 et 8 T4. Les 3 tumeurs classées T1 appartiennent au sous groupe duodénum.

		<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Valide</b>	<b>pT1N0M0</b>	2	6,1
	<b>pT1NxM0</b>	1	3,0
	<b>pT2N0M0</b>	1	3,0
	<b>pT3N1M0</b>	2	6,1
	<b>pT3N1M1</b>	7	21,2
	<b>pT4N0M0</b>	1	3,0
	<b>pT4N0M1</b>	1	3,0
	<b>pT4N1M0</b>	3	9,1
	<b>pT4N1M1</b>	3	9,1
	<b>Total</b>	21	63,6
<b>Manquant</b>		12	36,4
<b>Total</b>		33	100,0

Tableau IV : Stade TMN

Le grade histologique était précisé sur l'analyse de la pièce opératoire ou des biopsies (chirurgicale ou radiologique) pour 28 des 38 patients, 15 étaient G1 et 13 étaient G2. Le Ki67 était disponible chez 30 patients sur 38.  $Ki67 \leq 2\%$  pour 16 patients et Ki67 entre 3 et 20 pour 14 patients, aucun  $Ki67 > 20$  n'a été rapporté. L'index mitotique n'est donné que chez 5 patients.

Parmi les 20 patients métastatiques, le grade histologique était réparti de la façon suivante : 6 G1, 10 G2 et 4 de grade inconnu.

Dans le sous groupe duodénum, la taille médiane de la tumeur était de 0,85 (0,7-1,1) cm, 3 étaient inférieures à 1cm et une entre 1 et 2 cm. Deux patients étaient N0 et 2 Nx. Tous les patients étaient M0. Le grade OMS était G1 pour les 4 patients.

#### c) Suites opératoires :

La durée médiane d'hospitalisation était de 10 jours (4-90 jours). La durée de séjour était <10 jours pour 15 patients, entre 10 et 15 jours pour 14 patients et >15 jours pour 2 patients. Cette donnée était manquante chez 7 patients. Un seul patient a nécessité une courte hospitalisation de 2 jours en réanimation pour iléus post opératoire compliqué d'une insuffisance rénale aigue fonctionnelle.

La mortalité post opératoire est nulle.

Sur les 36 patients pris en charge chirurgicalement, 9 ont présenté des complications post opératoires à 30 jours, soit un taux de morbidité global de 25% avec 1 complication grave (Clavien  $\geq$  III) soit 2,8%.

La morbidité selon Clavien était répartie de la façon suivante: 5 complications Clavien I correspondant à un iléus post opératoire traité médicalement pour 3 patients et une diarrhée chez 2 patients, 3 complications Clavien II avec 1 AIT ischémique et une insuffisance rénale aigue fonctionnelle chez 2 patients, et 1 complication Clavien II correspondant à un syndrome coronarien aigu traité par endovasculaire (Tableau V).

<b>Complications</b>	<b>Clavien I</b>	<b>Clavien II</b>	<b>Clavien III</b>	<b>Aucune</b>
<b>Effectif</b>	5	3	1	27
<b>Pourcentage</b>	13,8%	8,3%	2,8%	75%

Tableau IV : Complications post opératoires

Les 2 patients ayant eu uniquement des biopsies chirurgicales n'ont présenté aucune complication. Un patient a présenté une sténose anastomotique ischémique d'une anastomose iléo iléale ayant nécessité une reprise chirurgicale à 3 mois.

## 2. PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE :

### a) Pré opératoire :

Deux patients ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant : 1 chimiothérapie par 5FU pour des métastases hépatiques bilobaires avec suspicion d'envahissement rétropéritonéal par la tumeur primitive et 1 analogue de la somatostatine pour un syndrome carcinoïde chez un patient présentant des métastases hépatiques multiples.

### b) Post opératoire :

Douze patients avaient reçu un traitement adjuvant en post opératoire. Dix d'entre eux avaient reçu un analogue de la somatostatine seul à visée anti tumorale et symptomatique. Un patient avait reçu une chimiothérapie seule par Folfox, et un patient une chimiothérapie par Everolimus associée à un analogue de la somatostatine

## E. Suivi :

La médiane de suivi était de 36 mois (de 1 à 165 mois). Au terme de ce suivi 9 patients étaient décédés, 14 étaient vivants sans récurrence et 11 étaient vivants avec récurrence et 4 étaient vivants sans progression.

Six patients ont bénéficié d'un traitement curatif des métastases hépatiques : 3 étaient vivants sans récurrence à la DDN, et 3 avec récurrence stabilisée sur traitement adjuvant dont un inscrit sur liste de greffe.

### 1. PATIENTS DECEDES AU TERME DU SUIVI :

Deux patients étaient décédés sans récurrence, un dans les suites d'un adénocarcinome tubaire métastatique et un 8 ans après le diagnostic de TNE métastatique sans primitif retrouvé mais stabilisé sous analogue de la somatostatine sans progression (cause du décès inconnue).

Sept patients étaient décédés avec une maladie non contrôlée (18%), considérée comme la cause du décès. Les caractéristiques de ces patients sont rapportées dans le tableau V.

La médiane de survie de ces patients était de 35 mois (18-57 mois).

Statut N initial	Statut M initial	Grade OMS	Résection du primitif	Chirurgie initiale incomplète	Récurrence	Traitement de la récurrence	Délai 1° traitement-décès (mois)
Nx	M+	-	oui	oui	oui	aucun	41
N+	M+	2	oui	oui	oui	ASMS	52
N+	M+	2	oui	oui	oui	ChimioE	23
N+	M+	2	oui	oui	oui	ChimioTh	33
Nx	M+	1	oui	oui	oui	ChimioE	18
N+	M+	2	non	-	oui	ChimioTh	35
N+	M0	-	non	oui	oui	ASMS	57

AS : Analogue de la somatostatine

ChimioE : Chimioembolisation hépatique

ChimioT : Chimiothérapie

Tableau V : Caractéristiques des patients décédés avec une maladie non contrôlée

2. PATIENTS VIVANTS SANS RÉCIDIVE OU SANS PROGRESSION AU TERME DU SUIVI :

Les patients vivants sans progression étaient des patients en résection incomplète initialement mais n'ayant eu aucune progression des lésions secondaires dans les suites. Ils étaient stabilisés mais non récidivants.

Dans le sous groupe duodénum les 4 patients étaient vivants sans récidive à la date des dernières nouvelles.

Parmi les 14 patients vivants sans récidive au terme du suivi, il y avait 4 patients du sous groupe tumeur duodénale et 10 avec une tumeur du grêle (Tableau VI). Parmi eux tous les patients étaient R0 lors de la chirurgie initiale, 4 étaient N0M0, 4 N+M0, 1 N+M+ et 1 NxM0. Huit patients étaient grade OMS 1 et 2 grade OMS 2. La médiane de suivi était de 21,5 mois (2 -28 mois).

<b>Statut N</b>	<b>Statut M</b>	<b>Grade</b>	<b>Résection complète</b>	<b>Suivi (mois)</b>
N+	M0	2	R0	20
N0	M0	1	R0	6
N0	M0	1	R0	23
N+	M+	1	R0	54
N+	M0	1	R0	38
Nx	M0	1	R0	128
N+	M0	1	R0	10
N0	M0	1	R0	2
N0	M0	1	R0	44
N+	M0	2	R0	9

Tableau VI : Caractéristiques des patients vivants sans récidive au terme du suivi.

Parmi les 4 patients vivants sans progression au terme du suivi, tous avaient eu une résection du primitif avec lésions secondaires hépatiques laissées en place. Trois étaient N+, 1 était N0. Trois étaient grade OMS 1 et un grade OMS 2. Deux avaient été traités par analogue de la somatostatine, et 2 par chimiothérapie. La médiane de suivi était de 30 mois (20-48 mois).

<b>Siège des lésions non réséquées</b>	<b>Statut N</b>	<b>Grade</b>	<b>Traitement adjuvant</b>	<b>Suivi (mois)</b>
<b>Hépatique</b>	N+	1	ChimioTh	35
<b>Ganglionnaire Hépatique</b>	N+	1	ASMS	20
<b>Hépatique</b>	N0	1	ASMS	25
<b>Hépatique</b>	N+	2	ChimioTh	48

Tableau VII : Caractéristiques des patients vivants sans progression au terme du suivi.

### 3. PATIENTS AYANT RECIDIVE :

Au total 18 (47,4%) des 38 patients avaient récidivé. Le délai médian de récidive après le traitement initial était de 20 mois (1 à 112 mois).

La récidive était hépatique pour 11 patients, ganglionnaire pour 3 patients, osseuse chez 1 patient et 4 patients présentaient une carcinose péritonéale.

Les marqueurs étaient augmentés chez 14 patients lors de la récidive, normaux chez 1 patient, et non réalisés chez 3 patients. Un octréoscan a été réalisé chez 10 patients lors de la récidive, il était fixant pour tous. Un TEP scan a été réalisé chez 2 patients, non fixant pour les 2.

Le traitement de la récidive était curatif pour 2 patients : hépatectomie majeure. Les analogues de la somatostatine seuls étaient utilisés chez 6 patients. Cinq patients avaient bénéficié de chimioembolisation hépatique. Six patients avaient reçu une chimiothérapie systémique comportant : Xéloda, LV5FU2, Folfiri, Folfox Avastin et Everolimus. Quatre avaient reçu plusieurs lignes de chimiothérapie et un a été inclus dans un protocole de recherche.

Parmi les patients ayant récidivé, 9 avaient bénéficié d'une résection chirurgicale initiale complète (Tableau VIII). Quatre patients étaient N+M+ au diagnostic et 4 N+M0 et 1 était N0M0. Le grade OMS était connu chez 7 patients, 4 grade 1 et 3 grade 2. Le délai médian entre la résection initiale et la récidive était de 24 mois (9-108 mois). Un seul patient était décédé aux dernières nouvelles avec une médiane de suivi de 18 mois (12-72 mois).

Deux patients avaient présenté une récidive ganglionnaire mésentérique non résécable (laparotomie exploratrice pour un patient) traitée par analogue de la somatostatine. Ces 2 patients étaient N+ lors de la chirurgie initiale. Le premier, N+M0 avec un grade OMS 2 (Ki67 à 10%) lors de la chirurgie initiale, était vivant avec récidive stabilisée sous analogue de la somatostatine à 1 an. Le deuxième, N+M+ avec métastasectomie unique lors de la chirurgie initiale, avait évolué sous analogue de la somatostatine avec apparition de métastases hépatiques et décéda 6ans après la récidive d'une valvulopathie sévère après plusieurs lignes de traitement.

Quatre patients avaient une récurrence hépatique, tous étaient N+ initialement, 3 étaient M0 et 1 M+ avec résection hépatique d'emblée. Le grade OMS était connu pour 4 d'entre eux, 3 grade 1 et un grade 2. Le traitement de la récurrence était curatif pour un patient (hépatectomie en 2 temps), ce patient était vivant sans récurrence à 1 an. Un patient avait bénéficié d'une chimioembolisation hépatique associée à un analogue de la somatostatine, il était stabilisé à 2 ans avec un projet de transplantation hépatique. Les 2 autres patients étaient traités par analogue de la somatostatine et étaient vivants avec récurrence à 18 mois et 3ans respectivement.

Trois patients avaient une récurrence hépatique associée à d'autres localisations (carcinose péritonéale, métastases osseuses, ovariennes). Un d'entre eux, N0M0 grade OMS 1 initialement, avait récidivé 9 mois plus tard traité par analogue de la somatostatine après échec de résection chirurgicale (biopsie : Ki 67 : 15%), et était vivant avec récurrence à 18 mois. Les 2 autres patients étaient N+M+ grade OMS 2 initialement, traités par Everolimus et vivants avec récurrence à 18 mois.

<b>Statut N</b>	<b>Statut M</b>	<b>Grade OMS</b>	<b>Siège de la récurrence</b>	<b>Délai ttt initial-récurrence (mois)</b>	<b>Ttt de la récurrence</b>	<b>Délai récurrence-DDN (mois)</b>	<b>Etat à DDN</b>
N+	M0	2	Ganglionnaire	60	ASMS	12	VAR
N+	M+	-	Ganglionnaire	42	ASMS	72	DCD
N+	M0	1	Hépatique	36	ASMS	36	VAR
N+	M0	1	Hépatique	108	Chirurgie	12	VSR
N+	M0	-	Hépatique	9	ASMS	18	VAR
N+	M+	1	Hépatique	24	ChimioE	24	VAR
N0	M0	1	Hépatique Carcinose	9	ASMS	24	VAR
N+	M+	2	Hépatique Osseuse	9	ChimioTh RadioTh	18	VAR
N+	M+	2	Hépatique Carcinose	24	ChimioTh	18	VAR

VSR : Vivant sans récurrence

VAR : Vivant avec récurrence

DCD : Décédé

Tableau VIII : Caractéristiques des patients récidivants après une résection complète initiale.

Les 9 autres patients récidivants étaient des patients ayant eu une résection incomplète initialement ou non réséqués, et progressant de leurs lésions laissées en place (Tableau IX). Huit avaient eu une résection de la tumeur primitive avec des lésions secondaires laissées en place et un n'avait pas bénéficié du traitement chirurgical devant des métastases multiples et un primitif non retrouvé.

Tous étaient N+ initialement (2 Nx), 7 étaient de grade OMS 2 et 2 de grade OMS 1. Le délai médian de récurrence était de 24 mois (4-36 mois). Six étaient décédés dans un délai médian de 12 mois après la récurrence (3-132 mois).

Statut N	Statut M	Grade OMS	Résection du primitif	Siège de la progression	Délai ttt initial-récidive (mois)	Ttt de la récurrence	Délai récurrence-DDN (mois)	Etat à DDR
Nx	M+	-	Oui	Carcinose	36	Aucun	3	DCD
N+	M+	1	Oui	Hépatique	36	ChimioTh	24	VAR
N+	M+	2	Oui	Ganglionnaire	6	ASMS	48	DCD
N+	M+	2	Oui	Hépatique	4	ChimioE	24	DCD
N+	M+	2	Oui	Carcinose	36	ChimioTh	6	DCD
N+	M+	2	Oui	Hépatique	9	ChimioE	12	VAR
Nx	M+	1	Oui	Hépatique	4	ChimioE	6	DCD
N+	M+	2	Non	Hépatique Carcinose	24	ChimioTh	12	DCD
N+	M+	-	Oui	Hépatique	36	ChimioE	132	VAR

Tableau IX : Caractéristiques des patients progressant après une résection initiale incomplète ou non réséqués.

#### 4. COMPARAISON DES PATIENTS AVEC RECIDIVE ET SANS RECIDIVE

Il y avait une différence significative entre les 2 groupes en terme de statut N, de statut M, de grade histologique et d'index Ki67 :

- Neuf patients étaient N0 (45%) dans le groupe non récidivant, un patient était N0 (5%) dans le groupe récidivant.
- Treize patients étaient M0 (65%) dans le groupe non récidivant, 5 étaient M0 (39%) dans le groupe récidivant.
- Seize patients (80%) avaient un grade histologique 1 dans le groupe non récidivant, et 6 (39%) dans le groupe récidivant.

L'index de Ki67 était significativement plus élevé dans le groupe récidivant, 16 Ki67<2% soit 80% dans le groupe non récidivant, 5 Ki67<2% soit 28% dans le groupe récidivant.

Aucune différence entre les 2 groupes n'était mise en évidence en ce qui concerne les symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, la résection tumorale complète initiale ou le nombre médian d'adénopathies (ADP) sur le curage.

Dans le groupe non récidivant la tumeur était T1 ou T2 chez 12 des 20 patients soit 60%, dans le groupe récidivant elle était T1 ou T2 chez 6 des 18 patients soit 33% mais de façon non significative.

L'octréoscan (au cours de bilan diagnostique) était moins souvent fixant dans le groupe non récidivant 40% contre 56% dans le groupe récidivant mais de façon non significative.

<b>Patient</b>	<b>Non récidivant</b>	<b>Récidivant</b>	<b>p</b>
<b>Symptomatique au diagnostic</b>	15 (75%)	14 (77%)	1
<b>Asymptomatique au diagnostic</b>	5 (25%)	4 (22%)	1
<b>Sd carcinoïde</b>	1 (5%)	7 (39%)	0.0547
<b>Octréoscan Fixant</b>	8 (40%)	10 (56%)	0.0975
<b>Octréoscan non fixant</b>	5 (25%)	0 (0%)	
<b>Octréoscan non réalisé</b>	7 (35%)	8 (44%)	
<b>T1-T2</b>	12 (60%)	6 (33%)	0.1820
<b>T3-T4</b>	5 (25%)	5 (28%)	
<b>T inconnu</b>	3 (15%)	7 (39%)	
<b>N0</b>	9 (45%)	1 (5%)	0.0131*
<b>N+</b>	9 (45%)	15 (83%)	
<b>Nx</b>	2 (10%)	2 (11%)	
<b>M0</b>	13 (65%)	5 (39%)	0.0281*
<b>M1</b>	7 (35%)	13 (72%)	
<b>Grade 1</b>	16 (80%)	6 (39%)	0.0045*
<b>Grade 2</b>	4 (20%)	8 (87%)	
<b>Grade inconnu</b>	0 (0%)	4 (22%)	
<b>Ki67≤2%</b>	16 (80%)	5 (28%)	0.0031*
<b>3%&lt;Ki67&lt;10%</b>	3 (15%)	5 (28%)	
<b>Ki67&gt;10%</b>	1 (5%)	3 (16%)	
<b>Ki67 inconnu</b>	0 (0%)	5 (28%) <sup>o</sup>	
<b>Résection complète</b>	10 (50%)	9 (50%)	1
<b>Résection du primitif</b>	19 (95%)	17 (94%)	1
<b>Nb médian d'ADP dans le curage</b>	6	8	0.7553
<b>Total</b>	20 (100%)	18 (100%)	

Tableau X : Comparaison des caractéristiques des patients ayant récidivé et des patients sans récurrence à la date des dernières nouvelles.

5. PARMIS LES PATIENTS RECIDIVANTS, COMPARAISON DES PATIENTS VIVANTS ET DES PATIENTS DECEDES A LA DDN

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre ces 2 groupes. L'index de Ki67 était inférieur à 2% chez 55% des patients dans le groupe vivant à la DDN et chez aucun patient dans le groupe décédé à la DDN, cette différence était statistiquement non significative. De même 72% des patients étaient en résection complète dans le groupe vivant à la DDN, et aucun n'avait eu une résection complète dans le groupe décédé à la DDN.

<b>Patient</b>	<b>Vivant à DDN</b>	<b>Décédé à DDN</b>	<b>p</b>
<b>Symptomatique au diagnostic</b>	8 (73%)	6 (86%)	1
<b>Asymptomatique au diagnostic</b>	3 (27%)	1 (14%)	1
<b>Sd carcinoïde</b>	3 (27%)	4 (57%)	0.6564
<b>Octréoscan Fixant</b>	4 (36%)	6 (85%)	0.0656
<b>Octréoscan non fixant</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Octréoscan non réalisé</b>	7 (64%)	1 (14%)	
<b>T1-T2</b>	3 (27%)	3 (43%)	0.7030
<b>T3-T4</b>	4 (36%)	1 (14%)	
<b>T inconnu</b>	4 (36%)	3 (43%)	
<b>N0</b>	1 (9%)	0 (0%)	1
<b>N+</b>	8 (73%)	5 (71%)	
<b>Nx</b>	2 (18%)	2 (28%)	
<b>M0</b>	4 (36%)	1 (14%)	0.5955
<b>M+</b>	7 (64%)	6 (86%)	
<b>Grade 1</b>	6 (54%)	0 (0%)	0.3286
<b>Grade 2</b>	3 (27,3%)	4 (71%)	
<b>Grade inconnu</b>	2 (18,2%)	2 (29%)	
<b>Ki67≤2%</b>	6 (55%)	0 (0%)	0.1006
<b>3%&lt;Ki67&lt;10%</b>	2 (18%)	2 (28%)	
<b>Ki67&gt;10%</b>	1 (9%)	2 (28%)	
<b>Ki67 inconnu</b>	2 (18%)	3 (44%)	
<b>Résection complète</b>	8(72%)	0 (0%)	0.0621
<b>Résection du primitif</b>	11 (100%)	5 (71%)	0.7288
<b>Nb médian d'ADP dans le curage</b>	9	7	1
<b>Total</b>	11 (100%)	7 (100%)	

Tableau XI : Comparaison des patients décédés et vivants à la DDN parmi les patients ayant récidivés.

## **IV. DISCUSSION**

La population étudiée dans cette série est comparable à la population des TNE intestinales décrite dans la littérature avec un âge médian au diagnostic de 68ans et une prédominance masculine un peu plus marquée (sex-ratio 2,8). Strosberg et al rapportent une série de 691 patients porteurs de TNE du grêle, l'âge médian au diagnostic est de 59 (21-80) ans, avec une légère prédominance masculine (51% d'hommes et 49% de femmes) [23].

Les tumeurs de l'intestin grêle sont les plus fréquentes [2], et localisées au niveau iléal de façon préférentielle [23] (30 localisation iléale sur 34 tumeurs du grêle dans notre série).

Le symptôme le plus fréquemment rapporté au diagnostic dans la littérature est la douleur abdominale [23-24], ce qui n'est pas retrouvé dans notre série, probablement prise en défaut lors du recueil quand celle ci n'était pas au premier plan, masquée par les autres symptômes associés. Ce symptôme n'était recueilli que chez 10% des patients, ces patients présentaient des douleurs abdominales isolées, les douleurs abdominales associées à d'autres symptômes n'avaient pas été prises en compte. Les symptômes obstructifs, pouvant aller de la subocclusion intermittente à l'occlusion digestive aiguë atteignent environ un quart des patients dans la littérature [23], ce que l'on retrouve dans notre série avec 23,7% de syndrome occlusif au diagnostic.

Un syndrome carcinoïde est présent chez environ 20 à 30 % des malades atteints de TNE métastatiques [20-21-52]. Dans notre série 21% (9) des patients présentaient un syndrome carcinoïde au diagnostic, tous étaient métastatiques. Le 5HIAA urinaire était élevé chez 6 d'entre eux et non dosé chez 3.

Les deux principaux marqueurs utilisés dans les TNE intestinales sont le 5HIAA urinaire et la chromogranine A (CgA). Le 5HIAA est un métabolite de la sérotonine. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNE intestinales sont respectivement de 50 à 70 % et 90 à 100 %, avec de meilleures performances diagnostiques en cas de métastases hépatiques et de syndrome carcinoïde [26]. Dans notre série seul 14 patients avaient eu un dosage de 5HIAA urinaire en pré opératoire, ce qui correspond à 48% des patients si on exclut les 9 patients opérés dans un contexte d'urgence (syndrome occlusif). La CgA était plus souvent dosée, chez 21 patients. Seulement 8 patients avaient un dosage de ces 2 marqueurs en pré opératoire. Cette absence de dosage en pré opératoire est probablement due à une méconnaissance des marqueurs tumoraux et de leurs intérêts dans la prise en charge des TNE. On observe d'ailleurs que le dosage des marqueurs était plus souvent réalisé chez les patients pris en charge plus récemment.

Nous n'avons rapporté qu'un seul cas (2%) de cardiopathie carcinoïde, or d'après les données de la littérature elle se développe chez environ 40 % des patients atteints de syndrome carcinoïde, soit chez 5 à 10 % de tous les patients atteints de TNE [23]. Cette discordance

s'explique par le fait qu'elle n'a probablement pas été recherchée. Aucune donnée sur le bilan cardiaque n'a été retrouvée.

Lors du bilan pré opératoire 15 patients étaient considérés N+ et 23 étaient N+ sur la pièce opératoire. L'imagerie préopératoire (scanner) a donc été prise en défaut chez 8 patients. Ceci pourrait être amélioré par la réalisation d'un scanner triphasique en pré opératoire avec une phase artérielle précoce (30 secondes après injection) et tardive (45 secondes), et une phase portale (70 secondes).

La SRS est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNE bien différenciée [20, 27], elle a été réalisée chez 23 patients sur les 29 pris en charge en dehors du contexte d'urgence, et manquait donc au bilan d'extension chez 6 (21%) patients. La SRS a également un intérêt dans la surveillance puisqu'elle était fixante chez tous les patients ayant récidivé (quand elle avait été réalisée). Aucun patient n'avait bénéficié de TEP F-DOPA ni de 68 GaDOTATOC probablement du à un manque de disponibilité. De plus la connaissance de ces imageries fonctionnelles est récente et cette série inclut des patients pris en charge il y a plus de 10 ans.

D'après la dernière classification des TNE proposée par l'OMS, la plupart des TNE intestinales sont bien différenciées et de bas grade. Dans une large étude américaine récente, 72, 11 et 1 % des TNE étaient classées TNE de grade 1, TNE de grade 2 et carcinome neuroendocrine de grade 3 : respectivement [23]. Dans notre série toutes les tumeurs étaient bien différenciées et le grade selon l'index Ki67 se répartissait ainsi : Grade 1 : 42% (16 patients), Grade 2 : 37% (14 patients), aucun Grade 3. Cette discordance s'explique d'une part par le nombre important de données manquantes, le grade histologique et l'index Ki67 étaient manquants sur le compte rendu d'anatomopathologie chez 8 patients (21%). D'autre part, la proportion des patients inclus par le service d'oncologie (24) était plus importante que les patients provenant de chirurgie (14) ce qui induit un biais de sélection, en incluant plus de patients nécessitant des traitements adjuvants.

Les TNE de l'intestin grêle se présentent typiquement comme de petites lésions (mesurant 10 mm ou moins) de l'intestin grêle terminal pouvant être multiples dans un tiers des cas [57]. Elles mesurent moins de 1 cm dans environ 10 % des cas et moins de 2 cm dans près de 50 % des cas [9]. Pour notre série on retrouve 18% de tumeurs de moins de 1 cm et 47% de moins de 2cm, mais seul 1 patient avait des localisations multiples grêliques. Nous n'avons pas de données sur la palpation systématique de l'ensemble du grêle et la voie d'abord était coelioscopique chez 16% (6) des patients.

Au moment du diagnostic, les TNE de l'intestin grêle, malgré leur petite taille, sont associées, dans plus de 70 % des cas, à des adénopathies métastatiques mésentériques et, dans près de 30 % des cas, à des métastases hépatiques synchrones [22]. Dans cette série le taux de métastases ganglionnaires est de 60% et augmente avec la taille de la tumeur : <1cm : 1 N+ sur 6 soit 17%, de 1 à 2cm : 10 N+ sur 12 soit 83%, > 2cm : 7 N1 sur 11 soit 64%, ce que l'on retrouve dans la série de Sutton et al. où la fréquence des métastases ganglionnaires est respectivement

de 40 % pour les tumeurs < 1 cm, 60 % pour les tumeurs de 1 à 2 cm et 85 % pour les tumeurs > 2 cm [36].

Le taux de métastases synchrones varie en fonction de la localisation de la tumeur primitive: il est plus important pour l'intestin grêle jusqu'à 45 % métastases synchrones [55]. Les registres américains et européens ont également permis de mettre en évidence le rôle du grade de la tumeur primitive dans l'apparition de métastases. Dans notre série 52% des patients étaient métastatiques au diagnostic et le taux de métastases augmente avec le grade. Parmi les 20 patients métastatiques, le grade histologique était réparti de la façon suivante : 6 G1, 10 G2 et 4 de grade inconnu. Le taux élevé de patient métastatique synchrone s'explique par le biais de sélection, incluant plus souvent des patients nécessitant des traitements adjuvants par le service d'oncologie médicale.

La valeur pronostique du stade TNM a été validée par plusieurs études cliniques [18, 19]. Le stade TNM était manquant sur le compte rendu d'anatomopathologie chez 12 des 33 patients ayant eu une résection du primitif. Le grade était manquant chez 10 patients et l'index de Ki67 chez 8 patients. Ces données étant relativement récentes, elles étaient plus souvent précisées chez les patients pris en charge plus récemment. Une liste des informations minimales devant figurer dans le compte rendu anatomopathologique d'une TNE gastroentéropancréatique a été établie en accord avec les recommandations nationales étrangères et internationales. Son objectif est de faire figurer, dans chaque compte rendu anatomopathologique, toutes les informations utiles pour la prise en charge du patient, selon l'état actuel des connaissances [57].

Le type de résection était le plus fréquemment une résection segmentaire du grêle. Six colectomies droites étaient réalisées pour des raisons de localisation du primitif, pas dans le but d'un curage ganglionnaire. Des adénopathies du mésentère ont été considérées comme non résécables chez 4 patients. Une reprise pour curage mésentérique supérieur a été réalisée. Il semblerait que la maladie ganglionnaire soit prédominante dans cette pathologie, en effet des petites tumeurs bien limitées sont souvent associées à des nombreuses et volumineuses adénopathies du mésentère. Le pronostic de résécabilité est aux adénopathies mésentériques plus qu'à la tumeur primitive. Jusqu'ici, il n'existait pas de standardisation de la prise en charge chirurgicale des TNE de l'intestin grêle, surtout lorsqu'elles étaient associées à des adénopathies le long des axes vasculaires mésentériques. Certaines données suggèrent un effet bénéfique de la chirurgie des lésions primitives et des adénopathies mésentériques, même en cas de métastases hépatiques non résécables [37, 58]. Certaines adénopathies ont tendance à infiltrer la racine du mésentère le long des vaisseaux [58], pouvant ainsi rendre leur exérèse difficile, voire impossible [59]. Des données récentes suggèrent qu'un nombre minimum de 8 ganglions sur le curage améliore la survie globale (chez 1364 patients : 1143 vs 221 sans curage) [51]. Certains centres experts soulignent l'intérêt d'un curage étendu (pour les ADP métastatiques prouvées) pouvant remonter jusqu'en rétropancréatique, en ne conservant que quelques branches jéjunales assurant la vascularisation de tout l'intestin grêle. De même pour les adénopathies proches du grêle ou sur une des branches de division de l'AMS, il paraît préférable de remonter le curage sur le bord droit de l'AMS près du bord inférieur du

duodénum ce qui peut nécessiter une colectomie droite. Ce curage ne doit pas induire de grêle court et sa faisabilité doit être évaluée en pré opératoire.

Cependant, à l'heure actuelle aucune étude n'a prouvé l'impact du curage mésentérique supérieur sur la survie globale et la survie sans récurrence. De plus, la morbidité d'un tel curage n'a pas été évaluée de cette indication. Elle est à mettre en balance avec le caractère lentement évolutif de la maladie. Dans notre série le nombre d'ADP dans le curage n'est pas retrouvé comme un facteur pronostic, mais il est difficile de l'interpréter dans un petit effectif de patient. La morbidité est faible avec un taux de complication grave de 2,8%.

La cholécystectomie prophylactique est conseillée par les centres experts pour prévenir les complications des traitements associés (chimioembolisation hépatique et ASMS), mais reste à valider, en effet ces complications vésiculaires restent rares. Nous n'avons réalisé aucune cholécystectomie prophylactique et un seul patient a présenté une cholécystite dans le suivi. Même si certains patients ont été perdus de vue précocement, les patients les plus à risque de complications vésiculaires étaient ceux suivis en oncologie pour le traitement adjuvant.

Les TNE duodénales représentent de 6 à 8 % des TNE digestives [9]. La plupart des tumeurs du duodénum sont de petite taille (< 2 cm) et environ 10 à 15 % des patients ont des lésions multiples. Leurs localisations les plus fréquentes sont les premier et deuxième duodénum. L'index Ki67 est le plus souvent compris entre 2 et 10 % [9]. Ceci confirme nos résultats où les tumeurs duodénales représentent 10% des patients, avec une taille médiane de la tumeur de 0,85 (0,7-1,1) cm. La découverte était fortuite à un stade précoce, lors d'une fibroscopie, pour tous les patients. Deux patients étaient N0 et 2 Nx. Tous les patients étaient M0. Le grade OMS était G1 pour les 4 patients. La résection endoscopique est recommandée pour les tumeurs sous muqueuse <1cm de Grade 1 [60]. En effet, à ce stade, les métastases ganglionnaires et à distance sont rares [61]. La résection endoscopique n'est pas toujours possible et ces lésions de petite taille sont parfois difficiles à repérer chirurgicalement. La chirurgie laparoscopique combinée à l'endoscopie est intéressante dans cette indication [62]. Dans notre série la tumeur n'avait pas été retrouvée lors de la laparotomie chez un patient en échec de résection endoscopique. Une reprise chirurgicale combinée à l'endoscopie est prévue. Le pronostic de ces tumeurs diagnostiquées à un stade précoce est excellent. Tous les patients étaient vivants sans récurrence ou sans progression à la DDN.

Lorsque la maladie hépatique est résécable en totalité, le taux de survie des patients dépasse 70 % à 5 ans [36, 40]. Le caractère complet de la résection des métastases hépatiques est associé à une meilleure survie sans récurrence en comparaison aux patients avec résection incomplète (91 % versus 76 % à 5 ans, respectivement [40]). Dans une étude publiée en 2003 sur une série de 170 patients opérés, l'équipe de la Mayo Clinic [63] a montré que les métastases sont bilatérales dans 75 % des cas et que plus de 50 % des cas ont eu une résection majeure d'au moins quatre segments. Ceci explique que seuls 10 à 20 % des patients puissent bénéficier d'un traitement chirurgical [64, 65]. Actuellement, les métastases hépatiques des TNE représentent 0,4 % des indications de transplantation hépatique en Europe [66]. Dans notre série 6 des 16 patients métastatiques opérés ont bénéficié d'un traitement curatif des

lésions secondaires hépatiques (5 résections chirurgicales et 1 microondes). Tous étaient vivants à la DDN, 3 sans récurrence et 3 avec récurrence dont un avec un projet de transplantation hépatique.

Dans cette série, 18% (7) patients étaient décédés de l'évolution de leur TNE à la DDN avec une médiane de survie de 35 mois. Six étaient stade IV et 1 stade III selon la classification TNM de l'AJCC. Tous avaient eu une résection initiale incomplète (métastases laissées en place), la tumeur primitive avait été réséquée pour tous. Le taux de survie rapporté pour les stades IV est de 55 à 75% à 5ans, et le taux de survie tout stade confondu est de 72 à 80% à 5 ans [23]. La résection de la tumeur primitive a été suggérée comme étant un facteur pronostique [35, 37].

Les facteurs pronostiques retrouvés dans notre série sont : l'index de Ki67, et le grade histologique, plus élevés dans le groupe récidivant ( $p<0,05$ ), le taux d'envahissement ganglionnaire et de métastases à distance plus important dans le groupe récidivant ( $p<0,05$ ). Dans les grades 2, on observait un taux de récurrence augmentant avec l'index de Ki67. Dans la littérature, on retrouve une survie décroissante avec l'augmentation du grade histologique (survie à 5 ans pour les grade 1, 2 et 3 : 79 %, 74 % et 40 %, respectivement). De plus, plusieurs études ont souligné que le seuil de KI67 à 2 % n'était probablement pas assez discriminant et ont proposé un seuil de 5% [35].

La résection complète ne semblait pas influencer la récurrence, il y avait le même taux de résection complète dans le groupe récidivant et non récidivant, avec le même délai médian de récurrence (24 mois). Il semblerait que le pronostic soit aux critères histologiques et au stade d'envahissement loco régional, la résection chirurgicale complète ne faisant qu'améliorer le pronostic d'une tumeur d'un grade histologique et d'un stade TNM donné. Par contre chez les patients ayant récidivé, tous les patients décédés à la DDN étaient en résection incomplète contre 38% pour les patients vivants à la DDN ( $p=0,06$ ).

La présence de symptômes au moment du diagnostic initial semble être un facteur pronostique péjoratif, mais a été inconstamment rapportée [23, 39]. Dans notre série, en ce qui concerne les symptômes cliniques aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les patients récidivants et non récidivants. Cependant le syndrome carcinoïde était plus fréquent chez les patients récidivants (39%) que chez les non récidivants (5%) mais de façon non significative ( $p=0,05$ ) du fait de la petite taille de l'effectif. De même chez les patients récidivants le syndrome carcinoïde était plus fréquent chez les patients décédés à la DDN (57%) que chez les patients vivants à la DDN (27%).

La fixation à la SRS n'était pas retrouvée comme facteur pronostic dans notre série contrairement à ce décrit par l'AJCC en 2010 [23]. Elle était trop souvent manquante au bilan diagnostique pour évaluer de façon fiable. Cependant on remarque que dans le groupe récidivant lorsque la SRS était réalisée elle était toujours fixante ce qui n'était pas le cas dans le groupe non récidivant. De plus chez les patients récidivants la SRS était plus fréquemment fixante

chez les patients décédés aux dernières nouvelles (85%) que chez les patients vivants à la DDN (36%).

La médiane de suivi était de 36 mois (de 1 à 165 mois). Les patients pris en charge en chirurgie pour des tumeurs non métastatiques ne nécessitant pas de traitement adjuvant étaient perdus de vue précocement. Le suivi de ces patients (non métastatiques, en résection complète) doit se poursuivre tous les 6 mois pendant 5 ans puis tous les 1 à 2ans [20, 27]. On peut supposer que le suivi était assuré par le médecin traitant ou autre correspondant, cependant cette donnée n'avait pas été retrouvée.

## V. CONCLUSION

Les TNE sont des tumeurs rares mais leur prévalence augmente nettement ces trente dernières années. La localisation intestinale grêlique est la plus fréquente. Ses modalités de prise en charge doivent donc être connues du chirurgien digestif. Une mise à jour des connaissances et une collaboration entre chirurgiens, anatomopathologistes, radiologues et oncologues sont nécessaires.

La chirurgie, seul traitement curatif des tumeurs endocrines localisées, tient un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique. Elle a également une place dans les formes métastatiques, essentiellement hépatiques, la résection complète améliorant la survie.

La chirurgie ne concerne que les Grades 1 et 2. Elle est exclue dans les carcinomes endocrines peu différenciés. La chirurgie peut répondre à deux objectifs, traiter le syndrome tumoral et le syndrome sécrétoire, avec une morbidité la plus faible possible, compte tenu de l'évolution lente et des longues survies observées.

En dehors du contexte d'urgence, le bilan pré opératoire doit comporter :

- une cytoponction ou biopsie pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une tumeur endocrine bien différenciée
- un bilan biologique complet afin de mettre en place un traitement spécifique antisécrétoire ou de prévenir une éventuelle crise carcinoïde, un bilan cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde
- un bilan morphologique complet (scanner, SRS, IRM, TEP).

Le pronostic est déterminé par le grade histologique et le stade TNM.

Le curage ganglionnaire semble améliorer la survie globale sans que son étendue ne soit définie. Une standardisation de la prise en charge chirurgicale reste à définir, en particulier en terme de curage mésentérique supérieur. Sa morbidité et son intérêt pronostic restent à valider. La coelioscopie ne semble pas avoir de place dans cette indication.

Une surveillance des patients non métastatiques en résection complète doit être assurée durant plusieurs années, sous la responsabilité du chirurgien.

## **VI. BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. In : Solcia E, Kloppel G, Sobin LH, eds. WHO international histological classification of tumors. Berlin : Springer, 2000.
- [2] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 200 ; 9 :61-72.
- [3] Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuro endocrine gastroentéropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 1998 ; 22 : 309-18.
- [4] Erksson B, Kloppel G, Krenning E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2008 ; 87 : 8-19.
- [5] Elias D, Debaerre T, Roche A. Preoperative selective portal vein embolizations are effective means of extending the indications of major hepatectomy in the normal and injured liver. *Hepatogastroenterology* 1998 ; 45 : 170-7.
- [6] Adam R, Laurent A, Azoulay D. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectible liver tumors. *Ann Surg* 2000 ; 232 : 777-85.
- [7] Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO classification of Tumours of the Digestive System. Lyon : IARC, 2010 : 13-4.
- [8] Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. eNeTS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009 ; 90 : 162-6.
- [9] Capella C, Arnold R, Klimstra DS, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine. In : Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO classification of Tumours of the Digestive System. Lyon : IARC, 2010 : 102-7.
- [10] Yamanuha J, Ballinger R, Coon D, Navin J. Carcinoid tumor presenting as a primary mesenteric mass: a case report and review of the literature. *Hawaii Med J* 2009 ; 68 : 137-9.
- [11] Guo Z, Li Q, Wilander E, Pontén J. Clonality analysis of multifocal carcinoid tumours of the small intestine by x-chromosome inactivation analysis. *J Pathol* 2000 ; 190 : 76-9.
- [12] Katona TM, Jones TD, Wang M, Abdul-Karim FW, Cummings OW, Cheng L. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 4936-42.
- [13] Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006 ; 449 : 395-401.
- [14] Araujo PB, Cheng S, Mete O, et al. Evaluation of the WHO 2010 grading and AJCC/UICC staging systems in prognostic behavior of intestinal neuroendocrine tumors. *PLoS One* 2013 ; 8:e61538.

- [15] Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011 ; 117 : 3332-41.
- [16] Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007 ; 451 : 757-62.
- [17] Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th ed. New York : wiley, 2009.
- [18] Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011 ; 117 : 3332-41.
- [19] Kim MK, Warner RR, Roayaie S, et al. Revised staging classification improves outcome prediction for small intestinal neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3776-81.
- [20] Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012 ; 95 : 135-56.
- [21] Walter T, Scoazec JY, Lepage C. epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 160-6.
- [22] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after “carcinoid : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3063-72.
- [23] Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American joint Committee on Cancer Staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 420-5.
- [24] Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 755-73.
- [25] Mansencal N, Mitry E, Bachet JB, Rougier P, Dubourg O. Echocardiographic follow-up of treated patients with carcinoid syndrome. *Am J Cardiol* 2010 ; 105 : 1588-91.
- [26] Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PH, de Vries EG. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 1588-96.
- [27] Société nationale française de gastroentérologie. *Thésaurus national de cancérologie digestive (version 30/06/2014)*. Disponible sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org)
- [28] Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011 ; 40 : 111-34.
- [29] De Mestier L, Dromain C, d' Assignies G, et al. evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer* 2014 ; 21 : R105-20.
- [30] D' Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. *Radiology* 2013 ; 268 : 390-9.

- [31] Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, et al. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 963-70.
- [32] Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. 68Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 ; 39 : S52-S60.
- [33] Abgral R, Leboulleux S, Déandreis D, et al. Performance of (18)fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ( $\geq 10\%$ ) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 665-71.
- [34] Montravers F, Kerrou K, Nataf V, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1295-301.
- [35] Panzuto F, Campana D, Fazio N, et al. Risk factors for disease progression in advanced jejunoileal neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2012 ; 96 : 32-40.
- [36] Sutton R, Doran HE, Williams EMI, et al. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003 ; 10 : 469-81.
- [37] Ahmed A, Turner G, King B, et al. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer* 2009 ; 16 : 885-94.
- [38] Modlin IM, Gustafsson BI, Pavel M, Svejda B, Lawrence B, Kidd M. A nomogram to assess small-intestinal neuroendocrine tumor ("carcinoid") survival. *Neuroendocrinology* 2010 ; 92 : 143-57.
- [39] Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, et al. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol* 1997 ; 8 : 685-90.
- [40] Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 : 29-37.
- [41] Norton JA. Surgical management of carcinoid tumors: role of debulking and surgery for patients with advanced disease. *Digestion* 1994 ; 55 Suppl 3 : 98-103.
- [42] Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruzniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012 ; 7 : 107-16.
- [43] De Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixi H, et al. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2015 ; in press.
- [44] De Mestier L, Hentic O, Brixi H, Ruzniewski P, Cadiot G. Effet antitumoral des analogues de la somatostatine dans les tumeurs neuroendocrines digestives. *Hépatogastro* 2014 ; 21 : 835-44.
- [45] Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruzniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012 ; 7 : 107-16.
- [46] Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GINETS) tract (BeTTeR trial) - A phase II nonrandomised trial. *Eur J Cancer* 2014 ; 50 : 3107-15.

- [47] Ferrone CR. Lymphadenectomy for pancreatic neuroendocrine tumors: is that the relevant debate? *Ann Surg* 2014; 259 : 213-4.
- [48] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NeTs). *Gut* 2011 ; 61 : 6-32.
- [49] Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al. Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 2002 ; 26 : 991-7.
- [50] Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M. Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 2012 ; 99 : 1480-6.
- [51] 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.
- [52] Poncet G, Faucheron JL, Walter T. Recent trends in the treatment of well-differentiated endocrine carcinoma of the small bowel. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 1696-1706.
- [53] Ruzsniowski P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996 ; 39 : 279-83.
- [54] Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81: 41-48
- [55] Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Salazar R. ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012 ; 95 : 157-76.
- [56] Frilling A, Modlin IM, Solcia E, Schilsky R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e8-21.
- [57] Scoazec JY, Couvelard A, pour le Réseau TENpath. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas :ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. *Ann Pathol* 2014 ; 34 : 40-50.
- [58] Makridis C, Oberg K, Juhlin C, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 1990 ; 14 : 377-83 ; discussion 84-5.
- [59] Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 ; 19 : 717-28.
- [60] Waisberg J, Joppert-Netto G, Vasconcellos C, Sartini GH, Miranda LS, Franco MI. Carcinoid tumor of the duodenum: a rare tumor at an unusual site. Case series from a single institution. *Arq Gastroenterol* 2013;50:3-9.
- [61] Li QL1, Zhang YQ, Chen WF, Xu MD, Zhong YS, Ma LL, Qin WZ, Hu JW, Cai MY, Yao LQ, Zhou PH. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18(40):5799-806.
- [62] Tsushimi T1, Mori H2, Harada T2, Nagase T2, Ikeda Y2, Ohnishi H3. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neuroendocrine tumor (NET) G1: Report of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5(12):1021-4

- [63] Sarmiento JM, Heywood G, Nagorney DM, que FG. Surgical Treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 : 29-37.
- [64] Ihse I, Persson B, Tibblin S. Neuroendocrine metastases of the liver. *World J Surg* 1995 ; 19 : 76-82.
- [65] Kianmanesh R, Belghitti J. Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques. *J Chir* 2005 ; 142 : 4
- [66] Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in europe. A report from the european Liver Transplant Registry (eLTR). *J Hepatol* 2012 ; 57 : 675-88.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ADP** : Adénopathies

**AFC** : Association Française de Chirurgie

**AJCC** : American Joint Committee on Cancer

**AMS** : Artère Mésentérique Supérieure

**ASMS** : Analogue de la Somatostatine

**CgA** : Chromogranine A

**CEIAH** : Chimio-embolisation intra-artérielle hépatique

**ChimioE** : Chimioembolisation hépatique

**ChimioT** : Chimiothérapie

**DCD** : Décédé

**DM** : Donnée manquante

**ENETS** : European Neuroendocrine Tumor Society

**FDG** : 18 F-déoxyglucose

**FDOPA** : 18 F-dihydroxyphénylalanine

**NEM** : Néoplasie Endocrinienne Multiple

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PMSI** : Programme de médicalisation des systèmes d'information

**RECIST** : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

**SRS** : Scintigraphie aux Récepteurs de la Somatostatine

**TEP CT** : Tomographie par Emission de Positrons couplée à la scanographie

**TTT** : Traitement

**TNCD** : Thésaurus Nationale de Cancérologie

**TNE** : Tumeur Neuro Endocrine

**UICC** : Union for International Cancer Control

**VAR** : Vivant avec récurrence

**VSR** : Vivant sans récurrence

**VeGF** : Vascular endothelial growth factor

**5HIAA** : Acide 5hydroxyindolacétique

**68 Ga-DOTANOC** : TEP-CT utilisant les ASMS marqués au 68 Ga radioactif

# **RESUME**

## **INTRODUCTION :**

La prévalence des tumeurs neuro endocrines (TNE) est en grande augmentation ces trente dernières années, en raison de la survie prolongée de la plupart des patients. Les tumeurs les plus fréquentes sont digestives. La chirurgie, seul traitement curatif des tumeurs endocrines localisées bien différenciés, tient un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique.

## **MATERIELS ET METHODES :**

Il s'agit d'une série rétrospective monocentrique incluant les patients pris en charge pour des TNE de l'intestin grêle et du duodénum de Janvier 1998 et Janvier 2014 au CHU de Poitiers. Les caractéristiques cliniques, biologiques et iconographiques ont été recueillies, ainsi que les données anatomopathologiques, la technique chirurgicale, le suivi oncologique et le devenir des patients jusqu'à la date des dernières nouvelles.

## **RESULTATS :**

Trente huit patients ont été inclus, 34 TNE de l'intestin grêle et 4 TNE duodénale. Vingt étaient métastatiques au diagnostic. Trente quatre patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale initiale. La tumeur primitive a été réséquée chez 86,8% (33) des patients. La résection était complète pour 50% (19) des patients. Le curage ganglionnaire portait sur le territoire de drainage de la tumeur avec une médiane de 7 ganglions sur la pièce opératoire. Les facteurs pronostics de récurrence retrouvés étaient : la présence de métastases ganglionnaires et à distance et l'index de Ki67 ( $p < 0,05$ ).

## **CONCLUSION :**

La prise en charge des TNE doit s'intégrer dans une démarche pluridisciplinaire où le chirurgien joue un rôle prépondérant. Une standardisation de la prise en charge chirurgicale reste à établir mais il semble que le curage mésentérique est un intérêt majeur dans le pronostic de la maladie.

**MOTS CLES :** Tumeurs neuroendocrines, duodénum, jéjunum, iléon, chirurgie, pronostic.

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !