



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 170/15

TUMEURS NEUROENDOCRINES GASTRIQUES (A PROPOS DE 9 CAS)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/11/2015

PAR

Mr. EL BOUKILI EL MAKHOUKHI Zayd

Né le 17 Septembre 1989 à Beni Oulid

(Médecin Interne au CHU Ibn Sina - Rabat)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeurs neuroendocrines – Endoscopie - Immunohistochimie

JURY

Mme. CHAHED OUAZZANI HOURIA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Hépatogastroentérologie	
Mme ERRABIH IKRAM.....	} JUGES
Professeur d'Hépatogastroentérologie	
Mme. CHBANI LAILA.....	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mr. AIT LAALIM SAID	
Professeur agrégé de Chirurgie générale	
Mme EL YOUSFI MOUNIA.....	
Professeur agrégé d'Hépatogastroentérologie	

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	10
ETUDE THEORIQUE.....	13
I HISTORIQUE :	14
II RAPPEL ANATOMIQUE :.....	17
A Définition et situation de l'estomac :	17
B Vascularisation de l'estomac :	19
III RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :.....	23
IV RAPPEL HISTOLOGIQUE :.....	26
V RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :	28
VI PATHOGENIE :	31
A Pathogénie des TNE gastriques de type I :.....	31
B Pathogénie des TNE gastriques de type II.....	32
C Pathogénie des TNE gastrique type III et IV :	32
VII ANATOMIE PATHOLOGIQUE :	34
A Examen anatomopathologique des TNE :	34
B Classification anatomopathologique :	44
C Examen anatomopathologique de la muqueuse péritumorale :.....	50
VIII CLASSIFICATION :	55
A Les TNE gastriques de type I :.....	55
B Les TNE gastriques de type II :.....	55
C Les TNE gastriques de type III :.....	55
D Les TNE gastriques de type IV :.....	56
IX ETUDE CLINIQUE :.....	58
A Circonstances de découverte :	58
B Signes fonctionnels :	58
C Signes généraux :.....	59
D Signes physiques :.....	59
X ETUDE PARACLINIQUE :.....	60

A	Bilan à visée diagnostique :	60
B	Bilan d'extension :.....	66
XI	TRAITEMENT :	75
	MOYENS	75
A	Traitement spécifique et symptomatique :	75
B	Traitement à visée curative :.....	76
C	Traitement à visée palliative :	84
	INDICATIONS	90
XII	SURVEILLANCE :.....	94
	ETUDE PRATIQUE	95
I	MATERIEL ET METHODE :	96
II	RESULTATS :.....	100
A	Epidémiologie :	100
B	Etude clinique:	101
C	Etude paraclinique :.....	103
D	Classification :	109
E	Traitement :.....	110
F	Evolution :.....	111
	OBSERVATIONS	112
III	DISCUSSION :.....	120
A	Epidémiologie :	120
B	Etude clinique :	123
C	Etude paraclinique.....	125
D	Traitement	130
E	Evolution :.....	133
	CONCLUSION	134
	RESUME	136
	SUMMARY	137
	BIBLIOGRAPHIE.....	139

LISTE DES ABREVIATIONS

TNE	: Tumeurs neuroendocrines
ECL	: Enterochromaffin Like
APUD	: Amine Precursor Uptake and Subsequent Decarboxylation
TC	: Tumeur Carcinoïde
CgA	: Chromogranine A
NEM	: Néoplasie Endocrinienne Multiple
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
NSE	: Neuron Specific Enolase
N-CAM	: Neural-Cell Adhesion Molecule
IHC	: Immunohistochimie
ARN	: Acide Ribonucléique
ENETS	: European Neuroendocrine Tumor Society
UICC	: Union Internationale Contre le Cancer
5-HIAA	: Acide 5-hydroxy-indole-acétique
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
PEC	: Prise en charge
18 FDG	: 2-[18F] fluoro-2-désoxy-D-glucose
ESD	: Endoscopic Submucosal Dissection
EMR	: Endoscopic Mucosal Resection
RE	: Résection endoscopique
EAH	: Embolisation de l'artère hépatique
CEAH	: Chimioembolisation de l'artère hépatique
RTKS	: Récepteurs à Tyrosine Kinase
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

OBS	: Observation
HMG	: Hépatomégalie
SMG	: Splénomégalie
AEG	: Altération de l'état général
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
FOGD	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
HP	: Helicobacter Pylori
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
SZE	: Syndrome de Zollinger-Ellison
TEP	: Tomographie par émission de positrons

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Situation de l'estomac	17
Figure 2 : Configuration extérieure de l'estomac	18
Figure 3 : Vascularisation artérielle de l'estomac	20
Figure 4 : Vascularisation veineuse de l'estomac.....	22
Figure 5: Localisation anatomique des organes de la sphère digestive abritant le système endocrinien diffus.....	25
Figure 6 : Le rôle de la gastrine dans l'homéostasie gastrique (a), dans la gastrite chronique atrophique (b) et dans le syndrome de Zollinger Ellison (c). ..	33
Figure 7 : Pathogénie des TNE gastriques type I	33
Figure 8 : Aspect macroscopique d'une tumeur neuroendocrine type III peu différenciée réséquée chirurgicalement : lésion dure de coloration blanchâtre envahissant la musculature	36
Figure 9 : Aspect histologique des tumeurs neuroendocrines gastriques. (a) : Grossissement * 10, Tumeur est composée de cellules en nid d'abeille dans un stroma de collagène sous la muqueuse gastrique. (b) : Grossissement * 40. Tumeur bien différenciée faite de cellules polygonales avec un cytoplasme pâle et abondant, les noyaux sont ronds /ovales de taille régulière avec une chromatine granulaire.	37
Figure 10 : Tumeur neuroendocrine gastrique fixant le Grimélius	38
Figure 11: Tumeur neuroendocrine gastrique marquant la chromogranine A	39
Figure 12 : Tumeur neuroendocrine gastrique marquant la synaptophysine	40
Figure 13 : Immunophénotypage des cellules endocrines sécrétant les peptides	41
Figure 14 : Ki67/MIB1 montrant une activité proliférative < 1 %.....	42

Figure 15: Principales tumeurs primitives et leur prévalence selon l'origine embryologique.....	45
Figure 16 : Lésions d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique adjacente à une tumeur neuroendocrine type 1 : hyperplasie micronodulaire développée dans un contexte de gastrite chronique atrophique, bien mise en évidence par l'immunodétection de la chromogranine A	52
Figure 17 : Distinction entre les hyperplasies simples ou linéaires et les hyperplasies micronodulaires.	52
Figure 18 : Le processus séquentiel des lésions d'hyperplasie au cours des tumeurs neuroendocrines gastriques	54
Figure 19 : Lésion neuroendocrine « dysplasique » en muqueuse fundique, lésion de 200 µm de diamètre, pourvue d'un stroma conjonctif, souligné par l'immunodétection de la chromogranine A	54
Figure 20 : TNE gastrique sur gastrite atrophique biermérienne ; tumeurs multiples de petite taille (<10mm)	61
Figure 21 : TNE gastrique de type II dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison : Tumeurs multiples, de taille variable (photo D Golfain)	61
Figure 22 : TNE gastrique type III sporadique ; noter le caractère unique et la dépression centrale indiquant l'infiltration au-delà de la musculuse....	62
Figure 23 : Aspect typique de multiples TNE gastriques de type I de coloration erythémateuse	62
Figure 24 : FOGD avec système d'imagerie à bande étroite.....	63
Figure 25 : TNE gastrique type I, nodule gastrique hypervascularisé au temps artériel.....	66

- Figure 26 : TNE gastrique vraisemblablement sporadique (type III), Epaissement avec aspect hypervasculaire, infiltré de la paroi gastrique, associé à un œdème sous-muqueux. 67
- Figure 27 : Echo-endoscopie gastrique objectivant une formation hypoéchogène envahissant la musculature 69
- Figure 28 : TNE gastrique type II associée à un SZE : Tumeur bourgeonnante, polypoïde de localisations multiples et de petite taille. 69
- Figure 29 : IRM hépatique d'une TNE gastrique avec métastases hépatiques; Lésions nodulaires bien limitées, en franc hypersignal T2 et nette prise de contraste hétérogène après injection de gadolinium. 70
- Figure 30 : Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (face antérieure) mettant en évidence une fixation abdominale qui se révélera être une tumeur neuroendocrine gastrique type III à la chirurgie. De plus, la scintigraphie met en évidence une extension abdominale, hépatique, médiastinale et osseuse (fémur) 72
- Figure 31 : TNE intestinale avec métastases hépatiques ; TEP au 18 DFG avec technique de fusion 74
- Figure 32 : Techniques de résection muqueuse endoscopique EMR : A. Technique « Lift and cut », après injection d'une solution liquide dans la sous-muqueuse afin de surélever la lésion, celle-ci est saisie à l'aide d'une pince électrochirurgicale. B. Technique «grasp and cut », similaire à la technique précédente mais la lésion est soulevée avec une pince. C. Technique « cap », aspiration de la lésion dans un capuchon en plastique inséré à l'extrémité de l'endoscope .D. Technique « Duette », la lésion est aspirée dans une « cap » et pédiculisée en posant une ligature élastique à sa base afin de la saisir facilement avec l'anse électrochirurgicale..... 78

Figure 33 : Description des étapes de la résection endoscopique (ESD): (a) : lésion à centre hyperhémique déprimé. (b) : marquage de la lésion par une coagulation au Plasma Argon. (c) : Incision circonférentielle après une injection sous muqueuse du sérum. (d) : Dissection. (e) : Création d'un large ulcère artificiel. (f) : Résection endoscopique en bloc.	79
Figure 34 : Contrôle TDM après chimio-embolisation : plages de nécrose hypodenses,témoignant d'une ischémie et d'une destruction parenchymateuse en lieu et place de métastases	88
Figure 35 : Algorithme de la PEC des TNE gastriques bien différenciées.....	93
Figure 36 : Fiche d'exploitation.....	99
Figure 37 : Distribution des TNE gastriques en fonction du sexe.....	100
Figure 38 : Nombre de lésions polyploïdes par cas	103
Figure 39 : Distribution des TNE gastriques en fonction de la taille des lésions....	104
Figure 40 : Aspect macroscopique des lésions polyploïdes	105
Figure 41 : Classification des TNE après évaluation par le facteur Ki-67.....	107
Figure 42 : Données de l'échographie abdominale.....	108
Figure 43 : Distribution des TNE gastriques en fonction du type.....	110
Figure 44 : Distribution des TNE digestive selon Mee-Yon Cho.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Origine embryologique des organes du tractus digestif	24
Tableau 2 : Les cellules neuroendocrines de la muqueuse gastrique	27
Tableau 3 : Minimum requis à rapporter dans le compte rendu opératoire d'un examen anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine.....	35
Tableau 4 : Classification OMS 2010 des TNE gastriques et comparaison avec la classification précédente	46
Tableau 5 : Détermination du grade d'une TNE gastrique	47
Tableau 6: Classification TNM des tumeurs neuroendocrines gastriques (UICC, 7e édition,2009)	50
Tableau 7 : Critères de diagnostic des différents types d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique	51
Tableau 8 : Caractéristiques clinicopathologiques des différents types des TNE gastriques.....	57
Tableau 9 : Fréquence des TNE gastriques par rapport aux TNE digestives.....	121
Tableau 10 : Distribution des TNE gastriques type I selon l'âge et le sexe.....	123
Tableau 11 : La présentation clinique des TNE gastriques.....	124
Tableau 12 : Nombre de lésions en fonction du type du TNE	125
Tableau 13 : Fréquence des différentes localisations des TNE gastriques de type I	126
Tableau 14 : Evaluation microscopique des TNE gastriques	127
Tableau 15 : comparaison des lésions en muqueuse péri tumorale	128
Tableau 16 : Comparaison des données de l'écho-endoscopie	129

INTRODUCTION

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastriques ont longtemps été considérées comme rares. L'augmentation du nombre des examens endoscopiques et les progrès effectués dans la connaissance et la détection de ces lésions ont montré que leur incidence réelle est beaucoup plus élevée qu'elle n'était estimée auparavant. Selon les données épidémiologiques les plus récentes (1), les tumeurs neuroendocrines gastriques représentent environ 8,7 % de toutes les tumeurs neuroendocrines digestives ; elles ne

Les TNE gastriques forment un groupe hétérogène, très largement dominé par les tumeurs dérivées des cellules dites enterochromaffin-like (ECL), c'est-à-dire les cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et localisées au sein de la muqueuse fundique, à la partie profonde des glandes (2) (3). La très grande majorité des tumeurs à cellules ECL survient dans un contexte d'hypergastrinémie. Il s'agit le plus souvent d'une hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie induite par une gastrite chronique atrophique touchant la muqueuse fundique (notamment dans le cadre d'une maladie de Biermer). Beaucoup plus exceptionnellement, il s'agit d'une hypergastrinémie primaire, due à la sécrétion inappropriée de gastrine par un gastrinome, duodénal ou pancréatique, dans le cadre d'un syndrome de Zollinger-Ellison. Rarement, les tumeurs ECL peuvent être sporadiques: elles sont alors similaires aux rares TNE gastriques à cellules non-ECL.

Selon leur contexte de survenue, les tumeurs ECL sont classées en trois types (2-4) : (a) le type I, le plus fréquent, qui représente 70 à 80% des cas, correspond aux tumeurs développées dans un contexte d'hypergastrinémie secondaire; (b) le type II, qui représente environ 5% des cas, correspond aux tumeurs associées à une hypergastrinémie primaire ; (c) le type III, qui représente environ 15 à 20% des cas, correspond aux tumeurs sporadiques.

Il est extrêmement important de savoir reconnaître chacun de ces types car la conduite à tenir, le pronostic et la stratégie thérapeutique sont très différents d'un type à l'autre. De plus, les types I et II surviennent toujours dans un contexte d'hyperplasie endocrine préexistante : il est donc important de savoir reconnaître ces lésions hyperplasiques et de savoir les distinguer des lésions authentiquement néoplasiques, afin d'adapter la surveillance et le traitement.

La démarche diagnostique d'une lésion neuroendocrine gastrique comporte donc plusieurs étapes :

- Comme pour toute autre TNE digestive :
 - a) l'identification de la nature neuroendocrine de la lésion ;
 - b) la détermination de sa classification, de son grade et de son stade;
- De façon spécifique à cette localisation :
 - c) dans tous les cas, l'identification de son type ;
 - d) le cas échéant, la distinction entre lésion encore hyperplasique et lésion

déjà néoplasique.

Le traitement est orienté par le type de la TNE gastrique, sa classification, et son degré d'extension locale, locorégionale ou générale. On dispose d'un large arsenal thérapeutique allant de l'abstention thérapeutique avec une surveillance jusqu'à la chirurgie d'exérèse.

L'objectif de ce travail, à travers l'étude de neuf observations de TNE gastriques colligées au service de médecine B au CHU IBN SINA à Rabat est de décrire les modalités de diagnostic clinique, les aspects endoscopiques, biologiques, et anatomopathologiques des TNE, et d'en préciser les facteurs de risque, les modalités et les difficultés de leur prise en charge à court et à long terme.

ETUDE THEORIQUE

I. HISTORIQUE :

En 1870, Heidenhain décrit une population de cellules chromaffines dans l'intestin grêle et suggère que le tube digestif pourrait avoir une fonction endocrine. En 1914, Masson montre que certaines de ces cellules sont argentaffines et Hamperl met en évidence une seconde population de cellules, qui sont argyrophiles mais pas argentaffines (4).

La mise en évidence de cellules argentaffines et/ou argyrophiles dans d'autres organes comme la thyroïde, le thymus, l'appareil respiratoire, a conduit Feyrter à décrire un « système des cellules claires », appelé également système endocrinien diffus (5). En 1938, cet auteur a surtout suggéré que les cellules claires pouvaient avoir un effet hormonal local (paracrine) (4).

Pearse, qui a montré que ces cellules claires ont des propriétés chimiques particulières (captation de précurseurs d'amines et décarboxylation), les a regroupées dans un ensemble appelé système APUD (Amine Precursor Uptake and subsequent Decarboxylation : captation et décarboxylation des précurseurs d'amines) (6).

La démonstration que les neurones du système nerveux autonome, les cellules C thyroïdiennes et les cellules chromaffines de la médullosurrénale, étaient dérivées de la crête neurale a conduit Pearse à supposer que toutes les cellules porteuses des propriétés APUD dérivent de la crête neurale (6). Cette hypothèse a ensuite été reprise et élargie par Bolande qui a proposé le concept de « neurocristopathie » regroupant un ensemble de maladies qui seraient associées à un trouble du développement de la crête neurale (7).

Il est actuellement admis par la quasi-totalité des auteurs, sur des critères embryologiques et morphologiques, que la plupart des cellules neuroendocrines du système endocrinien diffus (à l'exception des cellules C de la thyroïde et des cellules

paraganglionnaires) ne dérivent pas de la crête neurale mais sont d'origine endodermique. Le terme « neuroendocrine » est utilisé pour désigner des cellules dont le phénotype est caractérisé par l'expression simultanée de propriétés de cellules endocrines et de neurones, sans préjuger de leur origine embryologique (8) (9) (10) (11) (12).

Pour les TNE, Langhans fut le premier à décrire la tumeur carcinoïde, en 1864 (13). En 1882, Berger décrivit la tumeur carcinoïde (TC) de l'appendice, et la dénomma argentaffinoma, (14). Le terme de TC fut introduit en 1907 par Oberndorfer, qui considérait cette tumeur comme bénigne (15). Il résuma ses caractéristiques comme suit :

- Petite de taille et souvent multiple ;
- Non différenciée mais suggestive de formation glandulaire ;
- Bien définie sans aucune tendance d'infiltration de voisinage ;
- Non métastatique ;
- De multiplication lente n'atteignant pas un gros volume et semblant inoffensive.

En 1920, Masson démontra la faculté des cellules tumorales à réduire les sels d'argent justifiant l'appellation « argentaffinoma » donnée par Berger en 1882, et leur attribua une nature endocrine (16). Ce n'est que 25 années plus tard, en 1954, que Thorson décrivit le syndrome carcinoïde (17). On pensait alors que l'histoire naturelle des tumeurs carcinoïdes variait selon leur topographie, celles de l'appendice étaient considérées comme bénignes et celles du grêle comme malignes.

En 1938, Friedrich Feyrter, considéré comme le père de la neuroendocrinologie, décrivit un système de cellules dispersées dans les intestins et dans d'autres parties du corps constituant un organe neuroendocrine diffus et responsable de la sécrétion de la sérotonine (18) (19).

En 1968, Pearse émit l'hypothèse d'une origine commune, la crête neurale, ce qui a permis d'expliquer les similitudes histochimiques et ultra-structurales de ces TNE. Depuis, ce point de vue reste très discuté dans la mesure où la classification des TNE digestives est constamment modifiée.

II RAPPEL ANATOMIQUE :

A -Définition et situation de l'estomac :

L'estomac est un organe thoraco-abdominal qui occupe la plus grande partie de la loge sous phrénique comprise entre :

- En haut : le diaphragme et le lobe gauche du foie.
- En bas : Le côlon transverse et son méso.
- En dedans et à droite : la région coeliaque de Luscka.

En grande partie sous thoracique, il se projette sur l'hypochondre gauche, et sur l'épigastre. Son orifice supérieur ; le cardia, est situé à gauche de la 10ème vertèbre thoracique. Son orifice inférieur ou pylore, est situé à droite de la première vertèbre lombaire. (Figure 1)

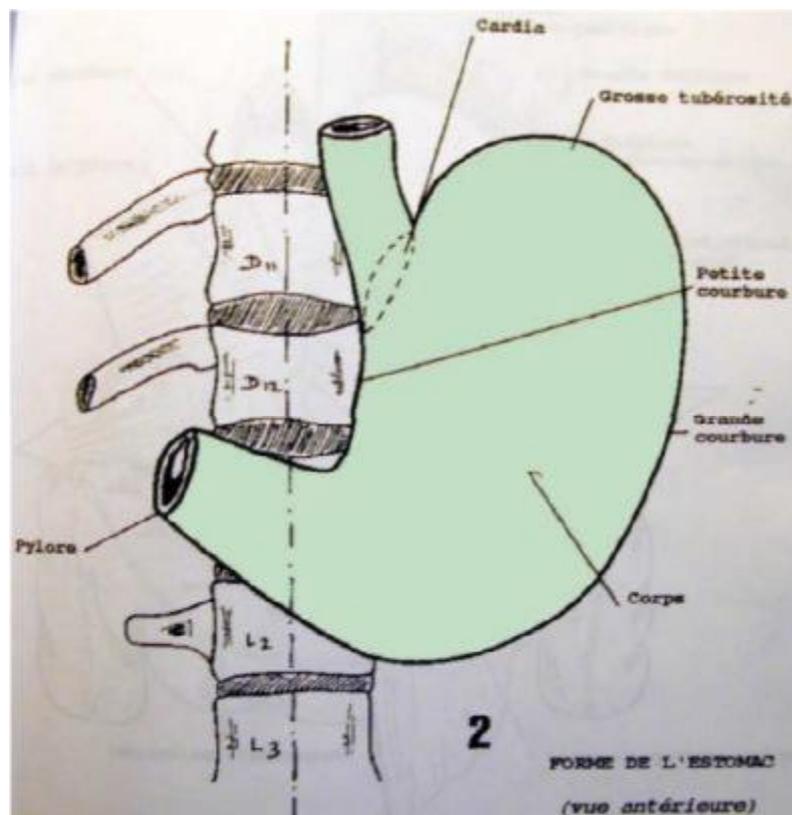


Figure 1: Situation de l'estomac

Configuration et description de l'estomac :

1 Configuration extérieure :

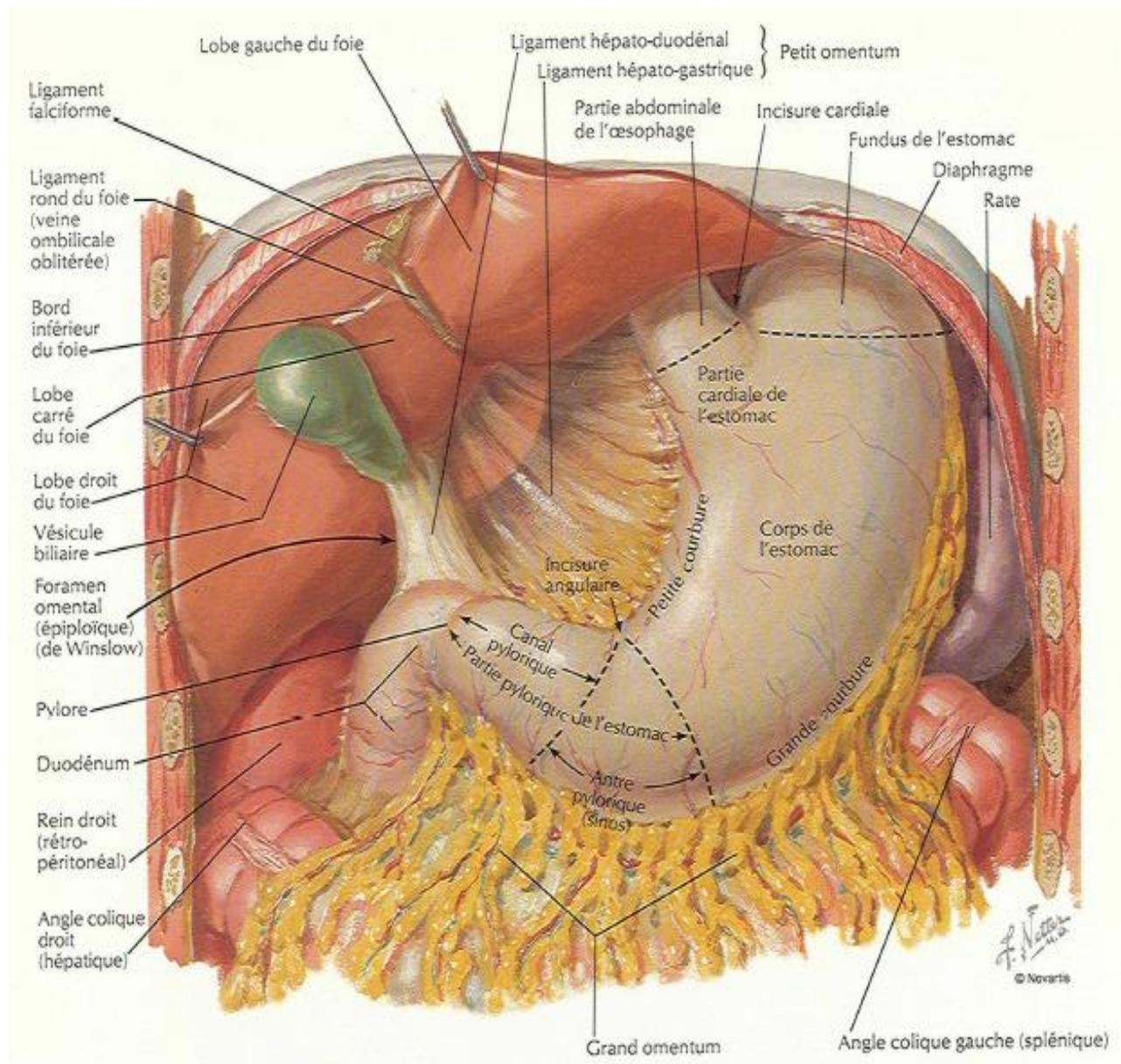


Figure 2 : Configuration extérieure de l'estomac

2 Structure et configuration intérieure : (Voire rappel histologique)

B Vascularisation de l'estomac :

1 Vascularisation artérielle :

Elle provient des 3 branches du tronc cœliaque (Figure 3) :

a Artère coronaire stomachique : Qui donne :

L'artère cardiotubérositaire, puis une branche antérieure et une postérieure qui s'anastomosent avec les branches de l'artère pylorique pour former l'arcade de la petite courbure.

b Artère hépatique : Qui fournit :

L'artère gasto-épiploïque droite (Branche de l'artère gastroduodénale) s'anastomosant avec l'artère gasto-épiploïque gauche (branche de l'artère splénique) pour former l'arcade de la grande courbure.

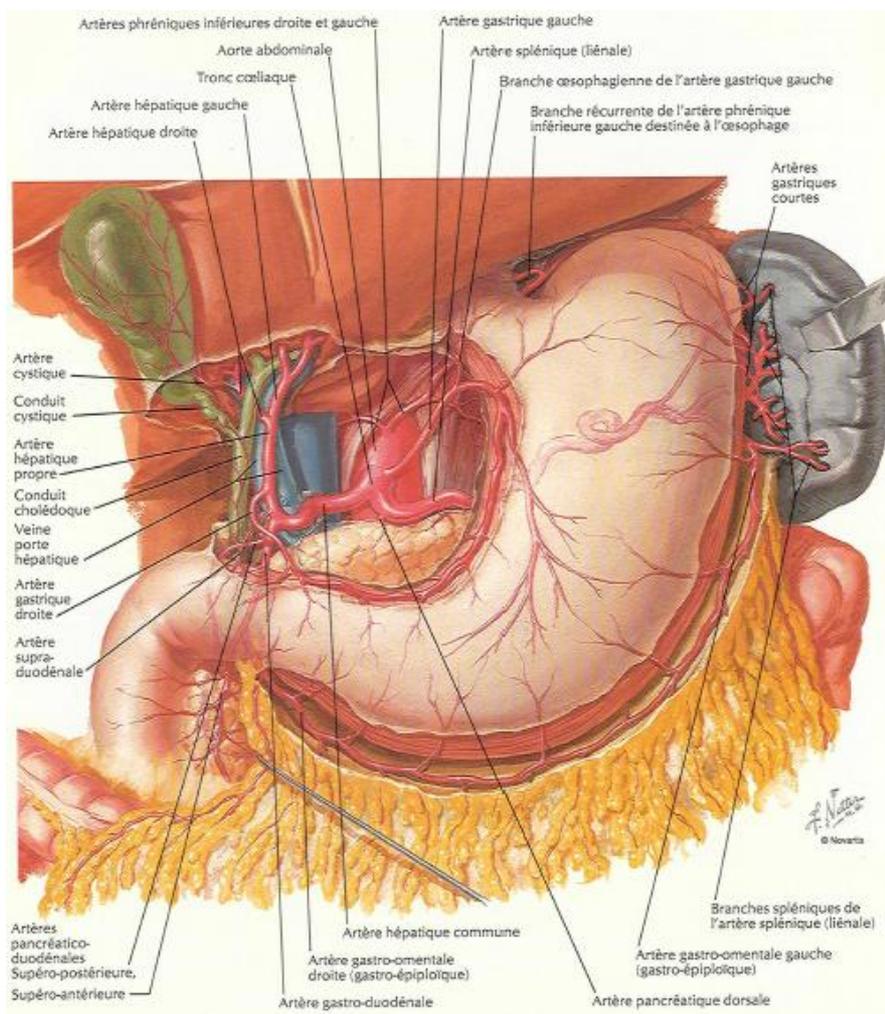


Figure 3 : Vascularisation artérielle de l'estomac

c Artère splénique : Qui fournit :

L'artère gastro-épiploïque gauche, les vaisseaux courts destinés à la grande courbure et l'artère gastrique postérieure.

2 Vascularisation veineuse :

La circulation veineuse est calquée sur la circulation artérielle et se rend à la veine porte. (Figure 4)

3 Innervation de l'estomac :

L'innervation de l'estomac est une innervation double :

- Parasympathique assurée par des nerfs provenant du pneumogastrique.
- Sympathique assurée par des nerfs du plexus solaire.

4 Lymphatiques de l'estomac :

Issus du réseau muqueux, ils se jettent dans le réseau sous-muqueux, puis se drainent dans le réseau sous séreux, dont les collecteurs rejoignent trois chaînes ganglionnaires :

- Chaîne de la coronaire stomachique, drainant les lymphatiques des deux tiers médiaux de la portion verticale et le segment adjacent de la portion horizontale.
- Chaîne de l'artère splénique, drainant le tiers latéral de la portion verticale jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure en bas.
- Chaîne de l'artère hépatique, drainant les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac.

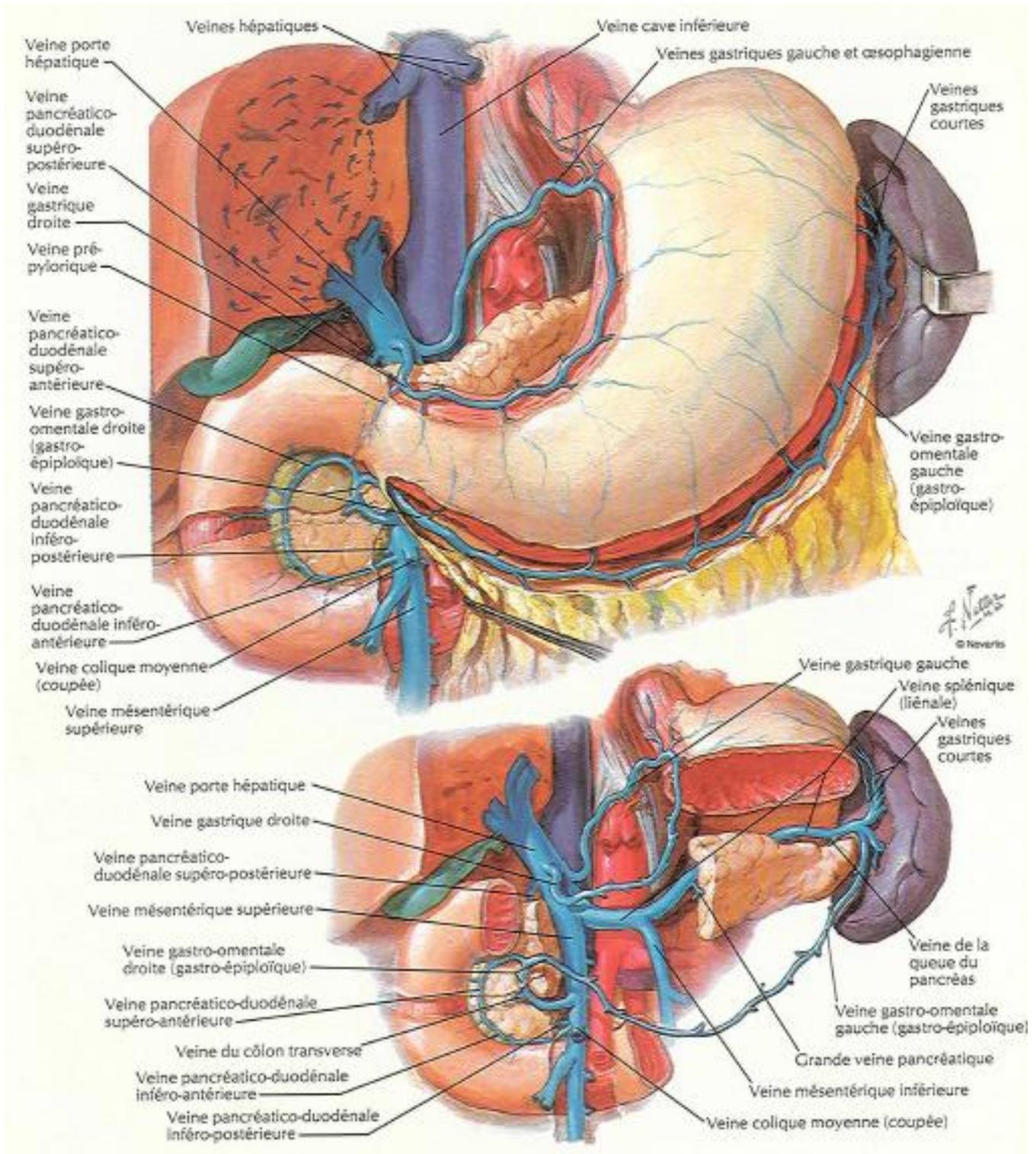


Figure 4 : Vascularisation veineuse de l'estomac

III RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

L'origine embryonnaire des cellules endocrines a longtemps été discutée. Durant de nombreuses décennies, la conception dominante prétendait que les cellules du système endocrinien diffus dérivait de précurseurs issus de la crête neurale qui migraient vers leur localisation définitive. Les cellules endocrines des tissus périphériques étaient alors regroupées dans un système commun, appelé APUD.

Cette ancienne conception est désormais abandonnée et l'essor de l'embryologie et de la biologie développementale a permis de préciser l'origine embryonnaire des cellules endocrines. En réalité, même si certaines cellules endocrines dérivent effectivement de la crête neurale (cellules de la médullo-surrénale ou cellules para-folliculaires de la thyroïde par exemple), la plupart se forment localement et proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales environnantes (20). Dans le pancréas, la même cellule souche est à l'origine des cellules acinaires, canaux, centro-acinaires et endocrines.

Dans le tube digestif, la situation est plus complexe (21). L'intestin embryonnaire est divisé en trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur) qui possèdent chacun un compartiment spécifique de précurseurs d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré (Tableau 1). Les cellules endocrines digestives dérivent d'un précurseur spécifique de chacun des trois segments, mais commun aux cellules endocrines et autres cellules exocrines de l'environnement (Figure 5). La différenciation endocrine à partir de précurseurs souches va impliquer différents facteurs selon l'organe considéré mais le schéma général reste identique et se fait en trois grandes étapes :

- l'émergence du précurseur commun à l'ensemble des cellules endocrines de l'organe en réponse à l'induction d'un facteur de transcription spécifique tel que la neurogénine 3 pour le tube digestif et le pancréas endocrine (22) (23);
- l'émergence des précurseurs des différentes lignées endocrines présentes au sein de l'organe, cette étape dépend de l'activation séquentielle de plusieurs facteurs de transcription ;
- la différenciation terminale des cellules endocrines en cellules spécialisées, étape elle-même contrôlée par différents facteurs spécifiques.

Tableau 1: Origine embryologique des organes du tractus digestif

Partie embryonnaire	Dérivés adultes
Intestin antérieur	Pharynx, partie basse du système respiratoire, œsophage, estomac, moitié proximale du duodénum, foie, pancréas, vésicule biliaire
Intestin moyen	Intestin grêle, moitié distale du duodénum, caecum, côlon ascendant, une grande partie du côlon transverse
Intestin postérieur	Partie gauche du côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde, rectum, urètre

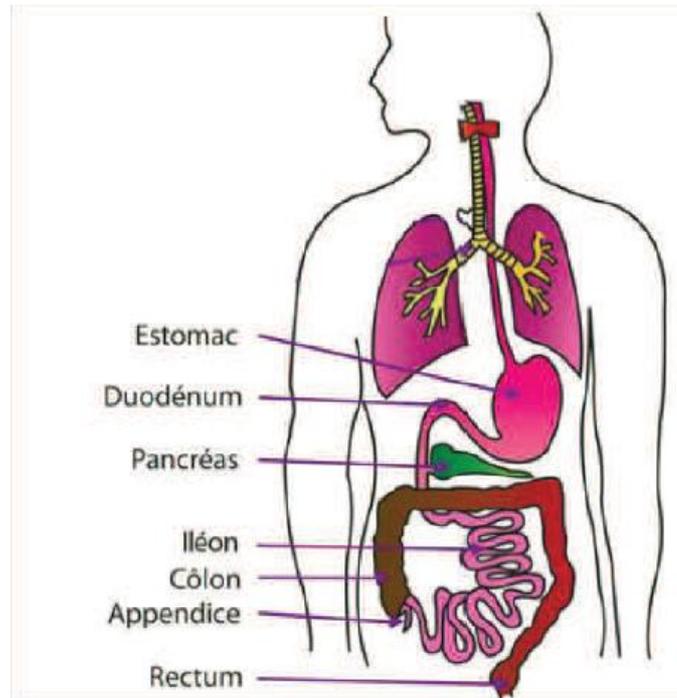


Figure 5: Localisation anatomique des organes de la sphère digestive abritant le système endocrinien diffus

IV RAPPEL HISTOLOGIQUE :

La paroi gastrique est composée de quatre couches, de la superficie vers la lumière gastrique : la séreuse, la musculuse, la sous-muqueuse, la muqueuse.

a Séreuse :

La tunique séreuse est formée par le péritoine viscéral qui adhère intimement à la couche musculaire sous-jacente au niveau des faces gastriques. Ce péritoine constitue les moyens d'attache de l'estomac.

b Musculeuse :

Elle est composée de trois couches de fibres musculaires lisses :

- La couche externe : formée par des fibres longitudinales.
- La couche moyenne : formée de fibres circulaires, au niveau du pylore, ces fibres s'épaississent et constituent le sphincter pylorique.
- La couche interne : formée de fibres obliques et plexiformes.

c Sous muqueuse :

C'est une couche de tissu conjonctif qui comprend de gros vaisseaux sanguins, des glandes lymphatiques, des cellules nerveuses et des fibres, ainsi que des glandes qui sécrètent des hormones digestives.

d Muqueuse :

Séparée de la sous-muqueuse par la couche des fibres musculaires lisses de la muscularis mucosae. Cette muqueuse est formée par un épithélium cylindrique unistratifié. Il repose sur le chorion vasculaire de la lamina propria. En surface, l'épithélium dessine des cryptes. A la base des cryptes, l'épithélium s'invagine profondément dans la lamina propria pour former des glandes débouchant dans le fond des cryptes par une zone rétrécie, le collet, qui correspond à la zone de

régénération et de prolifération mitotique à partir de laquelle s'effectue la totalité du renouvellement des cellules épithéliales.

La description histologique de la muqueuse de l'estomac permet d'affirmer qu'il existe 4 types de cellules épithéliales :

- Les cellules mucipares de recouvrement des cryptes présentes sur toute la surface de l'estomac.
- les cellules principales peptiques et les cellules pariétales (ou bordantes), spécifiques de la muqueuse fundique.
- les cellules endocrines : majoritairement présentes dans les glandes antropyloriques, mais également dans le fundus et au niveau de l'intestin.

Le tableau suivant montre les différents types de cellules neuroendocrines gastriques ainsi que les hormones qu'elles produisent :

Tableau 2 : Les cellules neuroendocrines de la muqueuse gastrique

Type de cellule	Hormone produite	Localisation
ECL	Histamine	Corps, Fundus
G	Gastrine	Antre
D	Somatostatine	Corps, Fundus, Antre
P/D	Ghréline	Corps, Fundus, Antre
EC	5 HT	Corps, Fundus, Antre, Cardia
A*	Glucagon	Corps, Fundus
X (A-like)	Endothéline	Corps, Fundus
E	Microseminoprotéine, Gastrine	Antre
P-like	Leptine	Corps, Fundus

ECL : enterochromaffin-like, EC :enterochromaffin

*seulement durant la vie embryonnaire et à la naissance

V RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

La notion de cellule neuroendocrine ou neuroendocrinocyte, englobe de nombreuses cellules possédant des caractéristiques communes avec les neurones.

Trois modes d'organisation anatomique caractérisent les cellules neuroendocrines :

- Certaines constituent des organes autonomes, ou glandes endocrines, tels que l'hypophyse, la thyroïde ou le thymus ;
- D'autres sont associées aux organes sexuels ;
- Enfin, d'autres sont associées à d'autres types cellulaires formant le système endocrinien diffus.

C'est à cette dernière catégorie qu'appartiennent les cellules endocrines du tractus digestif et celles annexées aux muqueuses respiratoires et au revêtement de nombreux canaux excréteurs des glandes endocrines.

Le système endocrine diffus associé au tractus digestif peut d'ailleurs être considéré comme la plus grande glande endocrine de l'organisme, tant en termes de densité cellulaire qu'en variétés d'hormones synthétisées et sécrétées.

Tous les neuroendocrinocytes présentent les caractéristiques générales suivantes :

- Production et sécrétion régulée de monoamines et/ou de peptides aussi fabriqués dans le système nerveux où ils servent de neurotransmetteurs ou de neuromodulateurs ;
- Expression de certaines protéines (chromogranine A, Synaptophysine, Enolase Neuronale Spécifique (NSE)) présentes également dans les neurones. Ces critères permettent aussi de rattacher au système neuroendocrinien plusieurs organes endocriniens.

La propriété intrinsèque d'une cellule neuroendocrine est d'assurer la synthèse et la sécrétion d'une ou plusieurs hormones. Une hormone est un médiateur chimique qui possède des propriétés fondamentales : elle agit de manière sélective sur des cellules cibles spécifiques, son effet est médié par la fixation de l'hormone sur un ou plusieurs récepteurs spécifiques exprimés par les cellules cibles et cette fixation engendre la stimulation du récepteur qui va modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétrocontrôle négatif sur la production de l'hormone.

Les hormones sont classiquement sécrétées par les cellules endocrines dans le tissu conjonctif, avant de rejoindre éventuellement le réseau vasculaire. Trois voies d'action des hormones sont alors envisageables :

- La voie endocrine qui correspond au passage de l'hormone dans la circulation sanguine et à sa diffusion dans l'ensemble de l'organisme, opérant ainsi une action sur des cibles cellulaires situées à distance,
- La voie paracrine qui correspond à la diffusion locale de l'hormone, permettant ainsi une action sur des cibles cellulaires à courte distance,
- La voie autocrine qui correspond au cas où, la cellule productrice de l'hormone et la cellule cible, sont une seule et même cellule.

Les hormones utilisent majoritairement la voie d'action endocrine et sont capables de réguler leur synthèse et sécrétion par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Ce rétrocontrôle est la conséquence de l'action biologique de l'hormone sur la cellule cible et est l'une caractéristique spécifique de ce type particulier de protéine.

Les hormones sont classées chimiquement en trois catégories :

- Les hormones stéroïdes, de nature lipidique, dont font partie les œstrogènes et la testostérone,
- Les hormones monoaminées, de nature protidique, et de solubilité variable telles que l'adrénaline ou les hormones stéroïdiennes,

- Les hormones peptidiques de nature protidique, solubles dans le plasma et sécrétées par les cellules endocrines.

Si l'on prend l'exemple du tube digestif, il est recensé, à ce jour, au moins 13 types différents de cellules endocrines sécrétant différentes hormones comme la sérotonine, la somatostatine ou encore la gastrine.

Ces médiateurs sont stockés dans des vésicules ou grains de sécrétion et leur sécrétion est régulée par des récepteurs couplés aux protéines G, des canaux ioniques ou encore des récepteurs à activité tyrosine-kinase. En réponse à des stimuli extracellulaires, les médiateurs contenus dans les grains de sécrétion seront libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose. Ces grains de sécrétion assurent aussi la fonction de maturation des hormones qu'ils contiennent. En effet, ils participent à l'activation de la pro-hormone en hormone active via un équipement enzymatique riche (24). D'autres protéines composant la matrice des grains de sécrétion, comme la chromogranine A (CgA), sont indispensables aux mécanismes de fusion des grains de sécrétion avec la membrane cellulaire (25). La CgA est donc libérée avec l'hormone dans le milieu extracellulaire est considérée comme un marqueur endocrine qui pourra être dosé dans le sérum humain (26). D'autres protéines, telle que la synaptophysine (glycoprotéine membranaire des vésicules de sécrétion), sont des marqueurs dits « neuroendocrines » car communs aux cellules endocrines et nerveuses. Cette expression de marqueurs communs justifie d'ailleurs le terme de « tumeur neuroendocrine » et ces propriétés communes entre système endocrine et système nerveux sont largement développées et mises à profit de la compréhension des TNE.

VI PATHOGENIE :

Pour bien assimiler la pathogénie des TNE gastriques (Figure 6), il faut tout d'abord considérer qu'il existe 4 types de tumeurs dont la pathogénie diffère d'un type à l'autre :

A Pathogénie des TNE gastriques de type I :

Ces tumeurs sont dues à la stimulation excessive et prolongée des cellules ECL par une hypergastrinémie secondaire. Les cellules ECL, caractéristiques de la muqueuse fundique, sécrètent de l'histamine, qui stimule la sécrétion acide gastrique, via les récepteurs H2 des cellules pariétales. Les cellules ECL sont elles-mêmes placées sous le contrôle de la gastrine, sécrétée au niveau de l'antrum gastrique (et accessoirement le duodénum) par une autre population de cellules endocrines, les cellules G: la gastrine stimule la sécrétion de l'histamine par les cellules ECL.

A l'état normal, il existe une boucle de rétrocontrôle entre les cellules à gastrine et les cellules ECL. La sécrétion acide gastrique régule la sécrétion de gastrine et donc, indirectement, celle de l'histamine: l'augmentation de la sécrétion acide gastrique inhibe la sécrétion de gastrine et, inversement, une diminution de la sécrétion acide gastrique entraîne une stimulation de la sécrétion de gastrine. En cas de gastrite chronique atrophique, la réduction du nombre de cellules pariétales entraîne une stimulation supra physiologique des cellules à gastrine et une hypergastrinémie chronique. Or, en plus de sa capacité à stimuler directement la sécrétion d'histamine par les cellules ECL, la gastrine peut aussi exercer un effet trophique sur ces mêmes cellules. Cet effet ne devient cliniquement significatif qu'en cas d'hypergastrinémie chronique prolongée. Il se traduit par une hyperplasie réactionnelle des cellules ECL qui, à son tour, favorise d'une part l'émergence de clones néoplasiques et d'autre part

le développement progressif de tumeurs authentiques : ce processus séquentiel de tumorigenèse endocrine est particulièrement bien décrit grâce à la combinaison d'études cliniques et expérimentales (27) (28) (Figure7).

B Pathogénie des TNE gastriques de type II

Les tumeurs ECL de type II sont beaucoup plus rares que les tumeurs ECL de type I : elles représentent environ 5% des TNE gastriques. Leur pathogénie est identique : seul le mécanisme de l'hypergastrinémie diffère. Il s'agit ici d'une hypergastrinémie primitive, le plus souvent d'origine tumorale, due au développement d'un gastrinome duodénal ou pancréatique, qui peut lui-même être sporadique ou faire partie d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1). 20 à 30% des patients atteints du syndrome NEM-1 présentent un risque de développer une TNE gastrique, contre moins de 1% en cas de gastrinome sporadique. Dans ce contexte, la survenue de TNE gastriques s'inscrit donc comme un des éléments d'un syndrome de Zollinger-Ellison.

C Pathogénie des TNE gastrique type III et les carcinomes

neuroendocrines peu différenciés type IV :

Les tumeurs ECL de type III, dites sporadiques, et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés surviennent sans contexte particulier. Aucun élément pathogénique pouvant expliquer la survenue de ces tumeurs n'a pas pu être élucidé jusqu'à présent.

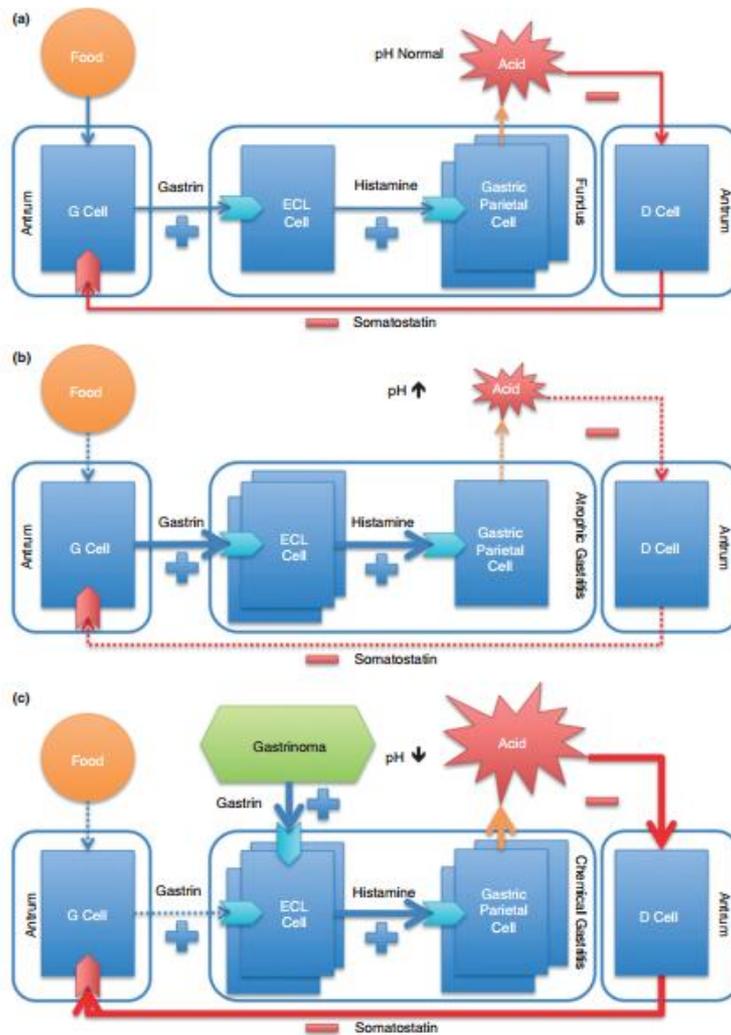


Figure 6 : Le rôle de la gastrine dans l’homéostasie gastrique (a), dans la gastrite chronique atrophique (b) et dans le syndrome de Zollinger Ellison (c).

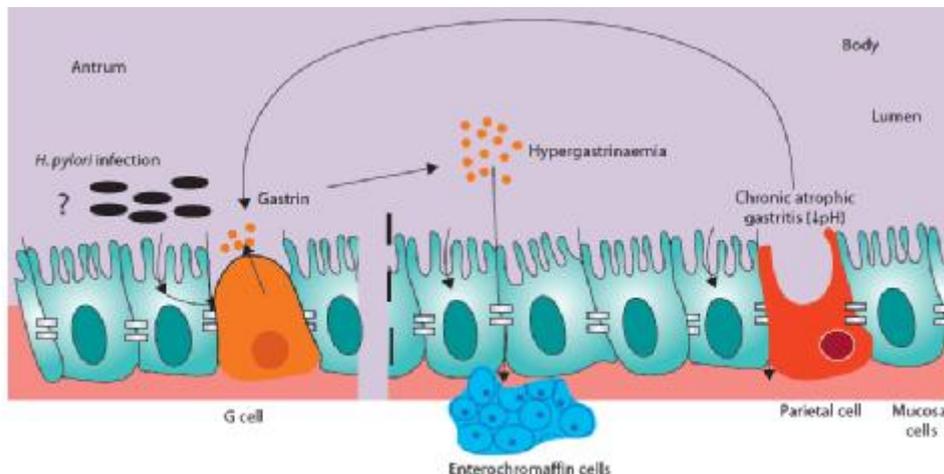


Figure 7 : Pathogénie des TNE gastriques type I

VII ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Les TNE digestives sont hétérogènes ; leurs caractéristiques varient notamment en fonction de leur site initial de développement dans le système digestif. Les localisations les plus fréquentes sont l'intestin grêle, l'appendice, le côlon et le rectum, qui constituent 20 à 30 % des TNE (29). Les localisations pancréatiques et gastriques sont plus rares. Généralement, le diagnostic anatomopathologique de TNE est aisé pour les tumeurs bien différenciées, qui représentent plus de 95 % de l'ensemble des TNE. Ce n'est cependant pas toujours le cas pour les formes peu différenciées ou intermédiaires appelées « bien différenciées agressives ou moyennement différenciées ».

Définir l'histopronostic des TNE est essentiel, et les classifications OMS et TNM permettent d'aider à mieux apprécier l'agressivité tumorale. Un point essentiel est la notion de prolifération cellulaire (compte des mitoses et expression du Ki-67) qui constitue un élément pronostic important.

L'identification de la nature neuroendocrine de la lésion ainsi que la détermination de sa classification, de son grade, et de son stade, sont des étapes identiques dans le diagnostic anatomopathologique de toute TNE digestive.

La particularité des TNE gastriques réside dans l'étude anatomopathologique de la muqueuse péritumorale pour l'éventuelle distinction entre les lésions hyperplasiques et les lésions déjà néoplasiques.

A Examen anatomopathologique des TNE :

Le diagnostic des TNE repose sur un faisceau d'arguments macroscopiques, histologiques, histochimiques et immunohistochimiques. (Tableau 3)

Tableau 3 : Minimum requis à rapporter dans le compte rendu opératoire d'un examen anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine

Evaluation macroscopique
<ul style="list-style-type: none"> -Description de la tumeur (localisation, taille et nombre) -Description des composantes solides et/ou kystiques -Description de la composante nécrotique éventuelle -Description le cas échéant de l'invasion (en profondeur ou l'extension) et des métastases
Evaluation microscopique
<ul style="list-style-type: none"> -Description de l'aspect morphologique en coloration standard Hematoxiline Eosine Safran (HES) -Présence ou absence d'invasion vasculaire/lymphatique, d'infiltration périnerveuse, de nécrose, de fibrose et d'invasion des organes/structures adjacents -Index mitotique
Immuno-histochimie (IHC)
<ul style="list-style-type: none"> -Description du marquage par un anticorps endocrine (chromogranine) et un anticorps neuroendocrine (synatophysine) et de l'index de prolifération selon l'expression du Ki-67 (MIB-1) <p>(Actuellement, le marquage avec les autres peptides et du récepteur à la somatostatine n'est pas de pratique systématique)</p>

1 Macroscopie :

L'évaluation macroscopique de la tumeur permet de préciser sa localisation, sa taille, son caractère unique ou multiple, son aspect, la présence de nécrose éventuelle, son degré d'invasion ou d'extension et la présence de métastases associées. (Figure 8)



Figure 8 : Aspect macroscopique d'une tumeur neuroendocrine type III peu différenciée réséquée chirurgicalement : lésion dure de coloration blanchâtre envahissant la musculature

2 Histologie :

Au faible grossissement, les TNE ont une architecture le plus souvent lobulaire ou trabéculaire ; le stroma est d'abondance variable, mais toujours très vascularisé. Au fort grossissement, les cellules tumorales sont monomorphes ; leur taille est le plus souvent moyenne ; leur noyau à chromatine fine et en position centrale ; leur cytoplasme est abondant et à limites nettes (30) (31). (Figure 9)

Devant ces aspects caractéristiques, le diagnostic de tumeur endocrine peut être établi. Il est néanmoins souhaitable de le confirmer par des techniques supplémentaires, histochimiques ou immunohistochimiques. Ces techniques deviennent essentielles dans les formes atypiques ou peu différenciées.

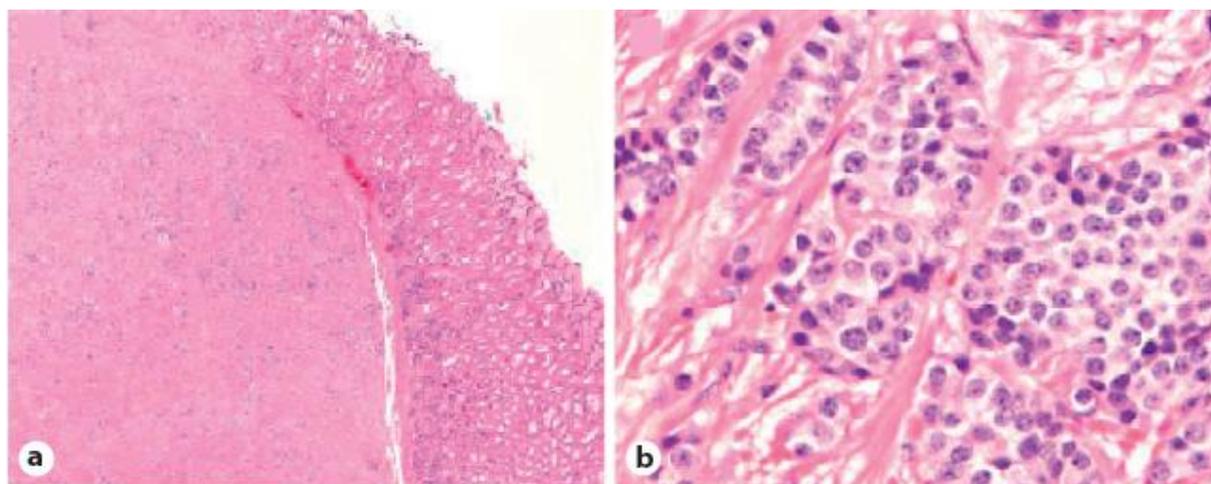


Figure 9 : Aspect histologique des tumeurs neuroendocrines gastriques. (a) : Grossissement * 10, Tumeur est composée de cellules en nid d'abeille dans un stroma de collagène sous la muqueuse gastrique. (b) : Grossissement * 40. Tumeur bien différenciée faite de cellules polygonales avec un cytoplasme pâle et abondant, les noyaux sont ronds /ovales de taille régulière avec une chromatine granulaire.

3 Colorations histochimiques :

Elles sont fondées sur les capacités des cellules endocrines à réduire les sels d'argent. La coloration de Grimélius (Figure 10) permet la mise en évidence de l'argyrophilie, c'est-à-dire la capacité des cellules endocrines à réduire les sels d'argent en présence d'un réducteur extérieur ; elle est positive dans la plupart des cellules endocrines, normales et tumorales.

La coloration de Fontana-Masson permet d'identifier les cellules argentaffines, c'est-à-dire capables de réduire les sels d'argent sans apport de réducteur extérieur ; elle n'est positive que dans certaines lignées de cellules endocrines, normales ou tumorales, notamment celles sécrétant de la sérotonine (comme les cellules entérochromaffines) ou de l'histamine (comme les cellules dites entérochromaffin-like) (30). Ces techniques sont moins utilisées depuis l'avènement de l'immunohistochimie (IHC).

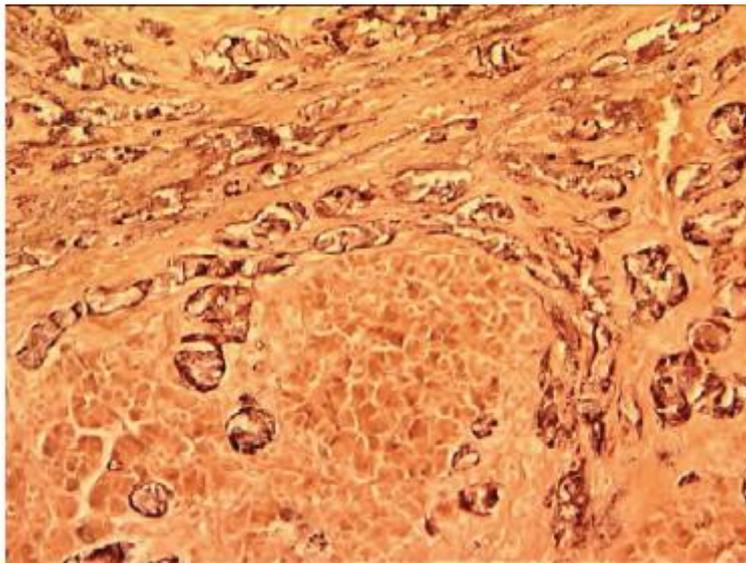


Figure 10 : Tumeur neuroendocrine gastrique fixant le Grimélius

4 Etude immunohistochimique :

Les tumeurs endocrines du tractus gastro-intestinal constituent un groupe hétérogène de lésions néoplasiques, différentes par leurs propriétés sécrétoires. On distingue deux principaux groupes de marqueurs de différenciation des cellules endocrines tumorales ; les marqueurs endocrines proprement dits et les marqueurs neuroendocrines, communs aux cellules nerveuses et aux cellules endocrines. (Figure 13)

a Marqueurs endocrines :

La chromogranine A est ubiquitaire dans l'organisme alors que la chromogranine B n'est détectée que dans quelques populations de cellules endocrines (hypophyse, rectum et médullosurrénale). Les chromogranines sont concentrées dans la matrice des grains de sécrétion et sont libérées dans le milieu extérieur en même temps que les hormones qu'elles accompagnent. Elles sont alors dosables dans le sérum et sont de plus en plus souvent utilisées pour le diagnostic et le suivi de

l'évolution des tumeurs endocrines. Il existe des faux négatifs au marquage avec l'anticorps anti-chromogranine A, liés à la faible sensibilité de l'anticorps ou à l'absence de grains de sécrétion dans la cellule. Les cellules endocrines indifférenciées n'expriment habituellement pas la chromogranine (30) (Figure11).

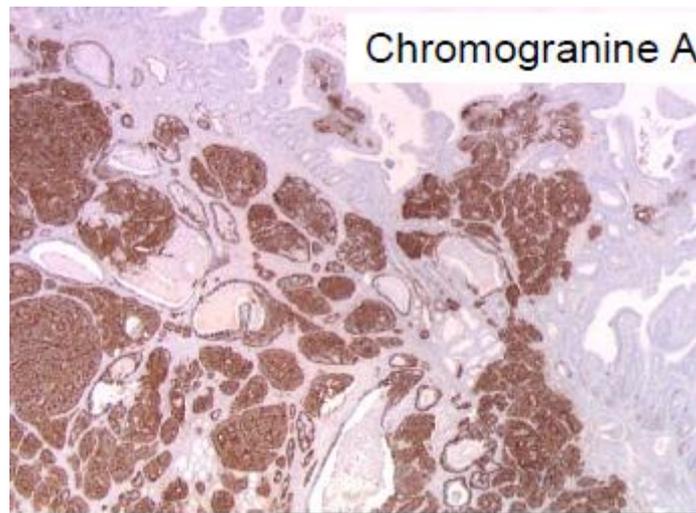


Figure 11: Tumeur neuroendocrine gastrique marquant la chromogranine A

b Marqueurs neuroendocrines :

▼ Marqueurs cytosoliques :

Le plus anciennement connu est l'énolase neurone spécifique [NSE]. Le dimère de l'énolase (enzyme glycolytique) est le plus ancien des marqueurs neuroendocrines. Son principal avantage est l'absence de corrélation entre la positivité d'une cellule donnée et son contenu en granules neurosécrétoires. L'inconvénient de ce marqueur est son manque de spécificité. En effet, de nombreuses cellules, y compris les cellules tumorales non endocrines, peuvent être marquées par un anticorps anti-NSE. Il ne s'agit pourtant pas d'un manque de spécificité de la NSE, dans la mesure où elle reste présente dans de nombreuses cellules, non pour autant porteuses du phénotype neuroendocrine.

Les autres marqueurs cytosoliques ne sont pas utilisés en pratique courante : on peut citer la PGP 9,5 (Protein Gene Product 9,5) qui est une protéase cytoplasmique dont la fonction est inconnue. Elle est le plus souvent co-utilisée avec la NSE ; elle n'est pas non plus très spécifique. On peut également mentionner la protéine 7B2, dont le rôle physiologique reste encore mal connu (32; 4).

▼ Marqueurs associées aux petites vésicules :

La synaptophysine est une glycoprotéine membranaire présente dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules claires des cellules neuroendocrines normales et néoplasiques. Son expression est indépendante de celle des autres marqueurs neuroendocrines. Elle ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en grains de sécrétion. (Figure 12)

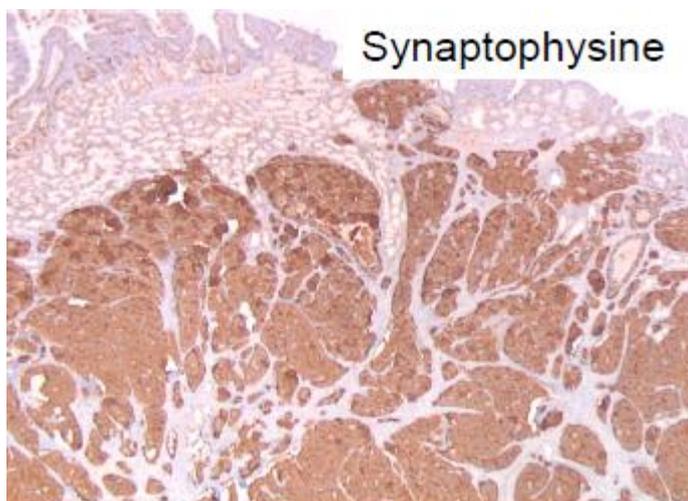


Figure 12 : Tumeur neuroendocrine gastrique marquant la synaptophysine

▼ Filaments intermédiaires :

Les neurones et les cellules chromaffines contiennent des neurofilaments. Toutes les autres cellules neuroendocrines normales contiennent des cytokératines. Certaines TNE du poumon, du tractus gastro-intestinal, du pancréas endocrine, de la thyroïde, de la peau peuvent contenir des neurofilaments, co-exprimés avec des

cytokératines. Le plus souvent, les cytokératines exprimées par les TNE sont de faible poids moléculaire (33).

▼ Protéines membranaires :

La N-CAM (Neural-Cell Adhesion Molecule) (reconnue par les anticorps anti-CD56), molécule d'adhérence présente au niveau de la plupart des cellules neuroendocrines normales, est exprimée par de nombreuses autres tumeurs (sarcomes, adénocarcinomes, tumeurs du système nerveux central), et est donc par conséquent peu spécifique. (32)

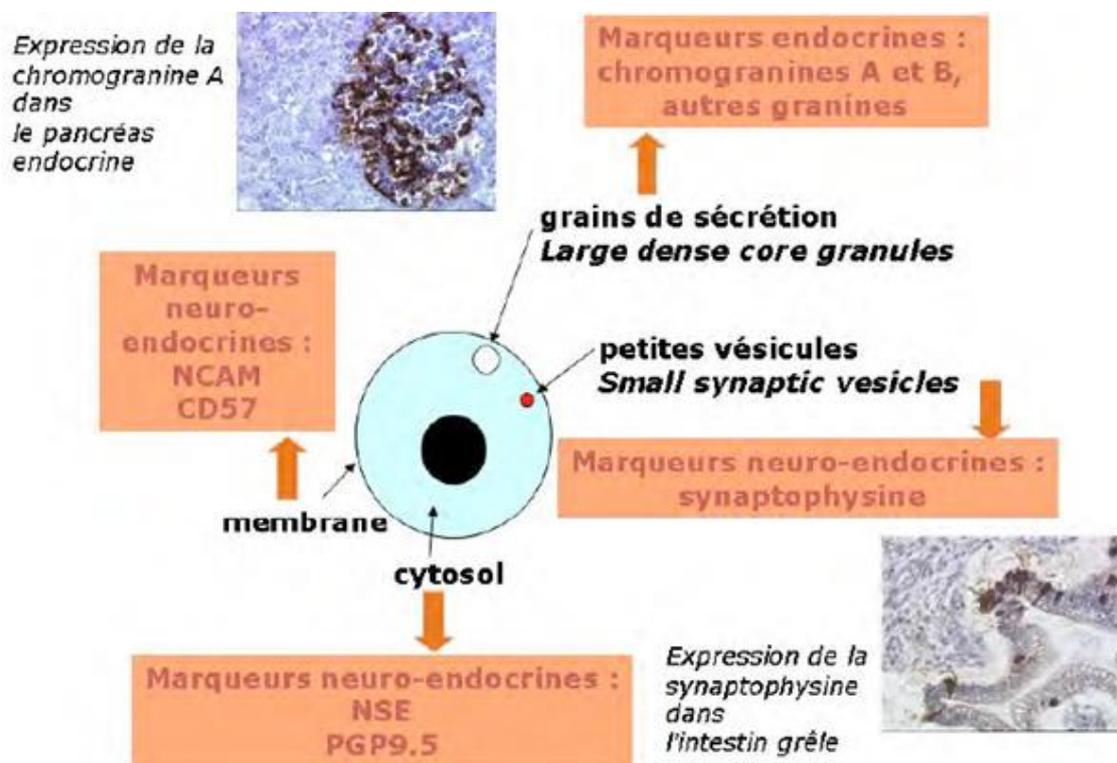


Figure 13 : Immunophénotypage des cellules endocrines sécrétant les peptides

5 Hybridation in Situ :

Elle a des indications très limitées en pratique courante pour le diagnostic des TNE. Dans un très petit nombre de cas de TNE peu différenciées, dont les cellules sont pauvres en grains de sécrétion et où l'IHC est négative, l'hybridation in situ peut

permettre de confirmer le diagnostic en mettant en évidence l'ARN messager de la chromogranine ou de caractériser le produit de sécrétion de la TNE (34) (35).

6 Facteur pronostique Ki-67 :

L'évaluation de l'activité proliférative des cellules tumorales avec le Ki-67/MIB1 est largement utilisée pour distinguer les tumeurs endocrines de comportement bénin et celles présentant un risque d'évolution maligne. L'évaluation de l'index Ki-67 a un intérêt pronostique dans les tumeurs endocrines gastriques. Il a été montré que l'index de prolifération Ki-67 est inversement corrélé avec la survie. Un marquage au-delà de 2 % des cellules est considéré comme indicateur d'agressivité (36) (37) (Figure14).

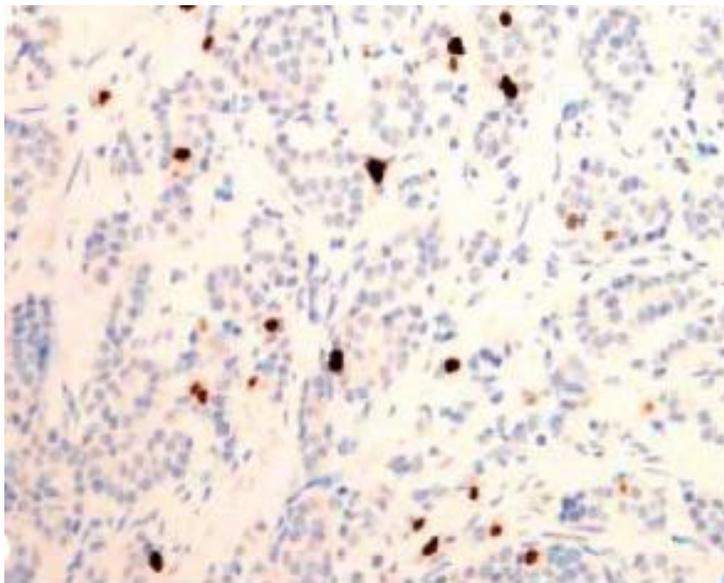


Figure 14 : Ki67/MIB1 montrant une activité proliférative < 1 %

En pratique, les cellules neuroendocrines normales ou hyperplasiques sont mises en évidence grâce à des anticorps antichromogranines ; l'identification d'une TNE impose l'utilisation de plusieurs marqueurs généraux : des anticorps antichromogranines A et B doivent être employés; ils sont de préférence associés à un anticorps antisynaptophysine. On y ajoute un anticorps anti-N-CAM (CD 56) dont la spécificité est médiocre, mais dont la grande sensibilité permet le diagnostic immunohistochimique de la majorité des TNE peu différenciées. Ces trois catégories d'anticorps sont utilisables sur des coupes fixées avec divers fixateurs, incluses dans la paraffine, après traitement par la chaleur. Les autres marqueurs généraux cités ci-dessus ont une place plus réduite dans le diagnostic des TNE en raison de leur relatif manque de sensibilité et/ou de spécificité.

B Classification anatomopathologique :

1 Classification en fonction des critères embryologiques :

Il est maintenant bien établi que la plupart des cellules du système endocrinien diffus ne dérivent pas de précurseurs issus de la crête neurale mais se forment sur place à partir de la même cellule souche que les autres types de cellules épithéliales qui les entourent. Dans le pancréas, les cellules centro-acinaires et les cellules endocrines dérivent d'une même cellule souche. Dans le tube digestif, l'intestin embryonnaire comporte trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur). Chaque segment est doté d'un compartiment spécifique de cellules souches d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales correspondantes.

Trois groupes principaux sont ainsi reconnus ; leur dénomination est calquée sur la segmentation de l'intestin embryonnaire.

Une classification des TNE digestives en fonction de leur origine embryologique a été proposée par Williams et Sandler (38). Elle est peu utilisée en pratique et permet de distinguer trois groupes : (Figure 15)

- § Tumeurs développées à partir de l'intestin antérieur (*foregut*) : TNE oesophagiennes, TNE gastriques, TNE duodénales et jéjunales hautes, TNE pancréatiques, TNE de l'appareil respiratoire et TNE thymiques ;
- § Tumeurs développées à partir de l'intestin moyen (*midgut*) : TNE jéjunales basses et iléales, TNE cæcales et TNE appendiculaires ;
- § Tumeurs développées à partir de l'intestin postérieur (*hindgut*) : TNE coliques et rectales.

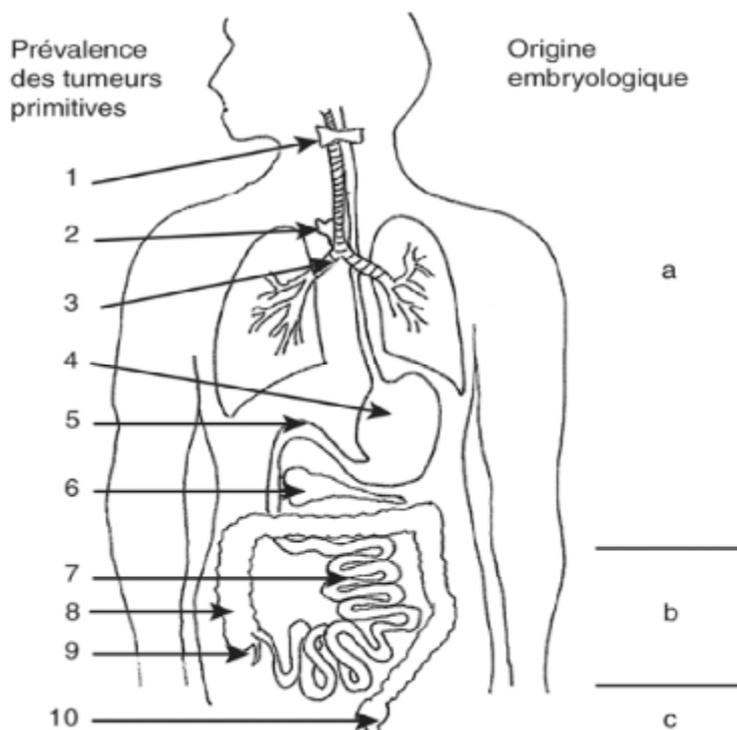


Figure 15: Principales tumeurs primitives et leur prévalence selon l'origine embryologique.

a. Tube digestif antérieur ; b. tube digestif moyen ; c. tube digestif postérieur. 1.

Larynx : inférieure à 2-4 % ; 2. thymus : 1-7 % ; 3. bronches : 19-24 % ; 4. estomac : 4-11 % ; 5. duodénum : 2-8 % ; 6. pancréas : 1-5 % ; 7. iléon : 11-25 % ; 8. côlon : 3-8 % ; 9. appendice : 7 % ; 10. rectum : 5-14 %

2 Classification en fonction des critères morphologiques :

La classification d'une TNE gastrique repose sur les mêmes règles que celles utilisées pour toutes les autres tumeurs digestives. Il faut déterminer :

a Classification OMS :

La version la plus récente (2010) de la classification OMS prévoit quatre catégories principales (39), qui ne correspondent que partiellement aux catégories de la classification précédente (2000) (40). Le tableau suivant (Tableau 4) compare ces deux classifications ;

Tableau 4 : Classification OMS 2010 des TNE gastriques et comparaison avec la classification précédente

OMS 2010	OMS 2000
-Tumeur neuroendocrine G1 avec morphologie bien différenciée, index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 %	-Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin. -Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2%. -Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique < 2 et à index Ki67 ≤ 2%.
-Tumeur neuroendocrine G2 avec morphologie bien différenciée, index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2 %	-Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2%. -Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2%
-Carcinome neuroendocrine à petites cellules	-Carcinome peu différencié à petites cellules
-Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	<i>Pas de catégorie correspondante</i>
-Carcinome adéno-neuroendocrine	-Tumeur mixte

b Grade :

Celui-ci dépend de l'index mitotique et de l'index de prolifération, déterminé à l'aide de l'anticorps Ki-67, selon le schéma proposé initialement par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (41) et validé par l'UICC et l'OMS. (Tableau 5)

Tableau 5 : Détermination du grade d'une TNE gastrique

Grade	Index mitotique*	Index Ki67**
G1	< 2	≤ 2 %
G2	2-20	3-20 %
G3	> 20	> 20 %

* Déterminé par le comptage du nombre de mitoses dans 40 champs à fort grossissement (équivalent d'une surface de 0,2 mm²) et exprimé par le nombre de mitoses dans les 10 champs avec la valeur la plus élevée.

** Déterminé par le comptage du nombre de cellules tumorales positives, dans un échantillon de 500 à 2 000 cellules, choisi dans les zones de la tumeur présentant la densité la plus élevée de cellules marquées, et exprimé comme un pourcentage.

- les TNE bien différenciées de bas grade (G1) : index mitotique inférieur à 2 mitoses/10 champs à fort grossissement et index de prolifération (Ki-67) inférieur à 3 % ;
- les TNE bien différenciées de grade intermédiaire (G2) : index mitotique entre 2 et 20 mitoses/10 champs à fort grossissement et/ou index de prolifération (Ki-67) entre 3 et 20 % ;
- les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (G3) : index mitotique supérieur à 20 mitoses/10 champs à fort grossissement et/ou index de prolifération (Ki-67) supérieur à 20 %. Ce groupe contient deux sous-groupes : les carcinomes neuroendocrines peu différenciés à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes cellules. Les

carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont rares (< 10 %) comparées aux TNE bien différenciées qui représentent plus de 90 % des TNE.

Bien que cette classification soit récente et bien corrélée avec le pronostic, elle a de nombreux inconvénients :

- Pour compter les mitoses, il est recommandé d'identifier 40 à 50 champs à fort grossissement pour obtenir une moyenne représentative (difficile en pratique courante). De plus, il peut exister des fluctuations d'échantillonnage au sein de la tumeur. Enfin, sur un petit échantillon comme une biopsie endoscopique, il n'y a pas toujours suffisamment de cellules. C'est dans ces cas que l'évaluation de l'index de prolifération est la plus intéressante ;
- Il existe un problème de seuil : le nombre de mitoses est bien corrélé avec le pronostic mais le seuil est mal défini, surtout entre les TNE G1 et les TNE G2. Il en est de même pour l'évaluation de l'index de prolifération (Ki-67) ;
- Pour évaluer l'index de prolifération (Ki-67), les recommandations conseillent de compter 2000 cellules avant de donner un pourcentage (difficile en pratique courante). Une méthode de comptage automatisé pourrait faciliter ce travail à l'avenir.
- les TNE bien différenciées avec un index mitotique supérieur à 20 mitoses/10 champs à fort grossissement et/ou un index de prolifération (Ki-67) supérieur à 20 % seront classées G3 malgré leur bonne différenciation.

Cette classification renferme aussi plusieurs pièges qu'il faut éviter :

- Certaines TNE sont hétérogènes et il faut utiliser le site où le grade cellulaire est le plus élevé ;
- En cas de discordance entre le grade mesuré par l'index mitotique et celui évalué par l'index de prolifération, on choisit le grade le plus élevé pour classer la tumeur ;
- Le caractère fonctionnel s'ajoute au grade de la tumeur tout en se rappelant que l'on attribue le caractère fonctionnel seulement en fonction de la clinique.

c Classification TNM :

Les propositions de la classification TNM s'inspirent des concepts généraux du système TNM (42). La distinction entre les stades T est déterminée par le degré d'invasion locale et/ou par la taille de la tumeur, conformément aux principes de la classification OMS, désormais cliniquement validée.

Le schéma proposé par l'UICC dans la 7e édition de sa classification TNM (2009) (43) (Tableau 6) est globalement similaire dans cette localisation anatomique aux propositions antérieures de l'ENETS (2006) (41) .

Tableau 6: Classification TNM des tumeurs neuroendocrines gastriques (UICC, 7e édition, 2009)

T- Tumeur primaire
TX, tumeur non évaluable
T0, pas de signe de tumeur primitive
Tis, tumeur in situ/dysplasie (< 0,5 mm)
T1, tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm
T2, tumeur envahissant la musculature ou > 1 cm
T3, tumeur envahissant la sous-séreuse
T4, tumeur envahissant la séreuse ou des structures adjacentes
Pour tous les T, ajouter (m) pour les tumeurs multiples
N- Ganglions lymphatiques régionaux
N0, absence de métastase ganglionnaire régionale
N1, métastase ganglionnaire régionale
M- Métastase à distance
M0, absence de métastase à distance
M1, métastase à distance

C Examen anatomopathologique de la muqueuse péritumorale :

Des biopsies en muqueuse fundique endoscopiquement normales sont indispensables pour confirmer l'existence d'une gastrite chronique atrophique, habituellement avec métaplasie intestinale. Elles permettent également de démontrer la présence d'une hyperplasie des cellules ECL. Cette hyperplasie est de degré variable. Plusieurs stades successifs ont été identifiés : leurs critères diagnostiques sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 7) (28) (27).

Schématiquement, il faut distinguer les hyperplasies simples ou linéaires, définies par l'augmentation du nombre de cellules ECL, qui conservent cependant leur localisation topographique normale, à la partie profonde des glandes fundiques, et les hyperplasies nodulaires ou adénomatoïdes, dans lesquelles les cellules ECL forment des nodules isolés dans le chorion de la muqueuse, voire dans la musculaire muqueuse ou même, la sous-muqueuse (Figure 16 et 17).

Ces lésions sont d'autant plus visibles que les glandes normales sont atrophiques ou ont disparu. La présence de ces nodules « ectopiques » ne doit pas être interprétée comme un signe d'invasion locale ou comme des embolies vasculaires.

Tableau 7 : Critères de diagnostic des différents types d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique

Type d'hyperplasie	Critères	Distribution des cellules endocrines	Grade
<u>Simple</u>	Augmentation du nombre de cellules endocrines	Dispersées ou en amas de < 5 cellules	Léger à sévère
<u>Linéaire</u>	Au moins deux rangées linéaires de > 5 cellules/mm de muqueuse	Topographie intraglandulaire	Léger (< 10% des glandes) à sévère (> 50%)
<u>Micronodulaire</u>	Amas nodulaires de > 5 cellules	Topographie interglandulaire	Léger (1-2/mm) à sévère (> 5/mm)
<u>Adénomatoïde</u>	Juxtaposition de > 5 nodules adjacents		

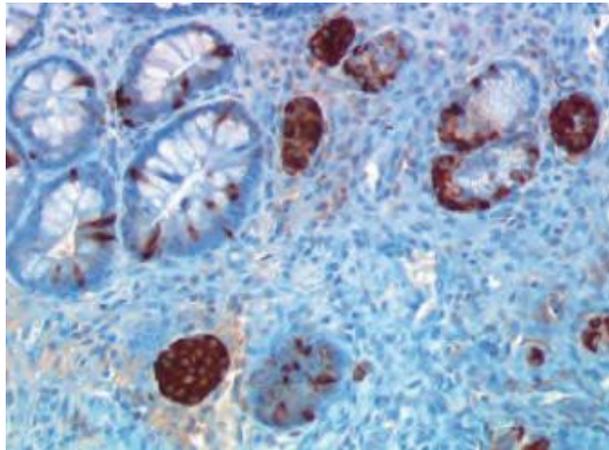


Figure 16 : Lésions d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique adjacente à une tumeur neuroendocrine type 1 : hyperplasie micronodulaire développée dans un contexte de gastrite chronique atrophique, bien mise en évidence par l'immunodétection de la chromogranine A .

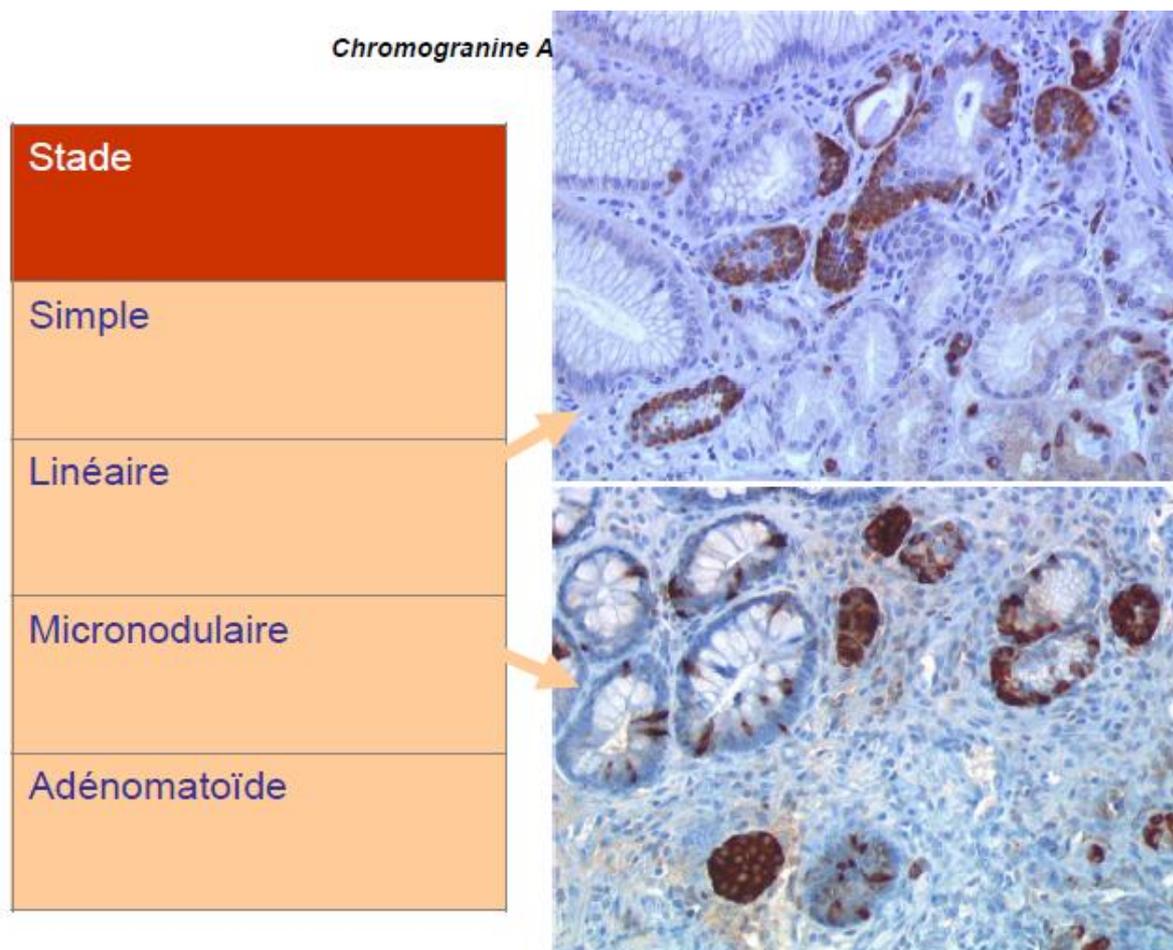


Figure 17 : Distinction entre les hyperplasies simples ou linéaires et les hyperplasies micronodulaires.

Dans les lésions neuroendocrines gastriques, le passage du stade hyperplasique au stade néoplasique est défini différemment (Figure 18), par l'apparition de lésions dites dysplasiques (le terme est peut être mal choisi, mais il est entériné par l'usage). Il s'agit de lésions nodulaires de moins de 500 µm de diamètre, formées par des cellules endocrines monomorphes à rapport nucléocytoplasmique élevé et caractérisées par l'existence d'un stroma propre qui est leur meilleur critère de diagnostic ; ces lésions ne sont pas visibles en endoscopie et ne sont donc découvertes que de manière fortuite sur une biopsie. (Figure 19)

Des biopsies faites au niveau de la muqueuse antrale montreraient l'existence constante d'une hyperplasie des cellules à gastrine de l'antra (cellules G) ; cet élément n'est cependant pas nécessaire au diagnostic. Les biopsies antrales restent cependant utiles pour dépister une éventuelle infection à *Helicobacter pylori* (HP), difficile à détecter en cas de métaplasie intestinale étendue en muqueuse fundique. Il est important de souligner que des lésions d'hyperplasie endocrine peuvent aussi s'observer chez des patients prenant des IPP au long cours, en raison de l'hypergastrinémie induite par l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Toutefois, il n'a pas été décrit de cas dont l'évolution mènerait à l'apparition de lésions dysplasiques et encore moins au développement d'authentiques tumeurs (en dehors de cas exceptionnels, chez des patients atteints d'un syndrome génétique de prédisposition de type NEM-1).

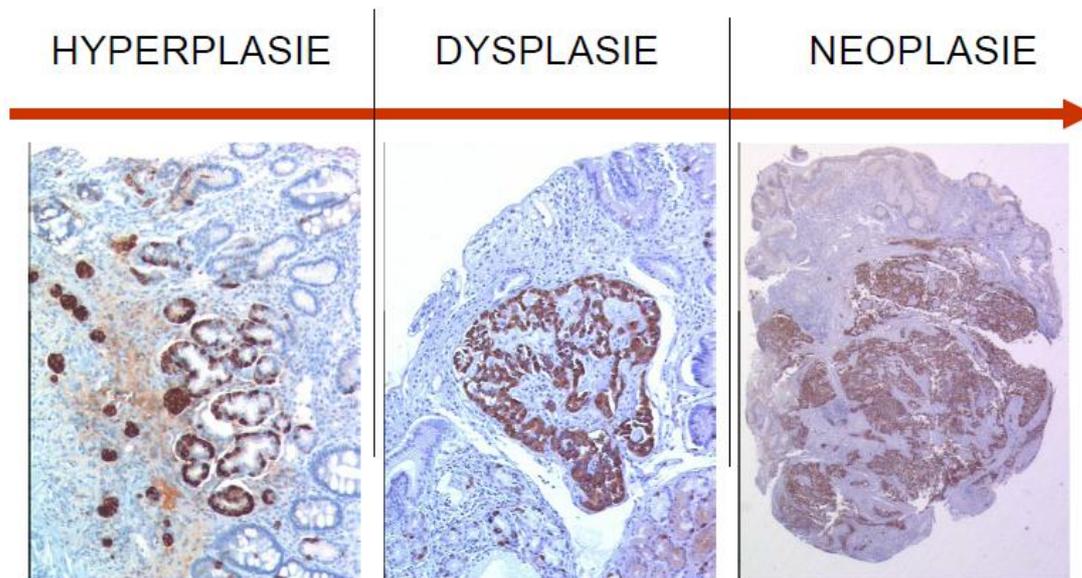


Figure 18 : Le processus séquentiel des lésions d'hyperplasie au cours des tumeurs neuroendocrines gastriques

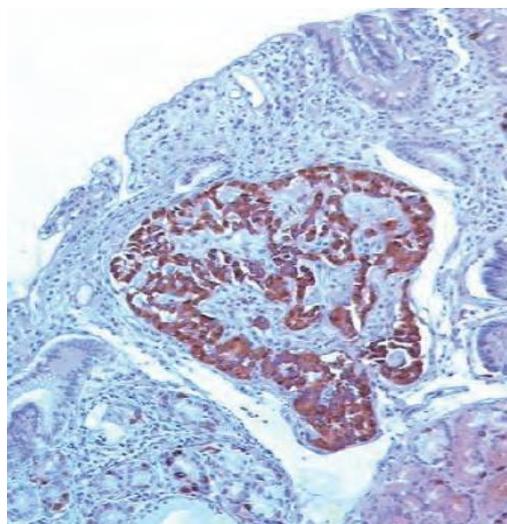


Figure 19 : Lésion neuroendocrine « dysplasique » en muqueuse fundique, lésion de 200 μ m de diamètre, pourvue d'un stroma conjonctif, souligné par l'immunodétection de la chromogranine A

VIII CLASSIFICATION :

La classification des TNE gastriques est basée classiquement sur des caractéristiques physiopathologiques cliniques anatomopathologiques et évolutives différentes (44) (45).

A Les TNE gastriques de type I :

Elles sont principalement associées à une gastrite atrophique et sont présentées sous forme de multiples petites tumeurs ayant un bon pronostic après résection (46) (47). En raison de leur faible potentiel métastatique, les TNE de type I sont le plus souvent bénignes, avec un risque de décès secondaire aux métastases presque nul. Ceci ne dispense pas d'une surveillance médicale rapprochée (48).

B Les TNE gastriques de type II :

Elles sont histologiquement similaires aux tumeurs de Type I. Elles sont généralement associées à un syndrome de Zollinger-Ellison ou un syndrome NEM-1 (49) (50). Egalement considérées comme bénignes, elles présentent un faible potentiel métastatique. (51).

C Les TNE gastriques de type III :

Tumeurs sporadiques, solitaires, infiltrantes et de très mauvais pronostic, elles ne sont généralement pas associées à d'autres lésions gastriques ni à un contexte d'hypergastrinémie primaire ou secondaire, sont souvent uniques, de grande taille (plus de 10mm de diamètre), bien différenciées, leur évolution est marquée par un envahissement vasculaire et lymphatique, avec des métastases hépatiques, de mauvais pronostic (27) .

D Les TNE gastriques de type IV :

Elles sont rares, habituellement uniques, de grande taille, peu différenciées, et très malignes; elles sont généralement accompagnées de métastases et sont de très mauvais pronostic (52).

Les TNE de types I à III sont dérivées de cellules ECL, tandis que le type IV comprend d'autres types de TNE qui sécrètent de la sérotonine, la gastrine, ou l'hormone corticotrope etc et qui sont peu différenciées (53).

Les tumeurs bien différenciées proviennent en général des cellules ECL qui sont situées dans la muqueuse fundique de l'estomac et dont la croissance dépend de la stimulation par la gastrine (type I et type II), contrairement aux types III et IV qui sont dites des tumeurs « gastrines indépendantes ».

Le tableau suivant résume les caractéristiques clinco-pathologiques des différents types de TNE gastriques.

Tableau 8 : Caractéristiques clinicopathologiques des différents types des TNE
gastriques

	Tumeurs neuroendocrines gastriques			Carcinomes neuroendocrines peu différenciés (type IV)
	Type I	Type II	Type III	
Fréquence relative	70-80%	5-6%	14-25%	6-8%
Aspect	Souvent petites (<10mm) et multiples	Souvent petites (<10mm) et multiples	Uniques souvent >20 mm	Uniques souvent ulcérés >20 mm
Associations pathologiques	Gastrite atrophique fundique	SZE ou NEM-1	Aucune	Aucune
Anatomopathologie	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1	Bien différenciée G1 /G2	Peu différenciée G3
Gastrinémie	Très élevée ou élevée	Très élevée ou élevée	Normale	Le plus souvent normale
pH gastrique	Elevé	Bas	Normal	Le plus souvent normal
Métastases	<10%	10-30%	50-100%	80-100%
Décès liés aux tumeurs	Non	<10%	25-30%	>>50%

IX ETUDE CLINIQUE :

A Circonstances de découverte :

Dans la grande majorité des cas, les TNE (Type I et II) sont asymptomatiques car de petite taille et sans association à un syndrome fonctionnel (54) (55), de ce fait, leur découverte lors d'une fibroscopie œsogastroduodénale est donc le plus souvent fortuite.

Les indications de la FOGD diffèrent d'un patient à l'autre. Elle peut être demandée :

- Devant des signes dyspeptiques ou des modifications du transit a priori sans rapport avec la pathologie.
- Lors de l'exploration d'une gastrite atrophique fundique connue ou des conséquences de la gastrite atrophique fundiques sous-jacente, notamment une anémie liée à une carence en vitamine B12 et/ou en fer ou une atteinte neurologique liée à la carence en vitamine B12.
- Lors de l'exploration d'une autre maladie auto-immune (diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, maladie cœliaque, cirrhose biliaire primitive...), d'une hypergastrinémie ou de la présence d'anticorps anti-cellules pariétales ou anti-facteur intrinsèque.

B Signes fonctionnels :

Contrairement aux TNE type I et II, les TNE type III et IV sont symptomatiques au moment de leur diagnostic, du fait de leur caractère invasif ou déjà métastatique.

Les signes fonctionnels les plus couramment rapportés sont :

- Douleurs abdominales à type d'épigastralgies atypiques
- Syndrome anémique

- Hémorragie digestive haute et/ou basse.
- Troubles du transit
- Syndrome paranéoplasique
- Dysphagie organique, comme dans les adénocarcinomes gastriques (54)
- Rarement un syndrome carcinoïde atypique lié à la libération d'histamine et de 5-hydroxytryptophane (55) et qui est presque exclusivement associé aux TNE type III métastatiques, associant classiquement une tachycardie, une hypotension, un flush cutané, une diarrhée et un bronchospasme.

C Signes généraux :

L'installation de signes généraux à type d'amaigrissement, d'anorexie ou d'altération de l'état général représente un stade évolué et tardif de la progression tumorale.

D Signes physiques :

L'examen physique au moment du diagnostic est souvent normal.

L'examineur s'attachera à rechercher une :

- Sensibilité épigastrique.
- Décoloration des conjonctives en rapport avec un syndrome anémique.
- Masse épigastrique signe d'un cancer évolué.
- Hépatomégalie témoignant une localisation secondaire.
- Ascite évoquant une maladie évoluée avec carcinose péritonéale.
- Mise en évidence d'un ganglion de Troisier.

X ETUDE PARACLINIQUE :

A Bilan à visée diagnostique :

1 Fibroskopie œsogastroduodénale:

C'est l'examen clé et la technique d'étude de référence pour le dépistage, le diagnostic et la surveillance après traitement des TNE gastriques. L'exploration doit être complète et s'accompagner de multiples biopsies devant toute zone suspecte.

Les tumeurs de type I (Figure 20) et II (Figure 21) sont pratiquement toujours multiples et les tumeurs de type III (Figure 22) pratiquement toujours uniques. Il est fréquent qu'un premier examen rapide n'identifie qu'une seule tumeur en cas de gastrite atrophique fundique. Un examen ultérieur plus attentif avec biopsies permettra de détecter d'autres tumeurs microscopiques, avec présence d'hyperplasie des cellules endocrines fundiques à type de dysplasie, qui conduira à une seconde gastroscopie avec multiples biopsies, la dysplasie endocrine étant prédictive/annonciatrice de tumeurs (56).

Les tumeurs de type I sont dispersées principalement dans le fundus, de couleur souvent rougeâtre (Figure 23). Elles sont de taille très variable chez un même patient. La majorité (78 %) des tumeurs de type I mesure moins de 1 cm et 97 % moins de 1,5 cm, alors que la majorité (> 70 %) des tumeurs de type III mesure plus de 1 cm et souvent plus de 2 cm (33 %) au moment du diagnostic (55).

Quand elles sont invasives, les tumeurs de type III peuvent être déprimées (Figure 22) et ne se soulèvent pas lors de l'injection du sérum salé. Elles peuvent être ulcérées, ce qui n'est pas le cas des tumeurs de type I.

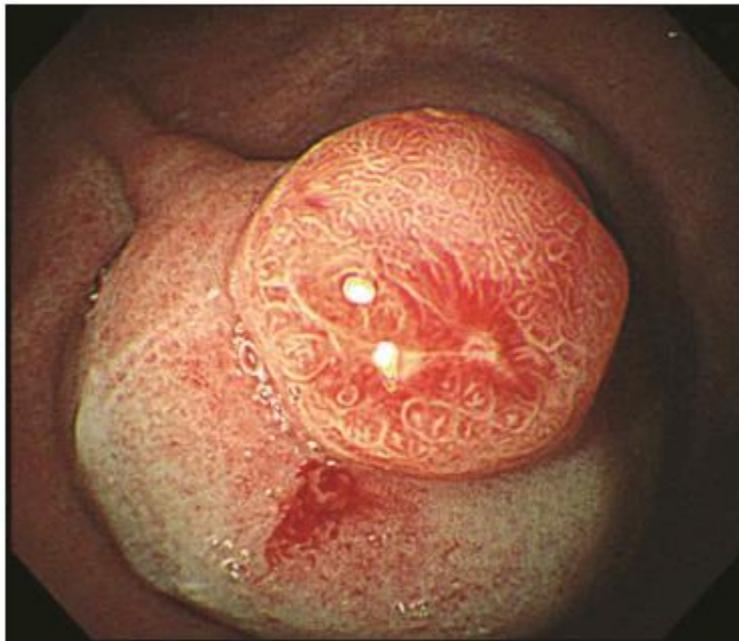


Figure 20 : TNE gastrique sur gastrite atrophique biernérienne ; tumeurs multiples de petite taille (<10mm)



Figure 21 : TNE gastrique de type II dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison : Tumeurs multiples, de taille variable (photo D Golfain)



Figure 22 : TNE gastrique type III sporadique ; noter le caractère unique et la dépression centrale indiquant l'infiltration au-delà de la musculature.

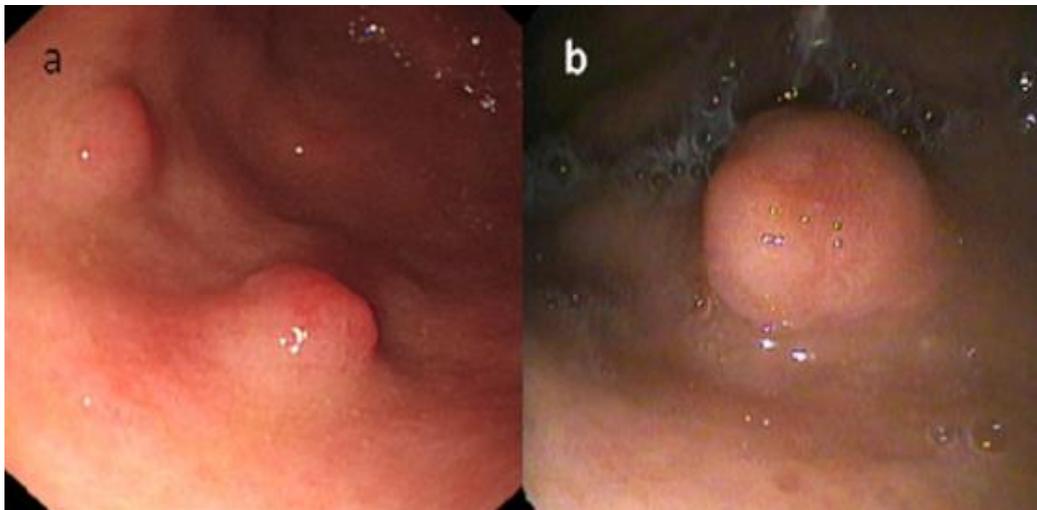


Figure 23 : Aspect typique de multiples TNE gastriques de type I de coloration érythémateuse .

L'utilisation de l'endoscopie à haute résolution grossissante et l'imagerie à bande étroite peut être de grand apport pour le diagnostic endoscopique des TNE infracentimétriques (57). Ces deux techniques peuvent fournir des images claires et nettes de la muqueuse gastrique ainsi que de la microvascularisation muqueuse (Figure 24).

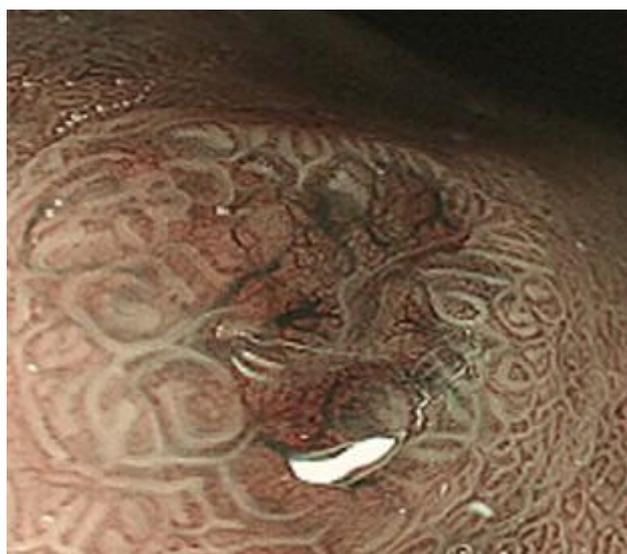


Figure 24 : FOGD avec système d'imagerie à bande étroite

2 Echo-endoscopie :

C'est un examen qui trouve son intérêt au cours du bilan d'extension. Il peut servir au diagnostic des TNE gastriques en analysant la nature et l'étendue des lésions polyploïdes.

3 Marqueurs biologiques :

a Chromogranine A :

La CgA est le seul marqueur sérique général qui doit être dosé systématiquement et auquel les futurs marqueurs seront comparés. C'est le marqueur biologique le plus sensible des TNE digestives, avec une sensibilité globale allant de 60 à 100 % au stade métastatique, mais moins de 50 % au stade localisé (58) (59). La

sensibilité de la CgA est plus élevée chez les patients dont la tumeur est volumineuse ou hormonosécrétante (58) (60) (61). La CgA peut donc être considérée comme un marqueur des tumeurs fonctionnelles. Il est important de rappeler que, chez les patients atteints de gastrinome, la CgA n'est pas un marqueur direct de la charge tumorale mais d'hyperplasie secondaire des cellules ECL gastriques (62). La CgA est considérée comme le meilleur marqueur pour le suivi des TNE digestives même s'il n'a pas été démontré de corrélation parfaite entre le taux de CgA et l'évolution du volume tumoral (59) (63) (61). La sensibilité de la CgA dépend également du siège de la tumeur primitive, des sécrétions associées et de la différenciation ; celle-ci est de 90 % pour le gastrinome (64) (65). La sensibilité est plus élevée avec les méthodes radio-immunologiques, mais la spécificité est meilleure avec les méthodes immunoradiométriques (66). L'analyse du résultat de la CgA, sera systématiquement couplée à la recherche de faux positifs potentiels, notamment : insuffisance rénale et l'hypergastrinémie par prise d'IPP, qui doivent être arrêtés au moins 10 jours avant les dosages. Ils sont d'ailleurs non indiqués quand il existe une gastrite atrophique fundique en raison de l'hypochlorhydrie, mais ils peuvent être prescrits pour « dyspepsie » (60) (62) (67) .

b 5-HIAA :

Le 5-HIAA est un métabolite de la sérotonine, chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes, le taux de 5-HIAA est généralement élevé. La concentration urinaire de 5-HIAA a une spécificité élevée mais une faible sensibilité pour les TNE. Il est utilisé d'une manière standard pour avoir une idée sur la sécrétion de sérotonine au cours du diagnostic, du suivi et du traitement du syndrome carcinoïde (63) .

Le 5-HIAA a une sensibilité de 73 % et une spécificité de 100 % dans le diagnostic des TNE fonctionnelles et bien différenciées (68) . Cependant, le taux de 5-HIAA peut ne pas être élevé dans les tumeurs non fonctionnelles (69).

Ce dosage peut être d'une grande utilité dans le diagnostic des TNE type III et IV qui pourraient être associées à un syndrome carcinoïde. Les TNE gastriques type I et II ne produisent cependant pas de taux élevés de sérotonine.

c Gastrine :

La gastrine, synthétisée par les cellules antrales, a une action sur les cellules pariétales et ECL du fundus gastrique.

Les tumeurs de types I sont presque toujours associées à une élévation du taux de gastrine, secondairement à une hypochlorydrie liée à la gastrite atrophique, et ce, par la disparition des cellules pariétales, par un mécanisme auto-immun.

La gastrine atteint souvent des taux très élevés, (jusqu'à plus de 10 fois la valeur normale dans plus de la moitié des cas).

Cependant, au vue de la fréquence de l'infection à l'HP, l'association des TNE gastriques et d'une gastrite chronique à HP avec hypergastrinémie est possible.

Le dosage de la gastrine permet de distinguer deux classes de TNE gastriques : gastrine-dépendantes et gastrine-indépendantes. Les premières sont dérivées des cellules ECL et apparaissent dans le cadre d'une hypergastrinémie. Celle-ci est soit secondaire à une gastrite atrophique chronique (type I, qui représente 80% des tumeurs gastrine-dépendantes), soit liée à un gastrinome (type II).

d Autres :

La gastrite atrophique fundique nécessite des explorations minimales : Recherche d'une anémie, d'une carence en vitamine B12, d'une carence en fer, sérologie *H. pylori* si les biopsies gastriques (antrales et fundiques) sont négatives, dosages des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales et recherche des maladies auto-immunes associées, dont les plus fréquentes sont le diabète de type 1 et la thyroïdite auto-immune.

B Bilan d'extension :

Après un examen clinique complet et minutieux qui doit s'acharner à la recherche des adénopathies palpables notamment un ganglion de Troisier, une hépatomégalie, une carcinose péritonéale, un nodule de carcinose aux touchers pelviens, douleurs osseuses ... etc. Un certain nombre d'examen radiologiques s'imposent dans le cadre du bilan d'extension :

1 TDM TAP :

Le scanner est souvent l'examen de première intention mais reste parfois insuffisant pour les petites lésions (< 2 cm). Étant très vascularisées, les TNE gastriques se rehaussent de manière intense au scanner après injection de produit de contraste (Figure 25,26).

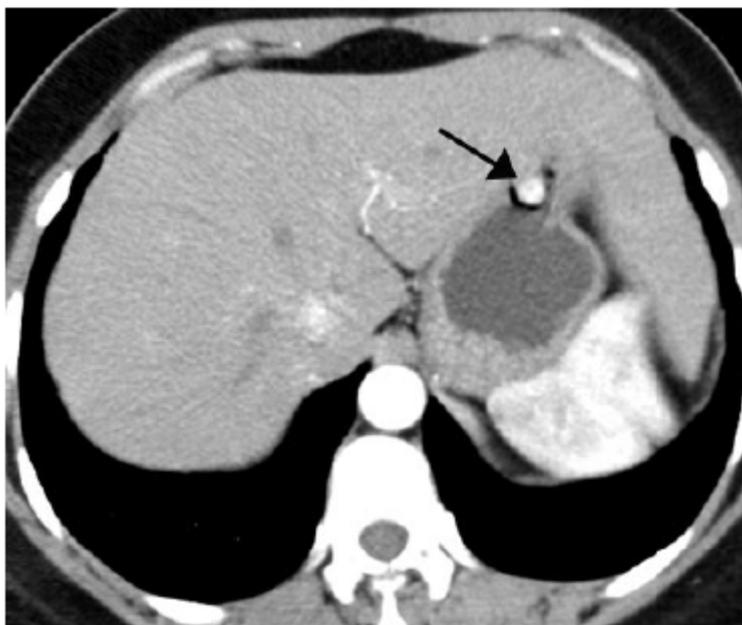


Figure 25 : TNE gastrique type I, nodule gastrique hypervascularisé au temps artériel.



Figure 26 : TNE gastrique vraisemblablement sporadique (type III), Epaissement avec aspect hypervasculaire, infiltré de la paroi gastrique, associé à un œdème sous-muqueux.

De plus, le scanner peut avoir un rôle pronostique car certaines études montrent une corrélation inverse entre le flux sanguin sur le scanner et le grade cellulaire (70).

Les performances du scanner spiralé dans le bilan d'extension locorégional des TNE gastriques sont inférieures à celles de l'écho-endoscopie. Sa précision diagnostique est de 50% à 60% pour l'extension pariétale, de 40% à 50% pour l'envahissement ganglionnaire et d'environ 50% pour l'envahissement des organes de voisinage. L'ingestion d'un agent de contraste (émulsion grasseuse ou eau) associée à une injection d'un produit antipéristaltique et à une injection rapide du produit de contraste iodé (scanner dynamique) permet d'augmenter la sensibilité de cet examen dans l'évaluation du stade T mais qui reste cependant inférieure à celle de l'écho-endoscopie. En revanche, le scanner garde une place importante dans le bilan d'extension métastatique hépatique et pulmonaire.

2 Echo-endoscopie :

Actuellement l'écho-endoscopie est la technique la plus performante pour la détermination de T et N de la classification TNM, elle associe une sonde ultrasonore à un endoscope. Le patient doit être à jeun depuis 6 à 8 heures, cet examen est le plus souvent précédé par une endoscopie haute pour localiser avec précision le siège de la lésion et son caractère macroscopique.

L'écho-endoscopie permet d'individualiser les différentes couches de la paroi gastrique comme une alternance de zones hypo et hyperéchogènes, correspondant aux différentes couches histologiques : muqueuse, sous muqueuse, musculuse propre, sous séreuse et séreuse.

Les TNE apparaissent comme une zone hypoéchogène plus au moins étendue dans l'épaisseur de la paroi gastrique (Figure 27,28). Ainsi, la tumeur peut être définie selon son extension en profondeur en stade T qui est obtenu dans 85 à 88 % des cas. Cet examen permet de découvrir des adénopathies suspectes de malignité lorsqu'elles apparaissent rondes, bien limitées, hypoéchogènes ou de même échogénicité que la masse tumorale.

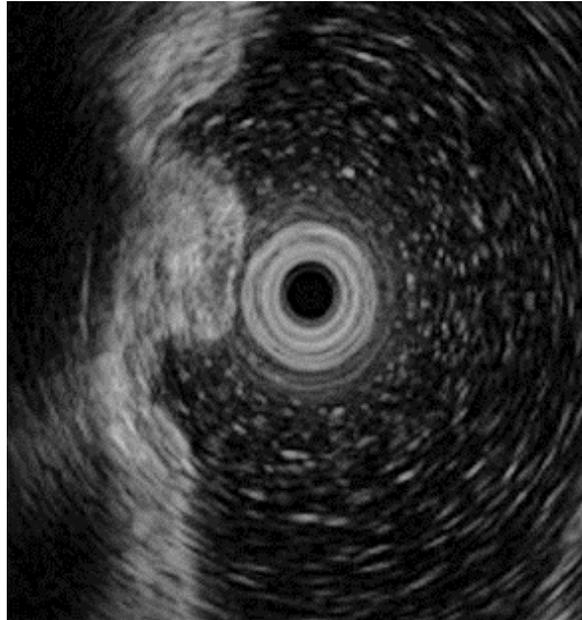


Figure 27 : Echo-endoscopie gastrique objectivant une formation hypoéchogène envahissant la musculature

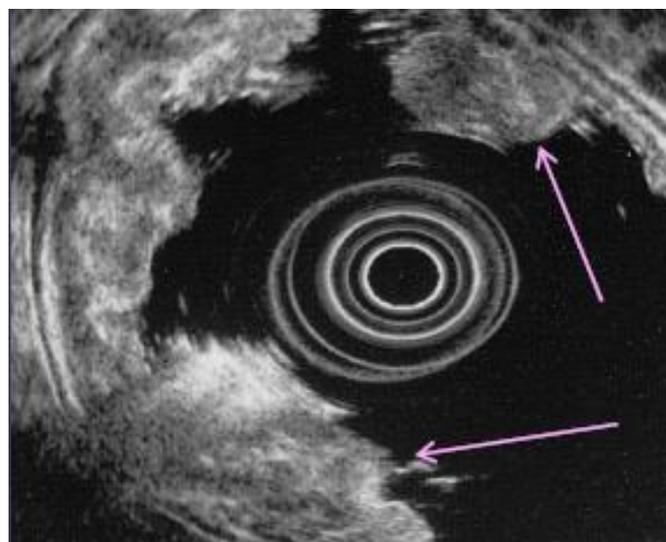


Figure 28 : TNE gastrique type II associée à un SZE : Tumeur bourgeonnante, polypoïde de localisations multiples et de petite taille.

3 IRM :

Les techniques de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont comparables au scanner pour le diagnostic des TNE digestives. Typiquement, les TNE sont hypointenses en T1 et hyperintenses en T2, et elles se rehaussent fortement après injection de gadolinium.

L'acquisition des images en « suppression des graisses » améliore nettement la détection des TNE gastriques. Les images en mode diffusion fusionnées avec les images en T2 améliorent la qualité de détection des TNE gastriques (71).

En plus de l'absence de l'irradiation, l'IRM présente d'autres avantages :

- Supériorité par rapport au scanner pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques des TNE digestives (72) (Figure 29)
- Possibilité d'obtenir un bilan d'extension détaillé avec l'IRM du rachis en plus de l'Octreoscan® ou l'IRM corps entier (73);

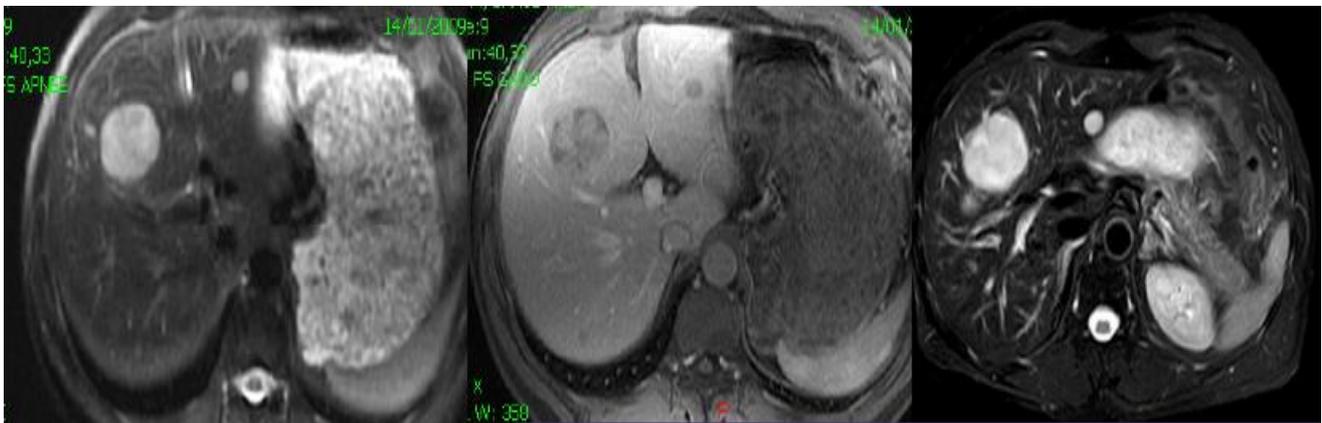


Figure 29 : IRM hépatique d'une TNE gastrique avec métastases hépatiques; Lésions nodulaires bien limitées, en franc hypersignal T2 et nette prise de contraste hétérogène après injection de gadolinium.

4 Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine :

La scintigraphie à l'octréotide marqué à l'indium 111, ou Octréoscan®, est également un examen indispensable dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces tumeurs.

a Récepteurs de la somatostatine :

Les effets de la somatostatine endogène sont médiés par des récepteurs membranaires spécifiques dont cinq sous-types ont été identifiés chez l'homme (RSS 1 à 5). Tous ces récepteurs ont une forte affinité pour la somatostatine endogène mais une affinité variable pour ses différents analogues. L'affinité pour l'octréotide est forte pour le sous-type 2, faible pour les sous-types 3 et 5 et nulle pour les sous-types 1 et 4. La majorité des TNE digestives et leurs métastases expriment des récepteurs de la somatostatine de sous-type 2 et peuvent être visualisées par l'octréotide marqué.

b Indications de l'Octréoscan® dans la PEC des TNE digestives :

L'Octréoscan® est indiqué dans le cadre du bilan topographique et d'extension initial (Figure 30). C'est l'examen de référence pour la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases révélatrices isolées. Il permet de détecter la tumeur primitive et les métastases dans 80 % des cas en moyenne (contre 40 à 60 % des cas pour les techniques d'imagerie conventionnelle). Sa sensibilité est supérieure à 90 % pour la détection des métastases hépatiques et supérieure ou égale à 80 % pour les métastases extra hépatiques.

Il s'agit d'un examen plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses. Des faux négatifs sont possibles dans 10 à 20 % des cas en raison d'une absence de récepteurs de sous-type 2 (tumeur moyennement à peu différenciée) ou d'une faible densité des récepteurs en cas de

tumeurs de petite taille. En dehors d'un contexte connu de TNE, cet examen ne doit pas être fait dans le but d'affirmer la nature endocrine des tumeurs.

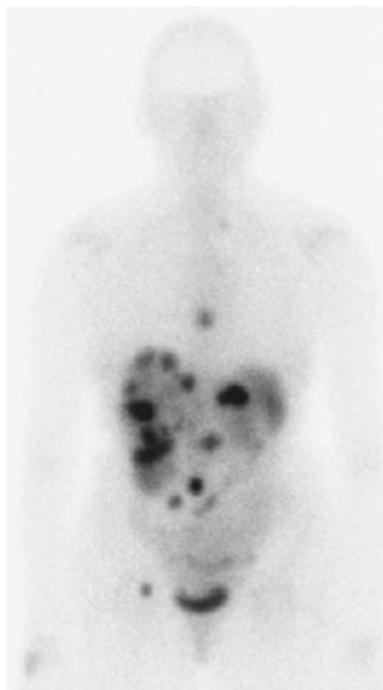


Figure 30 : Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (face antérieure) mettant en évidence une fixation abdominale qui se révélera être une tumeur neuroendocrine gastrique type III à la chirurgie. De plus, la scintigraphie met en évidence une extension abdominale, hépatique, médiastinale et osseuse (fémur)

c Intérêt de l'Octréoscan® dans la stratégie thérapeutique des TNE digestives :

L'Octréoscan® pourrait avoir un intérêt pour prédire l'efficacité thérapeutique des analogues de la somatostatine. En effet, il existerait une corrélation entre la positivité de la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine et la survenue d'une réponse symptomatique après traitement par analogues de la somatostatine. Cette corrélation n'est cependant pas observée dans tous les cas, et il existe parfois une absence d'efficacité symptomatique des analogues de la somatostatine chez des patients ayant un Octréoscan® positif.

5 TEP Scanner :

a TEP au 18 FDG :

Pour les tumeurs neuroendocrines bien différenciées, l'intérêt diagnostique de la tomодensitométrie par émission de positrons (TEP) au 18-FDG est limité et cet examen n'est pas supérieur à l'Octréoscan® (74). Pour les TNE peu différenciées, au contraire, la TEP au 18-FDG semble supérieure à l'Octréoscan® et est l'examen à réaliser en première intention au moment du bilan d'extension initial (75).

Le caractère fixant à la TEP 18-FDG des tumeurs bien différenciées serait un marqueur d'agressivité et associé à un moins bon pronostic (76).

b Autres types de tomодensitométrie par émission de positrons :

Plusieurs traceurs peuvent être utilisés pour réaliser les TEP, comme le 18F-fluorodihydroxyphenylalanine (fluorodopa), qui semble être une technique extrêmement prometteuse, probablement supérieure à l'Octréoscan®, pour le diagnostic topographique et l'évaluation thérapeutique des TNE bien différenciées du tube digestif (tumeurs carcinoïdes) (77). La TEP au gallium-68 paraît également un examen très prometteur avec, selon les résultats d'une méta-analyse récente, une sensibilité et une spécificité pour le diagnostic des TNE respectivement de 93 et 91 % (78).

c Techniques de fusion :

Plusieurs méthodes sont à l'heure actuelle disponible afin de superposer les images de fixation scintigraphiques aux données scanographiques, telles que l'addition rétrospective des images de deux examens faits indépendamment par informatique (*software fusion*) ou utilisation d'une c-caméra couplée au scanner avec une faible dose d'irradiation. L'intérêt de ces techniques de fusion est de permettre

d'améliorer la précision de détection tumorale et de la cartographie lésionnelle.

(Figure 31)

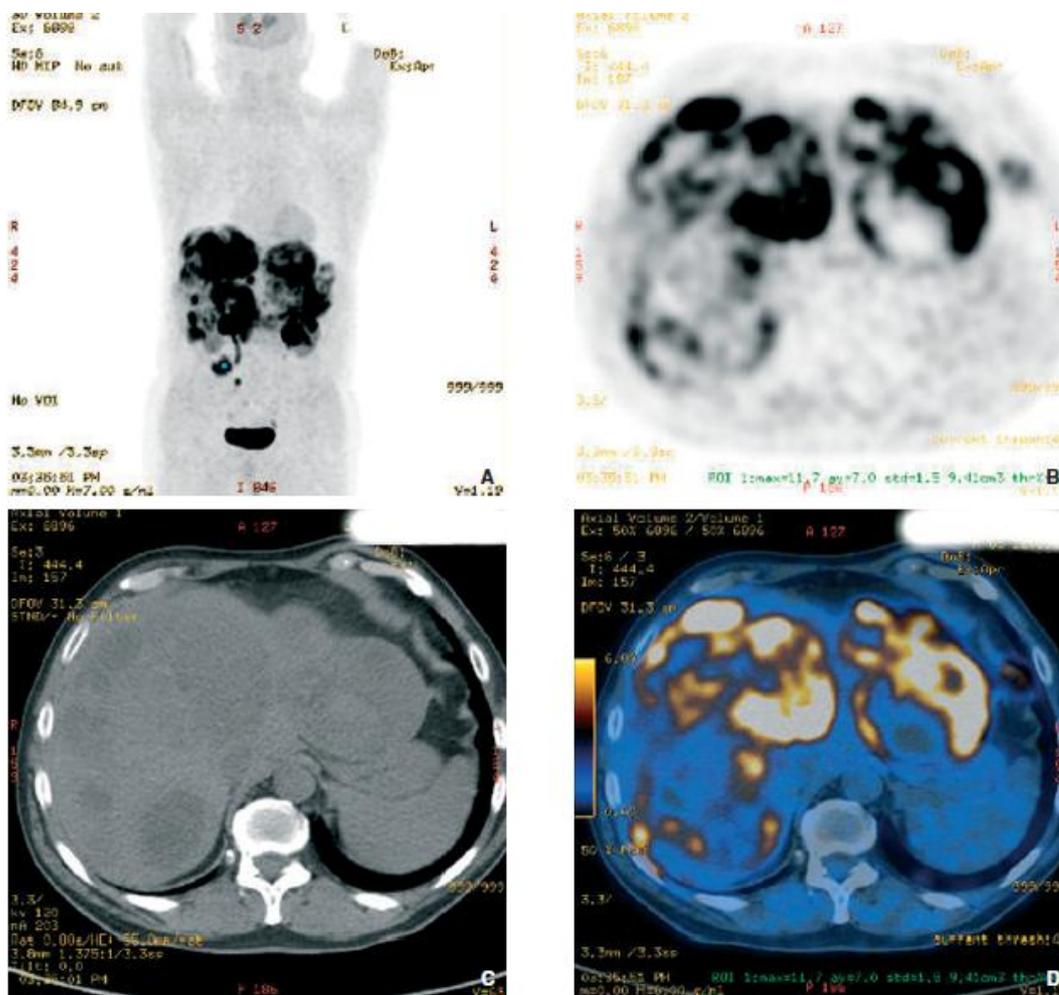


Figure 31 : TNE intestinale avec métastases hépatiques ; TEP au 18 DFG avec technique de fusion

XI TRAITEMENT :

MOYENS

A Traitement spécifique et symptomatique :

La prise en charge d'un syndrome d'hypersécrétion hormonale est une urgence thérapeutique qui doit être débutée immédiatement en raison du risque de complication pouvant menacer le pronostic vital. Ce traitement peut être spécifique (IPP en cas de gastrinome) ou non (analogues de la somatostatine essentiellement). L'utilisation des IPP a constitué une avancée majeure dans le traitement symptomatique des gastrinomes, avec une importante diminution de la mortalité liée à l'hypergastrinémie sévère. En bloquant de façon efficace la sécrétion acide, les IPP permettent de prévenir la survenue des complications ulcéreuses et de contrôler les symptômes ulcéreux et la diarrhée. Les doses utilisées sont habituellement le double ou triple des doses habituelles et ont pour but d'obtenir un débit minimal.

Les analogues de la somatostatine ont démontré leur intérêt dans le traitement symptomatique des syndromes carcinoïdes (79). Une méta-analyse a montré une amélioration très nette des syndromes carcinoïdes chez 92 % des patients avec une rémission complète des symptômes dans 40 à 60 % des cas (80). Un échappement thérapeutique, ou tachyphylaxie, est relativement fréquent, survenant dans un délai de 18 mois en moyenne après le début du traitement et pouvant nécessiter une augmentation des doses pour maintenir l'effet symptomatique.

B Traitement à visée curative :

1 Résection endoscopique :

Durant la dernière décennie, deux développements ont modifié l'approche des tumeurs digestives superficielles :

- De nouvelles techniques permettent de les réséquer «en bloc», quasiment sans limite de diamètre et ;
- Le risque d'extension ganglionnaire est mieux stratifié.

La dissection sous-muqueuse endoscopique (Endoscopic submucosal dissection – ESD) permet la résection «en bloc» de larges lésions qui, avec les techniques précédentes comme la résection muqueuse endoscopique (Endoscopic mucosal resection – EMR) nécessitaient des résections morcelées. Le taux de récurrence est par conséquent plus faible avec l'ESD par rapport à l'EMR. L'examen anatomopathologique est également plus fiable avec les spécimens «en bloc», en particulier pour l'évaluation des marges de résection et de la profondeur d'invasion.

La résection endoscopique (RE) des tumeurs du tractus digestif est pratiquée pour les lésions pré malignes ou malignes limitées à la muqueuse et/ou la sous-muqueuse. L'examen anatomopathologique du spécimen réséqué fournira une stadification précise de la lésion, qui permettra d'orienter la suite de la prise en charge du patient vers un suivi, une reprise endoscopique ou une reprise chirurgicale.

Les techniques actuelles de résection visent à réséquer la muqueuse et une partie de la sous-muqueuse mais pas la musculature ; par ailleurs, les lésions profondes présentent un risque plus élevé de métastases ganglionnaires.

Techniquement et carcinologiquement, c'est donc la profondeur de l'invasion tumorale (et non pas son diamètre) qui peut limiter la résecabilité d'une lésion. Cette profondeur est évaluée par la chromoendoscopie (endoscopie utilisant des colorants vitaux ou une coloration «virtuelle») et éventuellement l'écho-endoscopie.

Le principe de la résection endoscopique est d'injecter un liquide dans la sous-muqueuse afin de séparer la muqueuse de la musculature et pouvoir réséquer les couches superficielles sans perforer la musculature. La section au travers du coussinet sous-muqueux artificiel peut être réalisée à l'aveugle (EMR) à l'aide d'une anse électrochirurgicale (Figure 32) ou par dissection pas à pas (ESD) à l'aide de couteaux et d'une source de courant électrochirurgical (81) (Figure 33)

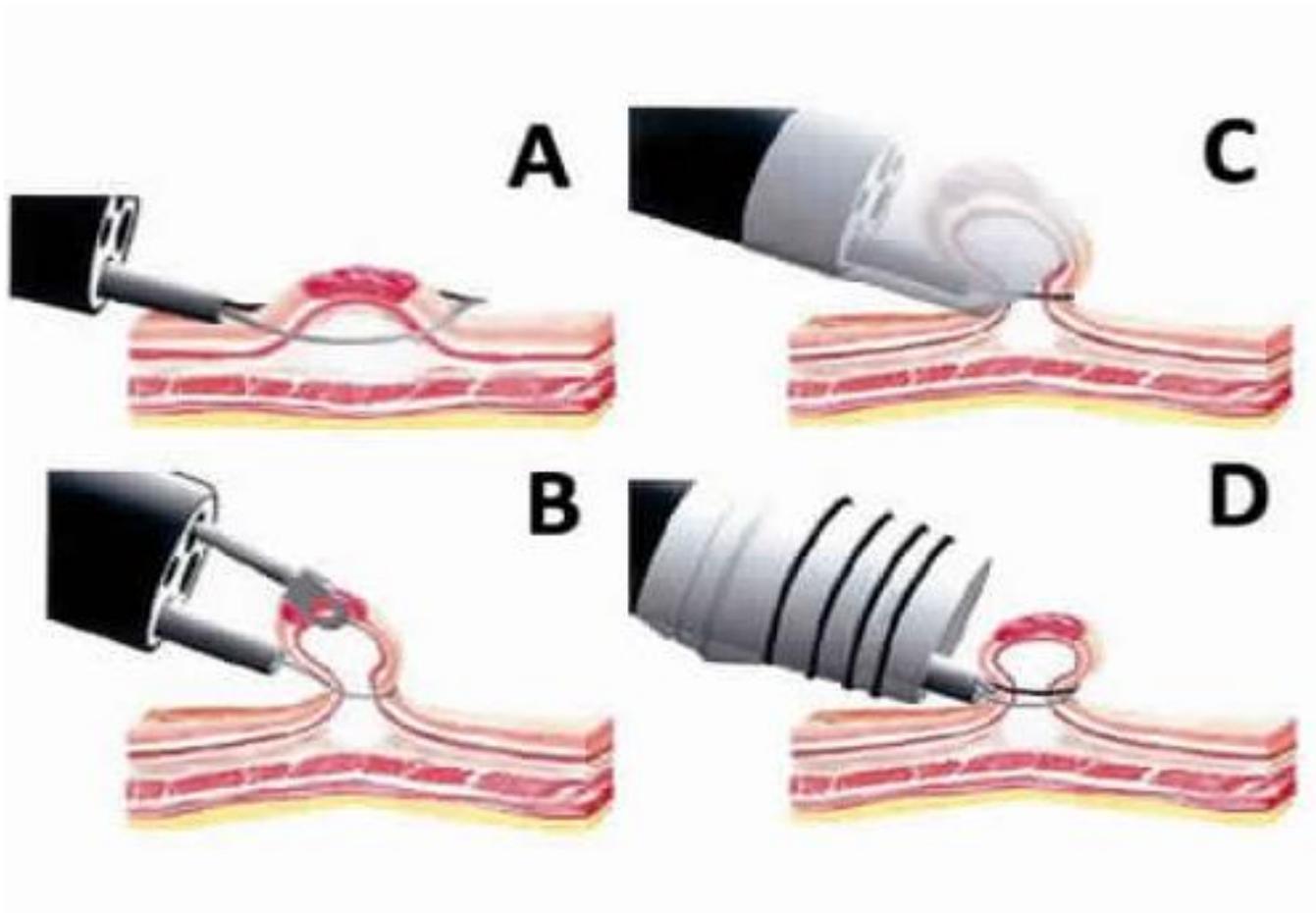


Figure 32 : Techniques de résection muqueuse endoscopique EMR : A. Technique « Lift and cut », après injection d'une solution liquide dans la sous-muqueuse afin de surélever la lésion, celle-ci est saisie à l'aide d'une pince électrochirurgicale. B. Technique «grasp and cut », similaire à la technique précédente mais la lésion est soulevée avec une pince. C. Technique « cap », aspiration de la lésion dans un capuchon en plastique inséré à l'extrémité de l'endoscope .D. Technique « Duette », la lésion est aspirée dans une « cap » et pédiculisée en posant une ligature élastique à sa base afin de la saisir facilement avec l'anse électrochirurgicale

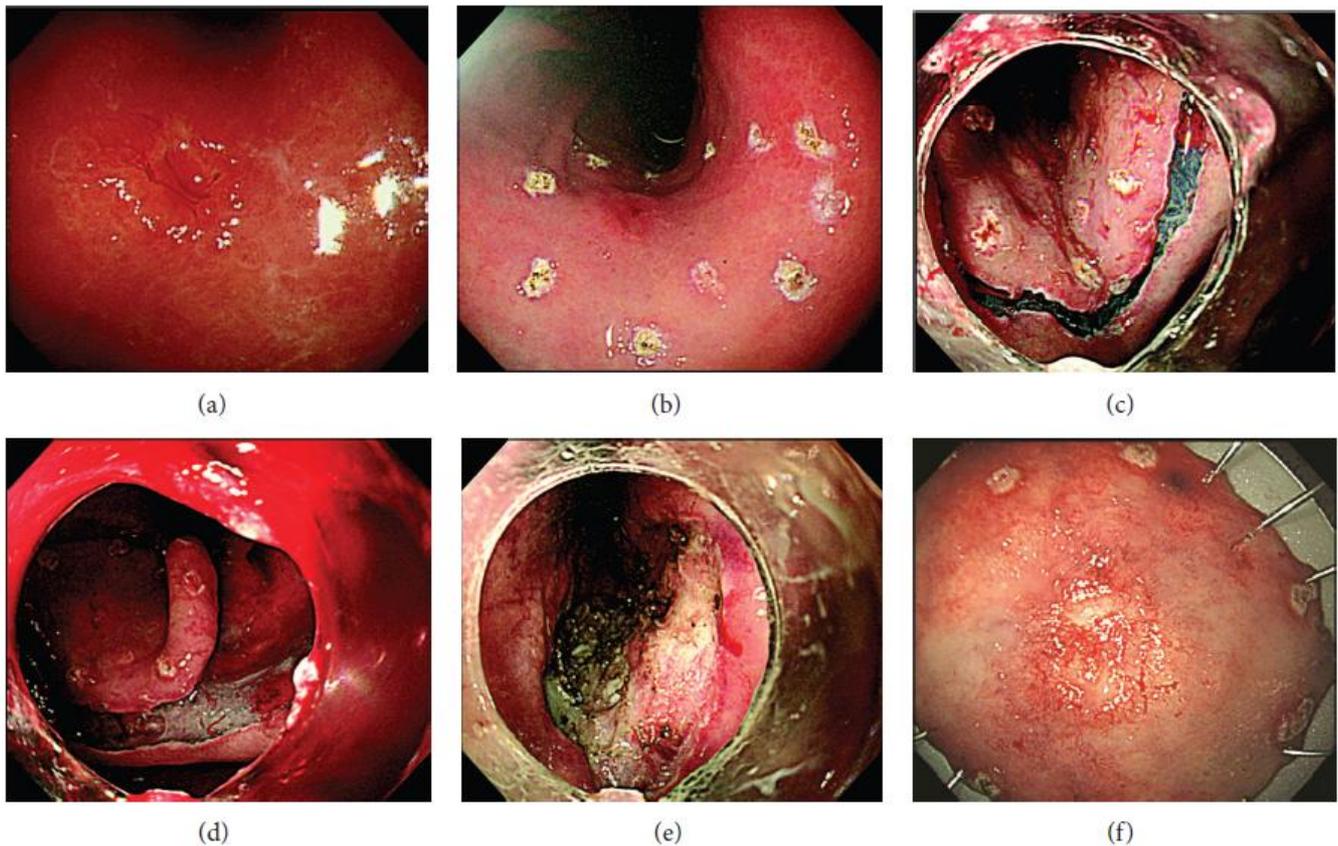


Figure 33 : Description des étapes de la résection endoscopique (ESD):
 (a) : lésion à centre hyperhémique déprimé. (b) : marquage de la lésion par une coagulation au Plasma Argon. (c) : Incision circonférentielle après une injection sous muqueuse du sérum. (d) : Dissection. (e) : Création d'un large ulcère artificiel. (f) : Résection endoscopique en bloc.

2 Chirurgie :

L'objectif du traitement chirurgical est de réaliser une exérèse ne laissant aucun résidu tumoral.

Les contre-indications opératoires sont représentées par : l'ascite de la carcinose péritonéale, les métastases hépatiques multiples, les métastases extra-

abdominales, la présence d'un ganglion de Troisier et les târes viscérales associées ou non à une altération profonde de l'état général.

LES VOIES D'ABORD :

On distingue parmi les voies d'abord :

- Une laparotomie médiane susombilicale qui peut être élargie en sous ombilical.
- Une laparotomie bi-sous costale.
- Une laparotomie abdomino-thoracique : La voie abdominale peut suffire dans la gastrectomie subtotale distale. Par contre, un double abord abdominothoracique est parfois nécessaire pour une gastrectomie totale ou polaire supérieure afin de réaliser une exérèse élargie à l'œsophage
- La chirurgie laparoscopique.

a Type de résection :

L'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) utilise une certaine dénomination pour caractériser la résection chirurgicale, ainsi on distingue :

- R0 : Absence de résidu tumoral histologique
- R1 : Présence d'un résidu tumoral histologique
- R2 : Présence d'un résidu tumoral macroscopique

La résection doit emporter la totalité des tissus néoplasiques grâce à une gastrectomie partielle ou totale éventuellement élargie à des viscères envahis sans oublier le curage ganglionnaire.

La technique de résection devra répondre aux principes oncologiques et tenir compte du siège de la tumeur, de son type histologique et de son extension qui détermineront l'étendue de l'exérèse gastrique et du curage ganglionnaire.

- Gastrectomie totale :

La gastrectomie totale est destinée aux tumeurs localisées aux tiers moyen et supérieur de l'estomac ainsi qu'aux tumeurs diffuses. Elle consiste à la résection de la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'œsophage, le petit et le grand épiploon avec un curage ganglionnaire. Le rétablissement de la continuité digestive est réalisé par anastomose oeso-jéjunale sur anse en Y ou en oméga.

- Gastrectomie totale élargie :

Il s'agit d'une exérèse en monobloc de l'estomac, d'une portion de l'œsophage abdominal, du duodénum, de la rate et de la queue du pancréas. Elle peut être de principe si une lymphadénectomie aussi complète que possible est envisagée, ou de nécessité devant des adénopathies spléniques ou devant un envahissement du pancréas caudal.

- Gastrectomie subtotal distale :

La gastrectomie subtotal est préconisée pour les cancers distaux, il s'agit d'une résection des 2/3 ou des 4/5 de l'estomac, la partie mobile du premier duodénum et le tablier épiploïque avec curage ganglionnaire juxta-gastrique et coronaire stomachique. Le rétablissement de la continuité digestive se fait soit par une anastomose gastro-jéjunale après fermeture du moignon duoédénal, soit par une anse en oméga ou préférentiellement par une anse en Y.

- Oesogastrectomie polaire supérieure :

Cette technique est adaptée aux cancers proximaux de l'estomac. Elle consiste à enlever les 2/3 de l'estomac, une partie de l'œsophage, les ganglions coronaïres stomachiques. Les pédicules pyloriques et gastro-épiploïques avec les chaînes ganglionnaires tributaires doivent être respectées, la vagotomie est constamment

associée et le rétablissement de continuité est assuré par une anastomose oesogastrique bout à bout .

- Antrectomie

L'antrectomie consiste en la résection de l'antre gastrique, siège de la sécrétion de gastrine, incluant la résection du pylore. Le rétablissement de la continuité digestive peut se faire selon deux techniques:

- Technique de PEAN : Anastomose directe gastroduodénale si le duodénum proximal (D1) est suffisamment souple et bien vascularisé
- Technique de FINSTERER : Anastomose gastro-jéjunale avec fermeture de D1.

b Complications de la chirurgie :

- ▼ Complications post-opératoires :

Elles sont représentées par :

- Les fistules anastomotiques qui se voient essentiellement dans les gastrectomies polaires inférieures.
- Le sepsis intra-abdominal
- La pancréatite
- La cholécystite
- L'ischémie du grêle
- L'abcès de la paroi et abcès de la rate.

La chirurgie carcinologique gastrique peut se compliquer, comme pour toute autre chirurgie, par des incidents thromboemboliques, des complications cardiaques, pulmonaires ou rénales.

- ▼ Complications de la gastrectomie :

Les séquelles de la chirurgie du cancer de l'estomac sont représentées par :

- Le dumping syndrome.

- Des signes fonctionnels des vagotomies : reflux œsophagien, épigastralgies, vomissements et diarrhées.
- Une hypoglycémie liée au passage trop rapide du bol alimentaire dans l'intestin.
- Des troubles nutritionnels : amaigrissement, anorexie et anémie carentielle ou mégaloblastique.
- La récurrence sur moignon de gastrectomie.

3 Analogues de la somatostatine :

La somatostatine (SS-14) est une hormone naturelle tétradécapeptidique présente dans les cellules neuroendocrines du tractus gastro-intestinal et dans les cellules D des îlots pancréatiques. Elle entraîne une diminution de la concentration sérique de nombreux peptides intestinaux (insuline, glucagon, gastrine, etc.) et inhibe la réponse physiologique postprandiale à ces peptides. Les récepteurs de la somatostatine sont présents dans la majorité des TNE digestives. La demi-vie de la somatostatine naturelle n'est que de quelques minutes, ce qui limite son utilisation thérapeutique. Des analogues ayant une grande affinité pour les récepteurs sst2 et sst5 sont commercialisés (octréotide : Sandostatine®, lanréotide : Somatuline®). Les formes retardées de ces analogues présentent l'avantage de ne nécessiter qu'une injection mensuelle ou bimensuelle, ce qui permet d'améliorer l'observance thérapeutique, le confort et la qualité de vie des patients traités (82) (83).

De récentes études suggèrent que les analogues de la somatostatine peuvent avoir un rôle dans la réduction de la progression et de la taille des TNE gastriques type I surtout quand les lésions sont multiples (84) (85). Les analogues agissent sur les cellules G en supprimant la sécrétion de gastrine, ce qui permet d'avoir une action

antiproliférative sur les ECL via les récepteurs de la somatostatine. Cela permet une normalisation des taux de la gastrine et de la CgA, ainsi une régression complète des lésions au cours des FOGD de surveillance. Cependant, l'arrêt des analogues de la somatostatine serait à l'origine d'une récurrence tumorale rapide.

4 Antagonistes de la gastrine :

De découverte récente, la Netazépide est un antagoniste sélectif de la gastrine actif par voie orale responsable d'une réduction spectaculaire de la sécrétion acide gastrique (86) (87) , il présente un traitement prometteur spécifique des TNE gastriques.

C Traitement à visée palliative :

1 Biothérapies :

a Analogues de la somatostatine :

Le contrôle de l'hypersécrétion par ces analogues est effectif chez 40-60% des patients et permet une baisse ou une stabilisation des marqueurs tumoraux chez environ 30 à 75% des patients répondeurs, en fonction du type tumoral considéré (88) (89) (90) (91) (92). Néanmoins, la régression tumorale sous analogues de la somatostatine reste très rare, et concerne moins de 5% des patients (93) (94) .

Des études récentes ont montré que chez des patients porteurs d'une TNE bien différenciée, peu agressive, non fonctionnelle et avec un envahissement hépatique inférieur à 10 % le plus souvent, un traitement par la forme retard de l'octréotide était significativement supérieur au placebo en termes de survie sans progression (95).

b Interféron :

L'effet anti-sécrétoire et symptomatique de l'interféron alpha est bien démontré. Il permet d'obtenir une diminution des flushs dans 60 à 80 % des cas et de la diarrhée dans un peu plus de 50 % des cas. L'effet anti-tumoral est moins important avec environ 15 % de réponses objectives et 40 % de stabilisation tumorale (96). L'association d'interféron et d'une chimiothérapie n'améliore pas l'efficacité anti-tumorale mais s'accompagne d'une augmentation de la toxicité (97) .

2 Chirurgie :

En cas de tumeur métastatique, seuls 10 % des patients peuvent bénéficier d'une exérèse à visée curative (98). En cas de métastases hépatiques localisées à un lobe ou en cas d'exceptionnelle métastase hépatique unique, une chirurgie doit être effectuée (99). Dans les autres cas, une chirurgie, parfois en plusieurs temps et/ou combinée à des techniques de destruction locale telle que la radiofréquence, peut-être discutée dans les centres spécialisés (100) (101).

Une chirurgie de cytoréduction (*debulking*) peut être envisagée en cas de syndrome fonctionnel difficile à contrôler médicalement ou malgré une bonne réponse à un traitement médical. Une réduction chirurgicale, même partielle, de la masse tumorale peut en effet avoir une efficacité symptomatique durable et permettre de très longues survies. L'indication d'une transplantation hépatique peut être discutée dans certaines indications mais son intérêt reste controversé (102) (103) .

Par ailleurs la chirurgie gastrique à visée palliative a pour but de permettre au malade de s'alimenter le plus normalement possible, de contrôler les symptômes afin d'améliorer la qualité de vie.

La chirurgie palliative est indiquée devant une tumeur obstructive hémorragique ou douloureuse et lorsqu'une chirurgie curative ne peut être envisagée.

a Exérèse palliative :

Cette technique se définit comme une intervention laissant en place du tissu néoplasique, des métastases hépatiques, des métastases péritonéales ou des ganglions inextirpables. Elle est représentée par la gastrectomie palliative ou de propreté sans curage ganglionnaire.

b Dérivations palliatives :

Les dérivations palliatives laissent en place la tumeur, elles sont indiquées devant une tumeur sténosante inextirpable. Il s'agit le plus souvent d'une gastro-entéro-anastomose.

c Stomies digestives :

Elles sont indiquées dans le cas d'une tumeur inextirpable obstructive et qu'une dérivation interne ne peut être pratiquée. Il s'agit soit d'une gastrostomie ou de jéjunostomie d'alimentation.

3 Radiologie interventionnelle :

Les TNE gastriques prédisposent à la formation de lésions métastatiques dans le foie qui vont dériver environ 90% de leurs besoins en oxygène et nutriments en utilisant l'artère hépatique. Cette artère offre donc une cible de choix pour traiter les métastases hépatiques, notamment en créant un environnement ischémique destiné à affaiblir les foyers tumoraux secondaires (tout en protégeant les hépatocytes sains qui utilisent préférentiellement la veine hépatique), ou en diffusant des agents chimiothérapeutiques par voie artérielle directement au cœur des métastases.

a Embolisation :

L'objectif de l'embolisation de l'artère hépatique (EAH) est donc l'induction d'une ischémie au sein de la tumeur à l'aide d'agents variés (cyanoacrylate, alcool polyvinyle, microsphères ou particules de caoutchouc). L'EAH est indiquée pour les patients présentant une tumeur non résecable, des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale et présentant une progression rapide des métastases hépatiques (104). L'EAH permet de réduire le volume tumoral hépatique et les symptômes, ainsi que d'améliorer les marqueurs biophysiques après évaluation radiographique (105).

Une étude a montré que l'EAH donnait de meilleurs résultats lorsqu'elle était suivie d'une chimiothérapie systémique (106). L'efficacité de cette technique chirurgicale a donc été améliorée en couplant des agents chimiothérapeutiques, pour ainsi donner naissance à la chimio-embolisation.

b Chimio-embolisation :

La chimio-embolisation de l'artère hépatique (CEAH) va permettre, en plus de la création d'une ischémie, d'introduire des molécules chimiothérapeutiques au sein des métastases, jusqu'aux capillaires sanguins, et donc de concentrer jusqu'à vingt fois plus l'agent chimiothérapeutique par rapport à un traitement systémique classique (107) (Figure 34). Malgré cet avantage annoncé, la majorité des études scientifiques ne note aucune amélioration significative de la CEAH par rapport à l'EAH sur la survie des patients. Malgré cela, l'efficacité de la CEAH est améliorée grâce à l'utilisation de thérapies adjuvantes comme la chimio-infusion artérielle hépatique (CAH). La CAH va permettre d'augmenter le bénéfice clinique de la CEAH, particulièrement pour les tumeurs fonctionnelles et peu différenciées (108) (105). Néanmoins, et comme pour toutes les procédures chirurgicales, ces protocoles

présentent des risques, lesquels incluent des abcès hépatiques, des pertes de fonction hépatique, une crise carcinoïde ou encore des effusions pleurales.



Figure 34 : Contrôle TDM après chimio-embolisation : plages de nécrose hypodenses, témoignant d'une ischémie et d'une destruction parenchymateuse en lieu et place de métastases .

4 Chimiothérapie :

La place de la chimiothérapie systémique reste importante en cas de TNE pancréatique métastatique évolutive puisque ces tumeurs sont habituellement considérées comme chimiosensibles. Une chimiothérapie systémique est le traitement de première intention dans cette situation.

La place de la chimiothérapie est plus discutée en cas de TNE gastriques en raison d'une moins bonne chimiosensibilité. Une chimiothérapie systémique n'est pas considérée comme le traitement de première intention de ces tumeurs et elle doit être réservée aux patients en bon état général dont les métastases sont symptomatiques

ou évolutives ayant échappé à un traitement antérieur par analogues de la somatostatine.

Le rôle exact de la chimiothérapie adjuvante dans les TNE gastriques type III ou mal différenciées n'est pas encore bien élucidé, pour ces patients, la chimiothérapie de référence est l'association streptozotocine + 5-FU + doxorubicine ou cyclophosphamide (109) (110), qui permet d'obtenir 15 à 30 % de réponses objectives (111). La durée de réponse n'est que de l'ordre de quelques mois et, en cas de bonne réponse, il faut discuter un geste chirurgical.

5 Thérapies ciblées :

Les options thérapeutiques présentées auparavant pour traiter les TNE montraient des résultats globalement limités. En effet, la nature faiblement proliférative de ces tumeurs va limiter l'efficacité des traitements systémiques tels que la chimiothérapie. Le fait que ces tumeurs particulières soient d'une grande hétérogénéité empêche la mise en place de traitements consensuels et constitue un véritable défi clinique. C'est dans ce contexte que s'est développé le concept de thérapie ciblée.

La thérapie ciblée se définit comme un type de traitement qui utilise des molécules pour identifier et attaquer des types spécifiques de cellules cancéreuses, en limitant au maximum les effets indésirables sur les cellules saines (National Cancer Institute - Dictionary of Cancer Terms). La majorité des molécules de thérapie ciblée visent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

Dans le cadre des TNE digestives, la thérapie ciblée va s'articuler autour de trois grandes caractéristiques de ces tumeurs : (1) la surexpression de certains récepteurs

à activité tyrosine kinase (RTKs), (2) l'hypervascularisation et (3) la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

Les études en cours et celles à venir permettront de mieux définir les modalités d'utilisation et la place de ces thérapies ciblées dans la stratégie thérapeutique des TNE. D'autres études pourraient également démontrer l'intérêt d'autres thérapies ciblées, comme c'est le cas de récents travaux suggérant l'intérêt d'un blocage simultané de la voie VEGF et MET (112).

6 Radiothérapie métabolique

L'essor de l'utilisation de ces analogues de la somatostatine a conduit au développement de la radiothérapie métabolique, d'abord en tant que méthode diagnostique puis rapidement à visée thérapeutique. Cette pratique consiste à radio-marquer les analogues de la somatostatine, et ainsi permettre un meilleur ciblage des tumeurs par les radiations (113) . Le premier radio-analogue commercialisé est l'Octréoscan (^{111}In -octréotide), et il permet d'augmenter la survie des patients (114).

De nos jours, d'autres radionucléides plus efficaces et mieux tolérés ont été développés, il s'agit du [^{68}Ga -DOTA-Tyr3] octréotide et du [^{68}Ga -DOTA-Tyr3] octréotate (115). Ce type de thérapie est particulièrement recommandé pour les cas de TNE inopérables ou métastatiques. Les taux de réponse varient entre 15 et 35% selon les radiopeptides considérés, et les effets secondaires sont modérés (116) .

INDICATIONS

La prise en charge thérapeutique des TNE gastriques dépend de leur type et de la présence ou non de métastases. En général, la chirurgie à ciel ouvert reste le seul

moyen traitement curatif, mais l'endoscopie tout comme la laparoscopie semble avoir un rôle émergent dans la PEC thérapeutique.

TNE gastriques type I :

La plupart des TNE gastriques type I sont pris en charge endoscopiquement.

Les lésions de < 1 cm et comme elles ont un faible potentiel métastatique sont sujettes à une simple surveillance annuelle par FOGD.

Les lésions de > 1 cm, étant donné leur risque moyen de métastases, doivent être résectionnées. Cette résection doit être faite généralement après une écho-endoscopie qui a une valeur tranchante pour le choix de la technique de résection :

- Si l'écho-endoscopie met en évidence une atteinte isolée de la muqueuse et de la sous muqueuse, une résection endoscopique par EMR ou ESD est alors indiquée.
- Si par contre l'écho-endoscopie objective une invasion de la musculature ou l'existence d'adénopathies péri-tumorales, la résection chirurgicale est indiquée.

La chirurgie carcinologique est également préconisée quand il existe plus de 6 lésions dont 3 ou 4 sont supérieures à 1 cm ou dont une est supérieure à 2 cm.

L'antrectomie est connue comme alternative chirurgicale pour les patients ayant des lésions multifocales (>6 lésions dont 3 ou 4 sont supérieures à 1 cm ou dont une est supérieure à 2 cm), récidivantes ou étendues localement. Elle vise à supprimer les cellules G et par conséquent la sécrétion de la gastrine, ce qui va engendrer une régression des lésions de gastrite chronique dans 90% des cas (117).

Les analogues de la somatostatine ont une place importante dans le traitement des TNE gastriques de type I surtout quand les lésions sont nombreuses et bien différenciées.

Les antagonistes de la gastrine restent un moyen prometteur dans le futur pour le traitement de ce genre de tumeur (118) (3).

TNE gastriques type II :

Vu le risque de dissémination lymphatique et des métastases, toutes les lésions de type II doivent être résectionnées.

La résection endoscopique est indiquée pour toutes les lésions localisées et la chirurgie pour les lésions avec extension pariétale ou métastatique. Par ailleurs les lésions multiples peuvent être prises en charge endoscopiquement ou chirurgicalement.

Comme l'hypergastrinémie dans les TNE gastriques type II est le plus souvent secondaire à des gastrinomes qui doivent être idéalement et par la même occasion être identifiés et résectionnés en per opératoire, l'antrectomie se trouve dans ce cas d'aucune utilité.

TNE gastriques type III :

La chirurgie des TNE type III doit tenir compte des mêmes règles carcinologiques utilisées pour le traitement des adénocarcinomes gastriques.

Une gastrectomie totale ou partielle associée à un curage ganglionnaire est le plus souvent indiqué.

Quant aux patients au stade métastatique une chimiothérapie néoadjuvante a une place importante pour la préparation à un acte chirurgical à visée curative.

L'algorithme suivant facilite globalement la PEC des TNE gastriques (Figure 35) :

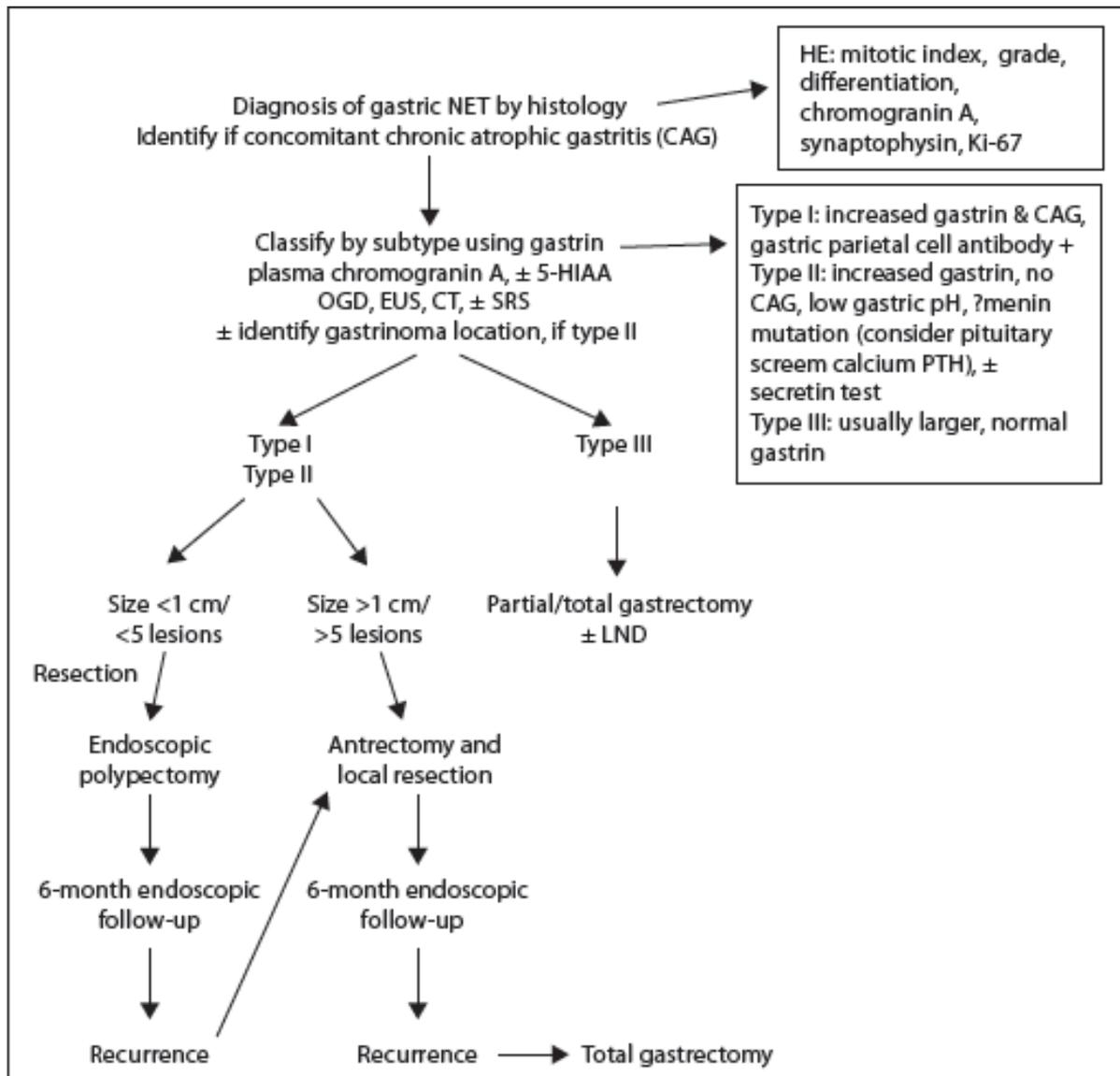


Figure 35 : Algorithme de la PEC des TNE gastriques bien différenciées.

XII SURVEILLANCE :

Le pronostic des TNE dépend du site de la tumeur, des caractéristiques anatomopathologiques, de la présence de métastases et surtout de celle d'un syndrome carcinoïde. Généralement les patients présentant un grand risque de récurrence tumorale sont ceux qui présentent des tumeurs >2cm avec envahissement ganglionnaire et un facteur Ki-67 > 5%, ce qui impose une surveillance rigoureuse par:

- CgA et 5-HIAA tous les 3 à 6 mois
- Scanner TAP tous les ans
- Eventuellement un octréoscan si les deux premiers examens objectivent des anomalies (69).

Les nouvelles recommandations de la PEC des TNE gastriques imposent une surveillance tous les deux ans pour le type I et de façon annuelle pour le type II (119), cette surveillance se base sur une FOGD et une gastrinémie. De même, la gastrite chronique atrophique doit bénéficier de biopsies régulières pour prévenir le risque d'adénocarcinome.

Quant aux TNE gastriques type III bien différenciées traitées par résection, une surveillance par CgA sérique et par FOGD tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement pendant 3 ans est exigée. Pour les TNE gastriques type III bien différenciées métastatiques le rythme de surveillance se réduit à 3 mois d'intervalle (119).

ETUDE PRATIQUE

I MATERIEL ET METHODE :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 9 cas de TNE gastriques colligés au service de médecine B au CHU Ibn SINA de Rabat sur une période de 5 ans (Janvier 2010 au juin 2015). Tous les patients ont bénéficié :

- D'une FOGD assortie de prélèvements biopsiques.
- D'un examen anatomopathologique incluant une immunohistochimie avec recherche des marqueurs neuroendocrines classiques (chromogranine A et Synaptophysine) et recherche d'HP,
- D'un bilan d'extension incluant : une radiographie thoracique, une échographie abdominale, une écho-endoscopie gastrique, un scanner TAP, l'octreoscan n'ayant pas pu être fait vu son inaccessibilité.
- D'un bilan biologique comprenant une gastrinémie. D'autres bilans ont été demandés pour quelques cas en fonction du contexte.

CRITERES D'INCLUSION :

Ont été inclus dans cette étude :

- Tous les dossiers ayant pour diagnostic histologique une TNE gastrique avec ou sans métastases.
- Patients hospitalisés au service de médecine B.
- Dossiers disponibles et exploitables.

CRITERES D'EXCLUSION :

Ont été exclus de cette étude :

- Tous les patients ayant une TNE à localisation non gastrique.
- Patients perdus de vue.
- Dossiers incomplets.

PARAMETRES ETUDIES :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service de médecine B au CHU IBN SINA de Rabat et à partir des dossiers médicaux des malades ayant été hospitalisés au service. Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient permettant de faciliter le recueil et l'analyse des différents paramètres cliniques, histologiques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. (Figure 36)

LIMITES METHODOLOGIQUES :

Comme dans toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers médicaux du service. Certaines données manquaient : certains antécédents personnels et familiaux des patients, existence ou absence de facteurs de risque, les comptes rendus des FOGD de contrôle, les examens anatomopathologiques des biopsies au cours de la surveillance et surtout les coordonnées des patients ce qui a rendu leur suivi post thérapeutique difficile voire impossible dans certains cas.

<p style="text-align: center;">IDENTITE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numéro du dossier : - Numéro d'entrée : - Nom : - Prénom : - Age : - Sexe : - Origine : - Lieu d'habitat : 	<p style="text-align: center;">EXAMEN PHYSIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal : - Masse abdominale : - Hépatomégalie : - Splénomégalie : - Ascite : - Ganglion de Troisier : - Sensibilité épigastrique : - Pâleur cutanéomuqueuse : - Adénopathies périphériques :
<p style="text-align: center;">MOTIF D'HOSPITALISATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleurs abdominales : <ul style="list-style-type: none"> • Epigastralgies • Douleurs de l'hypochondre droit • Douleurs de l'hypochondre gauche • Douleurs abdominales diffuses - Nausées et/ou vomissements : - AEG, Amaigrissement, Anorexie : - Hémorragie digestive : - Trouble du transit : - Dyspepsie : - Syndrome paranéoplasique : - Syndrome carcinoïde : - Autres : Evolution des signes : <ul style="list-style-type: none"> • <ou= 1 mois • 1 mois-6 mois • 6 mois-1 ans • 1 an - 2 ans • > 2ans 	<p style="text-align: center;">FOGD (Caractéristiques des lésions polypoides)</p> <p><u>Siège :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Fundique ○ Antro-pylorique ○ Petite courbure ○ Grande courbure ○ Etendue <p><u>Nombre :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unique ○ Multiples (.....) <p><u>Taille :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <10 mm ○ 10-20 mm ○ >20 mm <p><u>Aspect macroscopique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Sessile ○ Ombiliquée ○ Ulcérée <p><u>Lésions associées :</u></p>
<p style="text-align: center;">FACTEURS DE RISQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Biermer - Syndrome de Zollinger Ellison - Gastrite chronique atrophique - Néoplasie endocrine multiple - Contexte de maladie auto-immune - Absence de contexte particulier 	<p style="text-align: center;">EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE</p> <p><u>Examen microscopique :</u></p> <p><u>Immunohistochimie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ac antiChmogranine A : ○ Ac antiSynaptophysine : ○ Ac antiCD56 : ○ Ki67 : <p><u>Lésions de la muqueuse péritumorale :</u></p> <p><u>Conclusion :</u></p>

<p style="text-align: center;">BIOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gastrine : -CgA : -5-HIAA : -Autres : 	<p style="text-align: center;">TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Résection endoscopique : -Chirurgie : <ul style="list-style-type: none"> o Antrectomie o Résection atypique o Gastrectomie o Métastasectomie -Analogues de la somatostatine -Abstention
<p style="text-align: center;">BILAN D'EXTENSION</p> <p><u>Radiographie pulmonaire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Normale o Métastases pulmonaires <p><u>Echographie abdominale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Normale : o Métastases hépatiques : o Adénopathies profondes : o Epaissement digestif : o Epanchement intrapéritonéal : <p><u>Scanner TAP :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o <u>Normal</u> o <u>Envahissement</u> <p><u>locorégional</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o <u>Extension vasculaire</u> o <u>Carcinose péritonéale</u> o <u>Epanchement</u> <p><u>intrapéritonéal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o <u>Métastases hépatiques</u> <p><u>Echo-endoscopie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Envahissement pariétal : <ol style="list-style-type: none"> 1. Muqueuse 2. Sous muqueuse 3. Musculeuse 4. séreuse o Adénopathies périgastriques : 	<p style="text-align: center;">EVOLUTION</p> <ul style="list-style-type: none"> -Stabilité lésionelle -Rémission complète -Récidive tumorale -Non précisée

Figure 36 : Fiche d'exploitation

II RESULTATS :

A Epidémiologie :

1 Fréquence :

Durant une période de 5 ans et demi (s'étalant du 01/01/2010 au 30/06/2015) 28 cas de TNE digestives ont été colligés au service de médecine B au CHU Ibn SINA de Rabat, parmi lesquelles on compte 9 TNE gastriques soit 32,15 % des tumeurs neuroendocrines digestives.

2 Age :

L'âge moyen de nos patients est de 46,8 ans avec des âges extrêmes allant de 32 à 67 ans.

3 Sexe :

Dans notre série, on note une légère prédominance féminine avec un Sex-Ratio de 0,8 H/F. Les femmes représentaient 55,6 % des patients (OBS : 1, 3, 4, 5, 6)

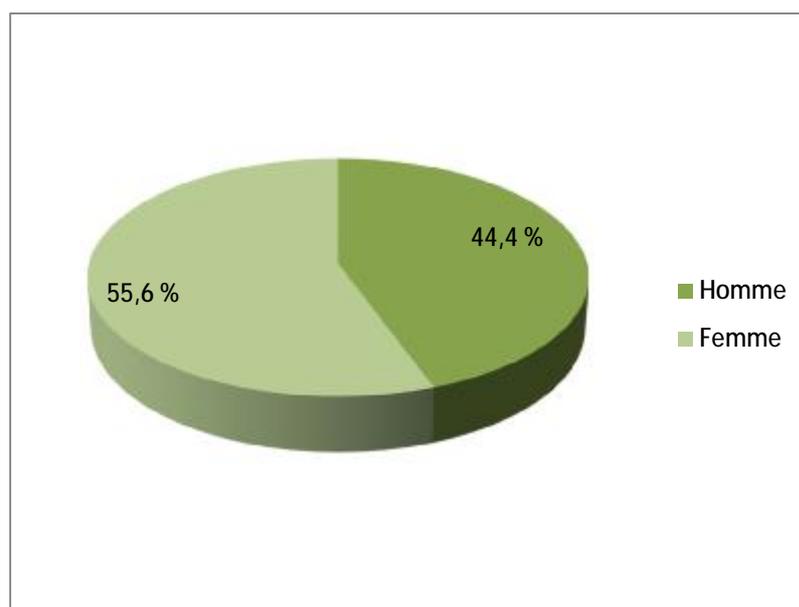


Figure 37 : Distribution des TNE gastriques en fonction du sexe

4 Facteurs de risque :

Les deux facteurs de risque majeurs détectés dans notre série étaient :

- La gastrite chronique atrophique présente chez 7 de nos patients soit 77,7% (OBS N = 1,2, 3, 5, 6,7, 8)
- Syndrome de Zollinger-Ellison présent seulement chez un seul patient (OBS N=9)

B Etude clinique :

1 Délai diagnostique :

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie initiale et le diagnostic histologique est très variable allant de 1 mois à 2 ans avec une moyenne de 13,5 mois.

2 Circonstances de découverte :

Les deux symptômes d'appel principaux sont les épigastralgies et l'altération de l'état général.

a Epigastralgies :

Les épigastralgies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes dans 85,7 % de nos cas.

b Altération de l'état général :

L'AEG, présente dans 71,5% des cas, était toujours associée à d'autres symptômes

c Syndrome anémique :

A été retrouvé chez seulement 28,5 % des patients (OBS=2,4). Il était sévère dans l'observation N=2 ; c'est un patient qui avait en plus de la TNE gastrique une cirrhose hépatique compliquée d'une rupture de varices œsophagiennes.

d Syndrome carcinoïde :

Aucun de nos patients n'a présenté de syndrome carcinoïde.

e Autres :

La TNE a été découverte fortuite dans deux cas (OBS N =5 et 7) lors de la surveillance de la maladie de Biermer par FOGD, soit 22,2 % de nos patients.

3 Examen physique :

- Une sensibilité épigastrique a été notée dans le 1/3 des cas. (OBS N=6, 8,9)
- une pâleur cutanéomuqueuse a été objectivée chez le 1 /3 des patients.
- Une hépatomégalie a été retrouvée chez 2 patients :
- Cas N=2 HMG dans le cadre d'une cirrhose d'origine auto-immune
- Cas N=9 HMG métastatique
- Chez 3 patients l'examen clinique a été strictement normal.

C Etude paraclinique :

1 Bilan diagnostique :

a FOGD :

La FOGD a été réalisée chez tous les patients, et a objectivé une lésion polyploïde dans tous les cas.

▼ Siège :

- Lésions intéressant le fundus dans 66,6 % des cas. (OBS = 1, 2, 3, 5, 7, 8)
- Lésions siégeant au niveau de la petite courbure dans 3 cas (OBS = 2, 6, 8)
- Lésions siégeant au niveau de la grande courbure dans 2 cas (OBS=2,4) soit 22 % des cas.
- La localisation antrale était objectivée chez deux patients (OBS=7, 9) soit 22,2 % de cas.

▼ Nombre :

Les lésions polyploïdes étaient présentes endoscopiquement chez tous nos patients, leur nombre variait entre 1 et 7.

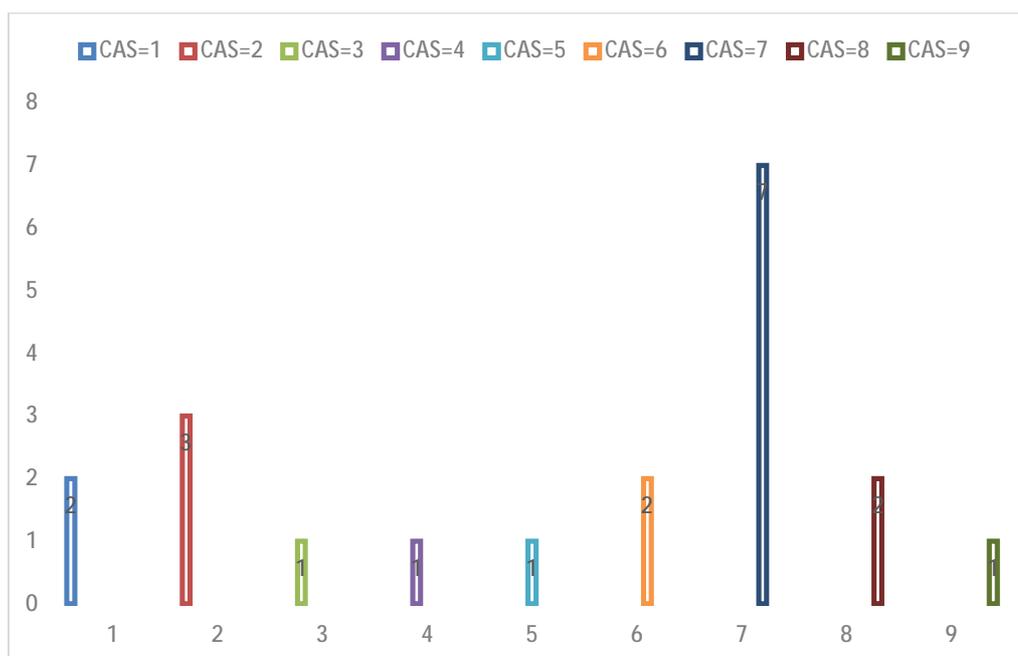


Figure 38 : Nombre de lésions polyploïdes par cas

▼ Taille :

La taille des lésions polyploïdes était variable entre quelques mm à des lésions >2cm :

- 3 patients avaient une formation polyploïde ayant une taille : <10 mm (OBS N= 1,2 ,5)
- 3 patients avaient une formation polyploïde ayant une taille : entre 10 et 20 mm (OBS N= 3, 6,7)
- 3 patients avaient une formation ayant une taille : > 20 mm (OBS N=4, 8, 9)

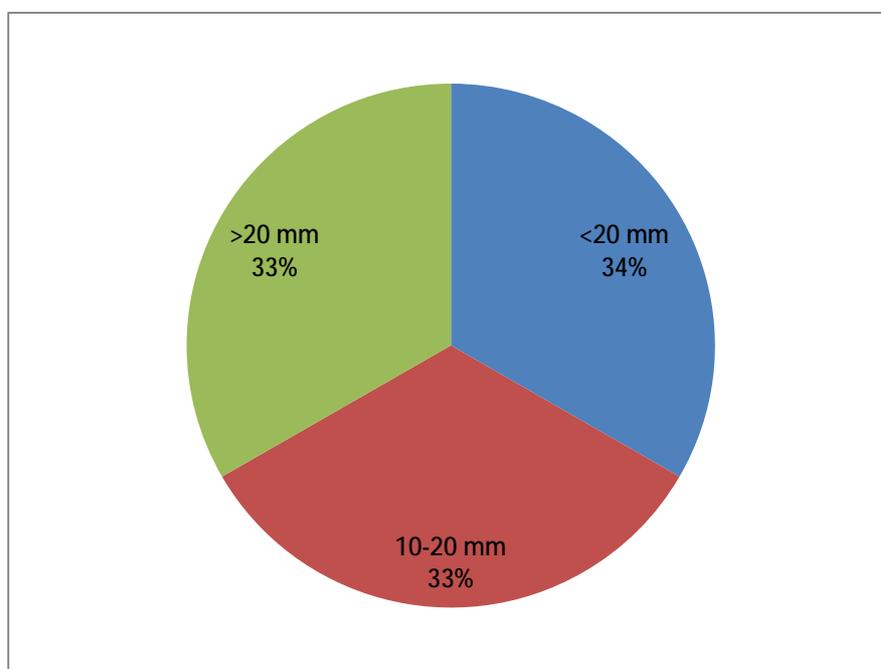


Figure 39 : Distribution des TNE gastriques en fonction de la taille des lésions

▼ Aspect macroscopique :

Macroscopiquement les formations polyplœides avaient des aspects différents :

- Ulcéré dans 44,4 % des cas. (OBS N=2, 5, 8, 9)
- Sessile dans 33,3 % des cas. (OBS N=3, 6, 7)
- Ombiliqué dans 22,3 % des cas. (OBS N=1, 4)

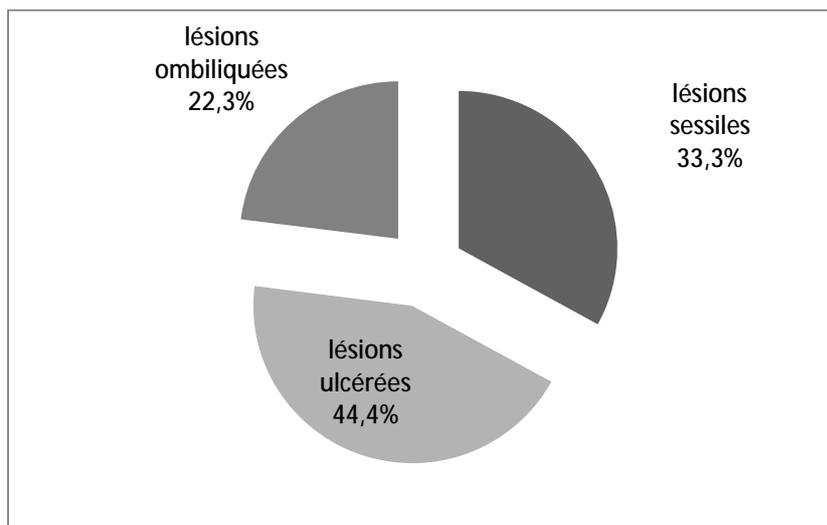


Figure 40 : Aspect macroscopique des lésions polyplœides

▼ Lésions associées :

- Deux cas avaient des varices œsophagiennes (OBS N=2 et 9)
- Une gastrite érythémateuse a été associée aux lésions polyplœides chez 4 de nos patients. (OBS N=1, 3, 5, 8)

b Etude anatomopathologique :

▼ Examen microscopique :

L'étude microscopique des prélèvements biopsiques des formations polyplœides a objectivé le même aspect chez tous les patients. Ainsi, l'aspect typique était une architecture le plus souvent lobulaire ou micronodulaire ; le stroma était d'abondance variable, mais toujours très vascularisé, les cellules tumorales étaient

monomorphes ; leur taille est le plus souvent moyenne ; leur noyau à chromatine fine est en position centrale ; leur cytoplasme était généralement abondant et à limites nettes.

✓ Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique avec utilisation des marqueurs neuroendocrines et endocrines comme l'anticorps anti Chromogranine A, l'anticorps anti Synaptophysine a été réalisé et a confirmé le diagnostic des TNE gastrique chez tous nos patients.

- La chromogranine A a été détectée chez 100 % des patients.
- Le marqueur de la synaptophysine était positif chez 5 patients sur les 6 patients qui ont bénéficié de ce marquage. (OBS=1, 2, 4, 5, 6)
- Cependant, le marquage pour la N-CAM ou la CD56 n'a été fait que chez un seul patient (OBS N=7) et s'est révélé positif.
-

✓ Facteur pronostique Ki-67 :

- L'évaluation de l'activité proliférative des cellules tumorales par le Ki-67 a été faite chez tous nos patients.
- Ce facteur était <2% dans 78% des cas et >2% dans 22% des cas (OBS N=4,9)

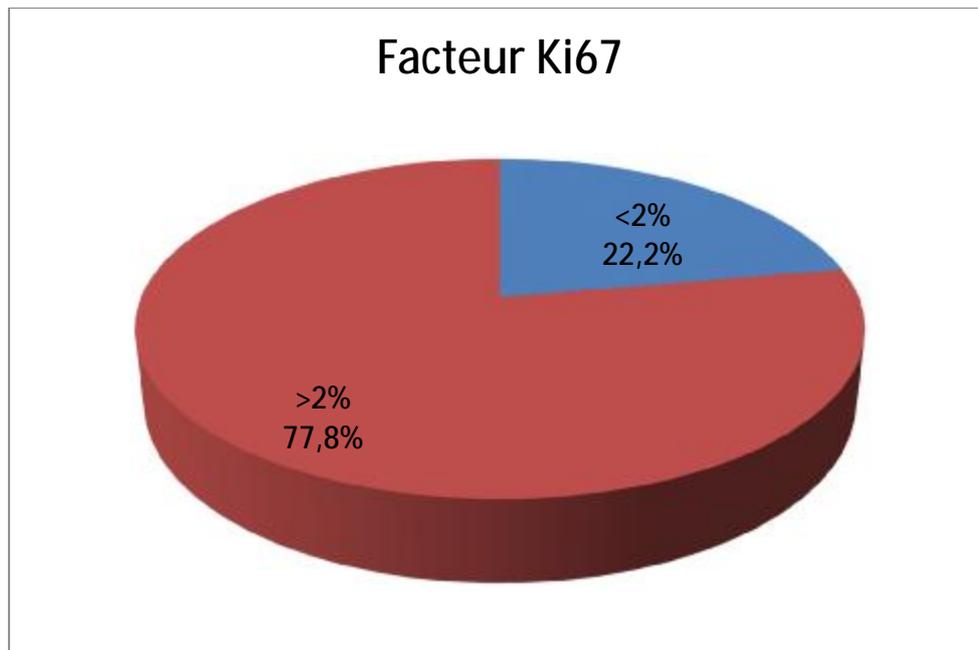


Figure 41 : Classification des TNE gastriques après évaluation par le facteur Ki-67

▼ Etude de la muqueuse péritumorale :

L'étude de la muqueuse péritumorale a objectivé :

- une métaplasie intestinale dans 50 % des cas. (OBS N=1, 2, 6, 7)
- des lésions de dysplasie chez un seul patient (OBS N=6)
- Une hyperplasie des ECL seulement chez un patient (OBS N=7)
- Des lésions de gastrite chronique atrophique 7 patients (OBS N=1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)

▼ Degré de la différenciation :

Toutes les TNE gastriques étaient bien différenciées G1 sauf chez un seul patient (OBS=4) où elle a été peu différenciée G3.

c Gastrinémie :

Elle n'a pu être faite que chez 7 patients. Chez ces derniers, une hypergastrinémie a été objectivée avec des taux variant entre 8*N et 15*N.

d Autres bilans biologiques :

Chez deux malades qui ont présenté une anémie macrocytaire (OBS= 3, 8) et dans le cadre de la recherche de la maladie de Biermer, les Anticorps anti facteur intrinsèque et les Anticorps anti cellules pariétales ont été positifs.

2 Bilan d'extension :

a Radiographie thoracique :

Elle était normale chez tous les patients.

b Echographie abdominale :

Réalisée chez tous nos patients, elle a objectivé :

- Un épaissement gastrique dans 33,3% des cas (OBS N=1, 7, 8)
- Des métastases hépatiques dans un seul cas (OBS N=9)
- Un foie de cirrhose avec hypertension portale dans un cas (OBS N=2)

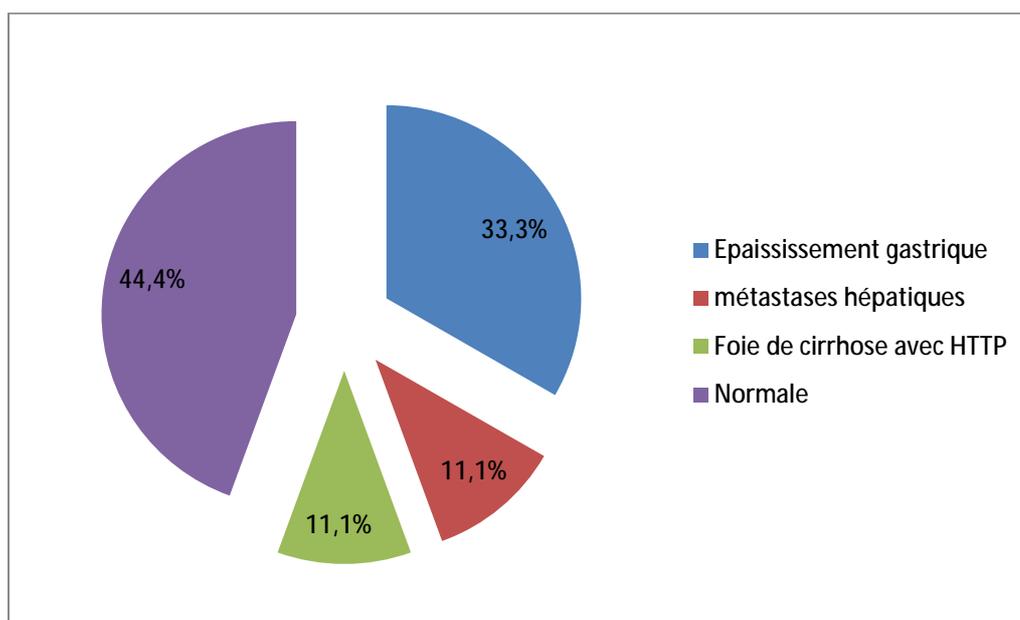


Figure 42 : Données de l'échographie abdominale

c Tomodensitométrie TAP :

Tous nos patients ont bénéficié d'un scanner TAP qui a objectivé des métastases hépatiques dans un seul cas (OBS N=9)

d Echo-endoscopie gastrique :

- Elle a été pratiquée chez 8 de nos patients.
- Seulement deux patients présentaient un envahissement de la musculuse (OBS N=4 et 6),
- 4 patients soit 44,4 % des cas présentaient un envahissement qui se limitait à la sous muqueuse. (OBS N =1, 2, 3 ,7)
- L'écho-endoscopie était normale chez un seul patient (OBS N=5)
- Les adénopathies péri-tumorales n'ont été objectivées chez aucun patient.

D Classification :

Sur la lumière des critères épidémiologiques, cliniques, endoscopiques, histologiques et biologiques, on a classé nos cas en 4 types :

- 7 cas ont été considérés comme TNE type I (OBS N=1, 2, 3, 5, 6, 7, 8)
- Un cas a été considéré comme TNE type II (OBS N=9)
- Un cas a été considéré comme TNE type III (OBS N=4)
- Dans notre série aucune TNE type IV n'a pu être détectée.

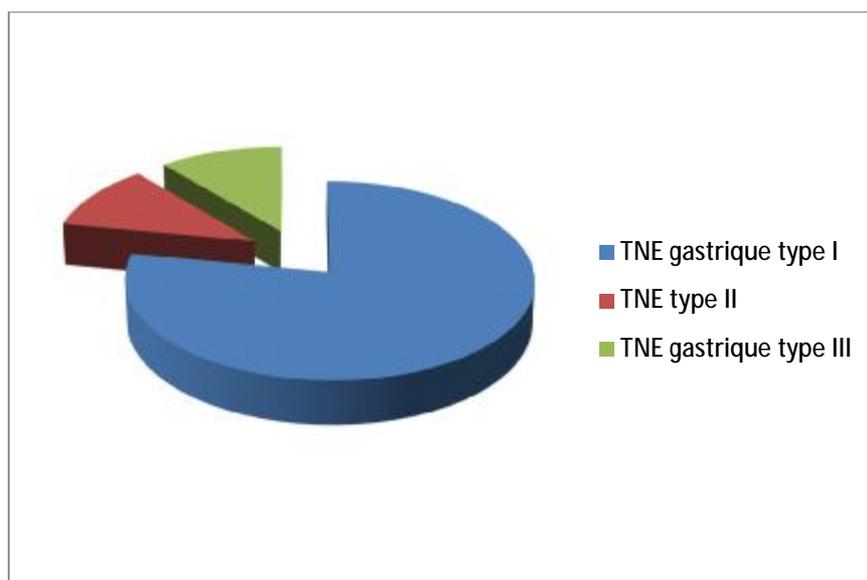


Figure 43 : Distribution des TNE gastriques en fonction du type.

E Traitement :

1 Résection endoscopique :

Elle a été réalisée chez 4 de nos patients (OBS N=3, 6, 7, 8)

2 Résection chirurgicale :

Une patiente seulement (OBS N=4) a bénéficié d'un geste chirurgical radical qui a consisté à une résection atypique emportant le processus polypoïde.

3 Chimiothérapie néoadjuvante :

Une chimiothérapie néoadjuvante a été proposée pour un patient (OBS N=9) vu les métastases hépatiques mais refusée par le patient.

4 Abstention thérapeutique :

Une simple surveillance endoscopique était préconisée chez 3 de nos cas. (OBS=1, 2, 5).

F Evolution :

1 Stabilité :

Les lésions sont restées stables chez les 3 patients qui n'ont pas eu de résection.

2 Rémission :

La rémission était la finalité des patients qui ont bénéficié d'une résection des formations polypôïdes soit par résection endoscopique soit par chirurgie.

Un seul malade (OBS N=8) n'a pas eu de contrôle endoscopique.

OBSERVATIONS

A EPIDEMIOLOGIE :

	AGE	SEXE	ANTECEDENTS	DELAI DIAGNOSTIQUE
<u>1</u>	45 ans	Féminin	-Maladie de Biermer depuis 3 ans sous traitement. -Appendicectomie il ya 20 ans	2 ans
<u>2</u>	32 ans	Homme	-Foie de cirrhose en décompensation hémorragique et ascitique d'étiologie auto-immune. -Gastrite Auto-immune (maladie de Biermer ??) -Sœur suivi pour thyroidite auto-immune	1 an
<u>3</u>	51 ans	Femme	-Aucun antécédent pathologique notable	6 mois
<u>4</u>	38 ans	Femme	-Aucun antécédent pathologique notable	1 mois
<u>5</u>	46 ans	Femme	-Anémie de Biermer depuis 5 ans sous traitement - Vitiligo depuis 10 ans. -Cholécystectomie il ya 8 ans	-
<u>6</u>	67 ans	Femme	-Anémie de Biermer depuis 15 ans sous traitement -Hypertendue depuis 20 ans sous traitement -Diabétique depuis 5 ans sous régime seul	1 an et demi
<u>7</u>	52 ans	Homme	-Anémie de Biermer depuis 3 ans -DID type 1 sous insuline depuis l'enfance	-
<u>8</u>	53 ans	Homme	-Patient opéré en <u>2001</u> pour un ulcère perforé avec réalisation d'une gastro-entéro anastomose (non documenté)	9 mois
<u>9</u>	38 ans	Homme	-Suivi pour Syndrome De Zollinger Ellison depuis 1990 -Tuberculose pulmonaire en 1995 traité et déclaré guéri e.	2 ans

B-ETUDE CLINIQUE :

Cas	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE						EXAMEN
	<u>Douleurs abdominales</u>	<u>Hémorragie digestive</u>	<u>Trouble du transit</u>	<u>AEG</u>	<u>Syndrome anémique</u>	<u>Syndrome carcinoïde</u>	PHYSIQUE
<u>1</u>	+ (Épigastralgies)	-	-	-	-	-	Pâleur CM
<u>2</u>	+ (Épigastralgies)	+ (hématémèse + méléna)	-	+	+	-	-HMG -Pâleur CM
<u>3</u>	+ (Épigastralgies)	-	+ (diarrhée)	-	-	-	Normal
<u>4</u>	-	+ (hématémèse + méléna)	-	+	+	-	Pâleur CM
<u>5</u>	Découverte fortuite au cours de la surveillance de la maladie de Biermer						Normal
<u>6</u>	+ (Épigastralgies)	-	-	+	-	-	Sensibilité épigastrique
<u>7</u>	Découverte fortuite au cours de la surveillance de la maladie de Biermer						Normal
<u>8</u>	+ (Épigastralgies)	-	-	+	-	-	Sensibilité épigastrique
<u>9</u>	+ (Épigastralgies)	-	-	+	-	-	-Sensibilité épigastrique -HMG -SMG

C -BILAN DIAGNOSTIQUE :

	FOGD (Caractéristiques des lésions polypoides)					ANATOMOPATHOLOGIE				BIOLOGIE	
	Siège	Nombre	Taille	Macroscopie	Lésions associées	Microscopie	Immunohistochimie	Lésion de la muqueuse péritumorale	Conclusion	Gastrinémie	Autres bilans
1	Fundus	2	<10 mm	Lésions surélevées à centre ombiliquées.	Muqueuse antrale congestive.	Prolifération tumorale avec noyaux monomorphes et hyperchromatiques, peu de mitoses, infiltration de la muqueuse.	-Ac anti CA : + -Ac anti S : + -Ki 67 : 1%	-Antrite chronique modérée -Hyperplasie microodulaire des ECL - HP +++ -légère gastrite chronique atrophique	TNE gastrique Bien différenciée G1	11N	-
2	-Fundus -Petite courbure -Grande courbure	3	<10 mm	Lésions ulcérées au centre.	-VO stade II -Varices sous cardiales.	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire faite de cellules monomorphes ; peu de mitose Présence d'engainement périverseux	-Ac anti CA : + -Ac anti S : + -Ki 67 : < 2 %	-Hyperplasie linéaire des ECL -HP + - légère gastrite chronique atrophique	TNE gastrique Bien différenciée G1	8N	-
3	Fundus	1	10-20 mm	Formation Polypoïde sessile	Muqueuse Erythémateuse .	Prolifération tumorale à noyaux hyperchromatiques, Et à cytoplasme abondant.	-Ac anti CA : + -Ac anti S : NF -Ki 67 : < 2 %	-Hyperplasie linéaire des ECL -Gastrite chronique atrophique modérée -Absence de métaplasie et de dysplasie -HP -	TNE gastrique Bien différenciée G1	12N	-Anémie macrocytaire -Ac anti FI : + -Ac anti cellules pariétales : +

4	Grande courbure	1	+20 mm	Surélévation nodulaire, ombiliquée recouverte d'un caillot sanguin	Absence	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire faite de cellules monomorphes ; Mitoses >10.	-Ac anti CA :+ -Ac anti S : + -Ki 67 : 20%	-Absence de métaplasie et de dysplasie -HP -	TNE gastrique peu différenciée G3	NF	-
5	Fundus	1	<10 mm	Lésion polypoïde ulcérée au centre.	Muqueuse congestive par endroits.	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire à cytoplasme abondante. Présence d'engainement périverneux sans embols vasculaires.	-Ac anti CA :+ -Ac anti S :+ -Ki 67 : < 2 %	-Absence de métaplasie et de dysplasie. -Gastrite chronique légère Auto-immune type anémie de Biermer. -HP -	TNE gastrique Bien différenciée.	10N	-
6	Petite courbure	2	10-20 mm	Lésion polypoïde sessile	Absence	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire à cytoplasme abondante. Présence d'engainement périverneux sans embols vasculaires	-Ac anti CA : + -Ac anti S : + -Ki 67 : < 2 %	-Gastrite atrophique chronique modérée. -Métaplasie intestinale. -Quelques zones de dysplasie. -HP -	TNE gastrique bien différenciée	15N	-
7	-Fundus -Antre	7	10-20 mm	Lésion polypoïde sessile.	Absence	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire à cytoplasme abondante. Présence d'engainement périverneux sans embols vasculaires.	-Ac anti CA : + -Ac anti S : NF -Ki 67 <2% -Ac anti-CD 56 : +	-Métaplasie pylorique et intestinale. -Hyperplasie fundique des ECL micronodulaire. -Légère gastrite atrophique. -HP+	TNE gastrique Bien différenciée	NF	-

8	-Petite courbure -Sous cardiale	2	+20 mm	-Présence d'un gros pli ulcéré polypoïde -Présence en sous cardiale d'une formation polypoïde avec nombreuses ulcérations à fond .	Muqueuse fundique érythémateuse .	Prolifération tumorale faite de cellules monomorphes de petite taille à noyaux hyperchromatiques.	-Ac anti CA :+ -Ac anti S: NF -Ki 67 :< 2 %	-Fundite chronique légère atrophique. -Bulbite congestive, absence d'atrophie villositaire. -Hyperplasie linéaire des ECL. -HP ++	TNE gastrique bien différenciée grade 1	10N	-Anémie macrocytaire -Ac anti FI : + -Ac anti cellules pariétales : +
9	Antre	1	+20 mm	-Présence au niveau antral d'un processus ulcéro-bourgeonnant limité non sténosant .	VO stade III au niveau des 2/3 inférieur de l'œsophage.	Prolifération tumorale d'architecture nodulaire à cytoplasme abondante. Présence d'engainement périveineux sans embols vasculaires. Mitoses >5.	-Ac antiCA :+ -Ac anti S:- -Ki 67 : 3%	NF	TNE gastrique Bien différenciée grade 1	11N	-

D - BILAN D'EXTENSION – TRAITEMENT – EVOLUTION

	BILAN D'EXTENSION				TRAITEMENT				EVOLUTION		
	TDM TAP	ECHOGRAPHIE ABDOMINALE	ECHOENDOSCOPIE		SURVEILLANCE/ ABSTENTION	TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE	TRAITEMENT CHIRURGICAL	ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINES	STABILITE	RECIDIVE	REMISSION
			Envahissement pariétal	ADP périgastriques							
1	Epaississement gastrique aux dépens de la face antérieure du corps gastrique	Epaississement gastrique	C1 , C2	-	+	-	-	-	+	-	-
2	-Foie de cirrhose + HTP -Absence de lésions secondaires	Foie de cirrhose	C1 et C2	-	+	-	-	-	+	-	-
3	Normale	Normale	C1 et C2	-	-	+	-	-	-	-	+
4	Normale	Normale	C1, C2, C3	-	-	-	Résection atypique	-	-	-	+
5	Epaississement régulier du pylore	Normale	Normale	-	+	-	-	-	+	-	-
6	Epaississement irrégulier de la paroi gastrique	Normale	C1, C2, C3	-	-	+	-	-	-	-	+

7	Epaississement irrégulier de la paroi gastrique	Epaississement gastrique avec un aspect de pseudo rein au niveau gastrique	C1, C2	-	-	+	-	-	-	-	+
8	Epaississement irrégulier de la paroi gastrique	Epaississement de la paroi gastrique	Stase gastrique importante empêchant l'exploration de la cavité gastrique	-	-	+	-	-	FOGD de contrôle dans 3 mois		
9	-Métastases hépatiques -HTP avec des VO	Métastases hépatiques	Non fait (malade non sédatable)	Malade ayant refusé de bénéficier d'une chimiothérapie pour ses métastases hépatiques, sortant sous sa demande							

III DISCUSSION :

A Epidémiologie :

1 Incidence – Prévalence- Fréquence :

Les TNE sont considérées comme des tumeurs rares en termes d'incidence, les TNE gastriques représentent environ 1 % des tumeurs digestives. Le taux d'incidence estimé pour l'Europe est de 0,84 cas pour 100 000 avec des variations importantes selon les pays (de 0,56 cas pour 100 000 en Europe de l'Est à 2,2 cas pour 100 000 en Europe du Nord) (120).

Aux États-Unis, d'après les données du registre SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) portant sur plus de 35 800 cas, le taux d'incidence est passé de 1,09 cas pour 100 000 en 1973 à 5,25 pour 100 000 en 2004. Si ces tumeurs sont rares en termes d'incidence, les données de la série américaine montrent qu'elles ont tout de même une prévalence importante, estimée à un peu plus de 103 000 cas, soit environ 35 cas pour 100 000 habitants.

Depuis 1950, la prévalence des TNE gastriques a triplé par rapport à celle de toutes les TNE digestives, passant de 2,6 % à 8,7 %. Ainsi, elles représentent maintenant 1,77% de toutes les tumeurs gastriques (121). Cette nette augmentation est probablement due à l'utilisation accrue des examens endoscopiques, à l'amélioration des techniques immunohistochimiques, mais également grâce au nombre considérable d'études épidémiologiques portant sur ce genre de tumeurs. Pour l'incidence en fonction du type, le type I représente entre 70% et 80% des TNE gastriques, le type II représente 5% à 6%, et le type III entre 14% et 25 %. Par ailleurs, le type IV reste relativement rare.

Selon Malcolm B (122), la prévalence moyenne des TNE gastriques en Europe était de 0,32 (0,09-0,92), de 0,17 aux USA. Cependant, la prévalence la moins élevée a été déclarée au Japon, étant de l'ordre de 0,05 pour 10000 habitants.

La fréquence des TNE gastriques par rapport aux TNE digestives est différente d'une série à l'autre (Tableau 9). Dans notre étude, les TNE gastriques représentent 32,15 % d'un total de 28 TNE digestives, les TNE recto-coliques restent les plus fréquentes (123). (Figure 44)

Tableau 9 : Fréquence des TNE gastriques par rapport aux TNE digestives.

<u>Auteurs</u>	<u>Nombre de cas de TNE digestives</u>	<u>Fréquence des TNE gastriques</u>
Chang S (124)	187	21,9%
Ramirez M (125)	92	8,7 %
Lepage C (126)	229	6,1 %
Irvin M (127)	8305	3,19%
Melinda A (128)	11724	7,2%
Mee-Yon Cho (123)	4951	14,6%
Notre étude	28	32,15%

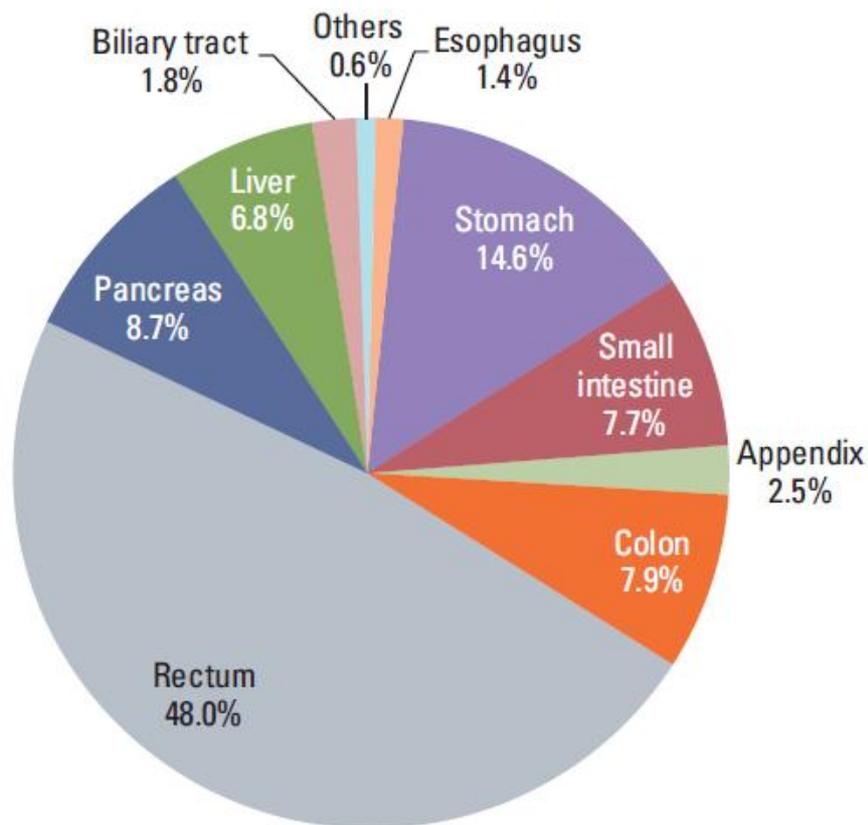


Figure 44 : Distribution des TNE digestive selon Mee-Yon Cho

2 Age – Sexe – Ethnie :

La plupart des articles publiés sur les TNE gastriques concernent des cas isolés ou des séries d'effectifs réduits rendant difficile l'appréciation de l'âge et du sexe des patients atteints de ces tumeurs. Néanmoins, on note une légère prédominance féminine dans les tumeurs neuroendocrines type I.

Par contre, une atteinte masculine par les TNE dites gastrine-indépendante est prédominante.

Dans notre série, on note une prédominance féminine (57,14 %) pour les TNE type I, ce qui rejoint les données de la littérature. (Tableau10)

Pour l'âge, notre série a objectivé que la moyenne d'âge des TNE gastriques de type I est bien inférieure à la moyenne des autres séries ce qui peut être due au nombre limité de cas dans notre échantillon.

Tableau 10 : Distribution des TNE gastriques type I selon l'âge et le sexe.

Auteur	Nombre	Age moyen	Extrêmes d'âge	Sexe (F/H)
William C (129)	66	63,5	73,2-89,4	45/11
Kurt B (130)	51	66	39-86	38/13
Elletra M (131)	33	65	23-81	24/9
Guillem P (132)	23	50	38-84	14 /9
Rebecca M (133)	104	61	29-89	57/47
Notre étude	7	39	32-53	4/7

Selon William C, l'incidence des TNE gastriques type I est de 57,1% chez les caucasiens, de 34,3% chez les hispaniques et de 2,9 % chez les afro-américains. Cependant d'autres séries ne rapportent aucun facteur racial.

B Etude clinique :

1 Délai diagnostique :

L'analyse de nos résultats a révélé que le délai de consultation était long, il était en moyenne de 13,5 mois. Ce retard de PEC est dû à l'éloignement des patients des structures sanitaires, à la banalisation des symptômes par les patients, à leur négligence, ainsi qu'au caractère insidieux et lent de l'évolution de ces tumeurs.

La longue durée d'évolution avant la consultation rend compte de la forme avancée retrouvée dans notre série au stade de métastases hépatiques dans un seul cas.

2 Circonstances de découverte :

Le diagnostic clinique des TNE gastriques est souvent tardif, du fait de l'absence de signes cliniques spécifiques. Les motifs de consultation les plus fréquents dans notre série ont été les épigastralgies 85.7% et l'altération de l'état générale 71,5%. Ce sont également les motifs les plus retrouvés dans plusieurs séries américaines. Par ailleurs, les tumeurs type III et IV sont susceptibles d'être très symptomatiques vu qu'elles sont généralement à l'origine de la sécrétion de plusieurs peptides spécifiques. (Tableau 11)

La découverte fortuite d'une lésion polypoïde au cours d'une FOGD réalisée pour une autre indication représente aussi un moyen significatif de diagnostic des TNE gastriques. Dans notre série, 22,2% des patients ont présenté une TNE gastrique au cours de la surveillance endoscopique de leur maladie de Biermer, ce qui rejoint les résultats de la littérature.

Tableau 11 : La présentation clinique des TNE gastriques

	Rebecca M	Notre série
Asymptomatique	100 (12,2%)	2(22,2%)
Douleurs abdominales	314 (43,8%)	6(85,7%)
Hémorragie digestive	151(21,1 %)	2 (28,5%)
AEG	110 (15 ,3%)	5(71,5%)
Syndrome carcinoïde	102 (14, 3%)	-
Autres	194 (19,2 %)	-

3 Examen physique :

L'examen clinique est souvent pauvre. Il doit chercher en général une sensibilité épigastrique (présente dans 33,3% des patients dans notre étude), une pâleur cutanéomuqueuse secondaire à une lésion qui saigne ou à une anémie de Biermer présente dans 3 de nos cas. Il était normal chez 3 patients.

C Etude paraclinique

1 Bilan diagnostique :

a FOGD :

La fibroscopie oesogastroduodénale est l'examen paraclinique essentiel pour le diagnostic des TNE gastriques. Elle permet de préciser le siège, le nombre, la taille et l'aspect de la tumeur ainsi que la réalisation de biopsies dont l'examen anatomopathologique donne la certitude diagnostique.

Selon Kurt B, il existe un parallélisme entre la taille et le type de la tumeur. Ainsi les TNE types III et IV sont généralement plus grandes que celles du type I. Selon d'autres auteurs, il est admis qu'il existe une corrélation entre le diamètre de la lésion et la profondeur de sa progression. Cependant, pour les TNE gastriques de type I, il n'existe aucun lien entre la multifocalité des lésions et le risque de présence de métastases (134) (135) (136) (137). (Tableau 12)

Tableau 12 : Nombre de lésions en fonction du type du TNE .

Type des TNE	Kurt B		Notre étude	
	Lésion unique	Lésions multiples	Lésion unique	Lésions multiples
I	10	10	2	5
II	20	-	1	-
III	19	-	1	-
IV	43	15	-	-

La fréquence des localisations fundiques et corporeales gastriques des TNE gastriques dans notre série est de 66.6%, les mêmes résultats ont été retrouvée dans d'autres études (130). En effet, le fundus et le corps de l'estomac représentent les localisations préférentielles des TNE type I, II et III, à la différence des tumeurs de type IV qui peuvent être retrouvées sur toute la paroi gastrique.

Tableau 13 : Fréquence des différentes localisations des TNE gastriques de type I

	William C	H yng HK	Notre étude
Fundus	13 (83 ,5%)	10(20,8%)	6 (66,6%)
Corps	34 (89,5%)	32(66,7%)	5 (55,5%)
Antre	9 (23,7%)	10(12,5%)	2 (22,2 %)

b Anatomie pathologique :

Comme dans la littérature, l'évaluation microscopique dans notre série des TNE gastriques n'a pas objectivée d'extension lymphatique, ni vasculaire ou musculaire. De même que l'index mitotique était inférieur à 2 dans 77,8% de nos cas, ce qui rejoint bien les résultats de l'étude de H yng HK.

Quant au facteur Ki67, il était inférieur à 2% dans notre série dans 77,8 % des cas, ce qui est semblable aux résultats obtenus dans l'étude de H yng HK. (Tableau 14)

Tableau 14 : Evaluation microscopique des TNE gastriques

		Hyng HK	Notre étude
Evaluation microscopique	Extension lymphatique	1(1,14%)	0
	Extension vasculaire	0	0
	Invasion de la musculature	0	0
Index mitotique	- < 2	83(95,6%)	7(77,8%)
	- 2-20	4(4,6%)	2(22,2%)
Facteur pronostique Ki67%	- <2%	72(82,76%)	7(77,8%)
	- 2-20 %	15(17,24%)	2(22,2%)

Les biopsies de la muqueuse péri-tumorale (Tableau 15) a montré que toutes les TNE de type I étaient associées à une gastrite chronique atrophique de sévérité variable.

L'infection à l'Helicobacter Pylori était sensiblement plus élevée dans notre série par rapport à la littérature, ce qui peut être lié à d'autres facteurs environnementaux et nutritionnels se rapportant à notre population et différant des populations des pays industrialisés.

L'anomalie des ECL qui est présente dans la quasi-totalité des TNE gastriques de type I était de type linéaire dans 50% des cas, micronodulaire dans 33,3% des cas. Par contre, la dysplasie, qui représente le stade ultime du processus séquentiel, n'a été objectivée que chez un seul patient, cela peut être expliqué par l'évolution lente des hyperplasies.

Tableau 15 : comparaison des lésions en muqueuse péritumorale

		Elletra M	Notre étude
Gastrite chronique atrophique	légère	21(63,6%)	4(57,14%)
	Modéré	6 (18,2%)	3(42,85%)
	Sevéré	6(18,2%)	0
Infection à HP		11(33,3%)	4(50%)
Hyperplasie des ECL	Simple ou linéaire	6(18,2%)	3 (50%)
	micronodulaire	12(36,4%)	2 (33,3%)
	Adénomatoïde	4(12,1%)	0
	Lésions de dysplasie	11(33,3)	1 (16,7%)

c Marqueurs biologiques :

La chromogranine A est considérée comme le marqueur biologique le plus sensible des TNE digestives, avec une sensibilité globale allant de 60 à 100 % au stade métastatique, mais moins de 50 % au stade localisé (58) (59). Ce dernier a été positif chez 92% des TNE gastriques dans la série de Kurt B.

Dans notre série, la chromogranine A au vu de son inaccessibilité n'a malheureusement pas été dosée chez nos patients.

Selon Kurt B, pour les TNE gastriques de type I, les taux de 5-HIAA, dérivé urinaire de la sérotonine, ont été normaux chez les 46 patients ayant bénéficié de ce dosage. Ceci confirme le caractère non fonctionnel de ces tumeurs, étant donné que ce marqueur est très élevé en présence d'un syndrome carcinoïde (69).

2 Bilan d'extension :

L'échographie abdominale et le scanner réalisés chez tous nos patients ont retrouvé à peu près les mêmes lésions, sauf que le scanner a été plus performant dans la recherche d'un envahissement locorégional ainsi que pour la mise en évidence de l'épaississement digestif.

L'écho-endoscopie peut parfaitement préciser l'extension pariétale en profondeur, l'envahissement des adénopathies péri-tumorales et des organes de voisinage, permettant ainsi un bilan d'extension très précis. De nombreuses publications ont montré la supériorité de l'écho-endoscopie par rapport à la TDM dans le bilan d'extension des TNE gastriques.

Ainsi, dans notre étude, l'envahissement se limitait à la sous muqueuse dans 4 cas (44,4%), par contre 2 cas présentait un envahissement de la musculuse

Tableau 16 : Comparaison des données de l'écho-endoscopie

	Kurt B	Notre étude
Muqueuse	16	4
Sous muqueuse	29	4
Musculeuse	6	2
Séreuse	14	0

D Traitement

1 Surveillance/Abstention thérapeutique :

Ravizza D a réalisé une étude prospective concernant 11 patients, en particulier sur l'évolution à long terme des TNE gastriques de type I qui avaient bénéficié d'une simple surveillance par FOGD et éventuellement par écho-endoscopie. Cette étude, qui a duré 54 mois en moyenne après le diagnostic, a montré que seuls 4 patients (36%) ont présenté une augmentation du nombre de lésions, sans rapporter aucune modification de la taille, ni mettre en évidence un quelconque envahissement métastatique local ou général dans les 11 cas étudiés. Ceci confirme ainsi le caractère indolent et stable de ce type de tumeurs. (138)

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'une simple surveillance, sans qu'aucune modification macroscopique n'ait pu être détectée.

2 Résection endoscopique :

Selon Elettra M et via une étude prospective intéressant 33 patients suivis pour TNE de type I, traités par résection endoscopique, et ayant bénéficié d'une surveillance endoscopique, ces tumeurs présentaient un grand risque de récurrence après résection, ce qui a incité à réaliser des résections ultérieures. Par ailleurs, la résection endoscopique est considérée comme un moyen sûr et efficace pour la PEC de ces patients (100% de survie), ce qui permet de prévenir une évolution défavorable au cours de la surveillance.

Dans notre étude, les trois malades traités par résection endoscopique ont bénéficié d'une FOGD de contrôle, sans pour autant objectiver de récurrence tumorale.

Hyung HK a comparé, dans une étude prospective portant sur 62 cas, l'efficacité de l'ESD par rapport à celle de l'EMR dans la résection endoscopique des TNE gastriques type I. L'ESD a présenté une légère supériorité en matière de totalité et de

sûreté des résections, ce qui la rend plus recommandée que l'EMR dans la résection endoscopique de ce type de tumeurs. (138)

3 Résection chirurgicale :

Parmi les techniques chirurgicales, la gastrectomie totale, a l'avantage de s'accompagner d'une disparition de l'hypergastrinémie des tumeurs et de l'endocrinopathie fundique sous-jacente, elle apparaît disproportionnée dans les tumeurs de type I, dans la mesure où le potentiel dégénératif et métastatique est limité. La tumorectomie chirurgicale, par une résection gastrique atypique, a l'avantage d'être simple. Elle assure la résection complète de la tumeur carcinoïde mais laisse en place l'endocrinopathie fundique sous-jacente et son stimulus, l'hypergastrinémie. Elle astreint donc le patient à une surveillance endoscopique.

L'antrectomie a probablement un rôle thérapeutique intéressant, puisqu'elle assure efficacement le contrôle de l'hypergastrinémie. Toutefois, la localisation élective des cellules à gastrine dans l'antra permet de proposer une résection respectant totalement le fundus et la vagotomie ne semble pas avoir d'intérêt spécifique dans cette indication. Malgré un contrôle constant de l'hypergastrinémie, l'efficacité de l'antrectomie sur la régression des TNE gastriques n'est pas toujours observée (139) (140) (141). Chez près de 30 % des patients, elle ne permet pas la disparition définitive des TNE gastriques. Les échecs de l'antrectomie résulteraient d'une autonomisation des cellules ECL dont la prolifération et/ou l'hyperfonctionnement ne seraient plus inhibés par la disparition du stimulus trophique (142) (143).

La disparition inconstante de l'hyperplasie fundique des cellules ECL, malgré un délai de surveillance parfois long, est un argument en faveur de cette autonomisation. Certains auteurs ont proposé l'utilisation préopératoire des analogues de la somatostatine dont l'efficacité serait un facteur prédictif du succès de l'antrectomie (144). De plus, le caractère dégénéré de la tumeur est également une cause d'autonomisation à l'origine d'une persistance tumorale, comme cela a été rapporté (139). Les modalités de surveillance après antrectomie restent toutefois à définir, des endoscopies régulières s'avèrent nécessaires, pour s'assurer, au minimum, de la disparition des tumeurs. Si celles-ci ont disparu, et à condition que la gastrinémie soit dans les limites de la normale, cette surveillance endoscopique pourrait être allégée ou supprimée ; un contrôle régulier de la gastrinémie serait alors probablement suffisant, l'endoscopie étant réservée aux patients chez lesquels une récurrence de l'hypergastrinémie serait constatée.

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une résection chirurgicale atypique emportant le processus polypoïde ; la surveillance endoscopique n'a pas objectivé de récurrence tumorale.

Tableau 17 : Modalités thérapeutiques en fonction du type de TNE.

	Kurt B				Notre étude			
	I	III	III	IV	I	II	III	IV
Résection endoscopique	26	-	-	1	4	-	-	
Résection chirurgicale	7	1	-	-	-	-	1	
Antrectomie	9	-	-	-	-	-	-	
Abstention thérapeutique	3			4	3		-	

E Evolution :

Le pronostic des TNE dépend de leur siège, de leur profil histologique, de la présence ou non d'un syndrome carcinoïde, ainsi que des métastases. Généralement, les patients présentent un grand risque de récurrence lorsque :

- La lésion >2cm
- Le Ki-67 > 5%
- Il existe des métastases ganglionnaires.

Pour les TNE gastriques, le pronostic dépend surtout de leur type. De façon générale, la survie à 5 ans a augmenté au cours des deux dernières décennies, passant de 51% à 63% (145).

Plusieurs études ont montré que pour les TNE gastriques type I et au vu de leur caractère bénin, la survie à 5 ans est l'évolution quasi constante (146).

Selon Meko JB, pour les TNE gastriques type II, la survie à 5 ans est de l'ordre de 60 à 75%, ceci est expliqué par leur potentiel métastatique assez important ainsi que par la morbidité secondaire aux NEM-1 qui leurs sont associées (147).

D'après Fendrich V, la survie à 5 ans pour les TNE gastriques type III non métastatique traitées par un traitement radical chirurgical, était de l'ordre de 75% par rapport à 20% pour les patients ayant déjà des métastases (148).

Dans notre série, les TNE gastriques de type I qui ont été traitées par résection endoscopique ou pour lesquelles on a opté pour une surveillance endoscopique, ont évolué favorablement. Pour la seule TNE de type II, l'évolution était défavorable à cause de son caractère métastatique. Quant à la TNE type III qui a bénéficié d'un traitement chirurgical radical, l'évolution était favorable. On peut donc conclure que nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

CONCLUSION

Les TNE gastriques sont des tumeurs rares, leur pronostic dépend de leurs types et de la PEC qui doit se faire dans un service compétent et expérimenté, ce afin de ne pas compromettre les chances de guérison des patients.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 9 cas de TNE gastriques colligées dans notre service sur une période de 5 ans et demie, et nous a permis de ressortir essentiellement :

- La fréquence élevée des TNE gastriques par rapport aux autres TNE digestives.
- Les facteurs de risque de la plupart de nos patients étaient surtout la gastrite chronique atrophique et la maladie de Zollinger-Ellison
- La FOGD assortie de prélèvements biopsiques joue la pièce angulaire dans le diagnostic de ces tumeurs.
- la biologie est d'un intérêt indiscutable pour poser le diagnostic.
- le bilan d'extension est primordial même en l'absence de signes d'appels cliniques.
- la PEC thérapeutique peut se faire par résection endoscopique ou chirurgicale.
- La grande difficulté de surveillance toujours à cause des contraintes matérielles.

Néanmoins, l'évolution était favorable chez la majorité des patients avec guérison complète sans séquelles grâce aux efforts de toute l'équipe médicale dans la prise en charge et l'intégration des nouvelles modalités thérapeutiques.

En effet, la création de centre de référence des TNE digestives dans notre pays, comme en France et au royaume uni, destiné à conseiller les équipes médicales confrontées à cette pathologie, ne constitue pas un simple atout supplémentaire mais une condition indispensable pour une meilleure prise en charge.

RESUME

Auteur : EL BOUKILI EL MAKHOUKHI Zayd

Titre : Tumeurs neuroendocrines gastriques à propos de 9 cas

Mots clés : Endoscopie, immunohistochimie, tumeur neuroendocrine gastrique.

L'objectif de ce travail et à travers une étude rétrospective est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques ainsi que de mettre l'accent sur les modalités thérapeutiques des TNE gastriques.

Sur une période de cinq ans et depuis Janvier 2010 et juin 2015, 9 cas de TNE gastriques ont été colligés au service de médecine B au CHU IBN SINA, la moyenne d'âge dans notre série était de 46,8 ans avec une prédominance féminine (Sex-Ratio : 0,8). Les facteurs de risque identifiés dans notre série étaient la gastrite chronique atrophique (77,7%) et le syndrome de Zollinger-Ellison (11,1%). La présentation clinique était non spécifique, dominée par les épigastralgies (85,7%). 7 cas ont été considérés comme TNE type I, un seul cas a été considéré comme TNE type II et un seul autre comme TNE type III. Parmi les TNE gastriques type I, 4 malades ont bénéficié d'une résection endoscopique tandis que les 3 autres ont été sujet d'une surveillance. La seule TNE gastrique type III a bénéficié d'une résection chirurgicale atypique. Pour la TNE gastrique type II une chimiothérapie néoadjuvante a été proposée. En général l'évolution à court terme était favorable. Le caractère rare de ces tumeurs rend difficile d'avoir un bon recul vis-à-vis la prise en charge de ces tumeurs.

SUMMARY

Autor : EL BOUKILI EL MAKHOUKHI Zayd

Title : Gastric neuroendocrine tumours 9 cases

Keywords : Stomach, neuroendocrine tumours, Gastric carcinoids, Enterochromaffin-like cells, Chronic atrophic gastritis

Gastric neuroendocrine tumours (NETs) are increasingly recognised, and management decisions may be difficult due to an incomplete understanding of aetiology, natural history and optimum therapy.

The purpose of this present study is to describe, through a retrospective study, the epidemiological, the clinical presentations, the management and the prognosis aspects of gastric neuroendocrine tumors.

Over five years from January 2010 and June 2015, 9 cases of gastric NET's were reviewed retrospectively. The average age in our study was 46,8 years with predominance in females (sex ratio 1,25). Identified causes were polymorphic and associated (88,8%) dominated by chronic atrophic gastritis (77,7%) and Zollinger-Ellison (11,1%). Clinical presentation was nonspecific, abdominal pain (85,7%) dominant symptoms. The subtyping was (7 GNETs type I, 1 GNETs type II, 1 GNETs type III). Of the patients with type I, 3 had just a simple follow-up, 4 were treated with endoscopic excision. The only GNET's type III underwent an atypical gastrectomy. For the metastatic GNET's type II a neoadjuvant chemotherapy was suggested. In general the short-term evolution was favorable. Further studies are warranted to individualize and optimize the diagnosis and treatment of gastric NET's.

مختص

الكاتب: زيد البوكلي اللخوي

العنوان: أورام الغدد لطماء المعوية العدية صدد 9 حالات

الكلمة الرئيسية: تنظير، الناعية أورام الغدد لطماء المعوية العدية

لهف مهذب العمل ومن خلال ر ابتداءً ثر رجعي هو وصف الظاهر لوباليفد ريرية الإحائية، الضية لثد روية لتركيز على طرق العالجة ولأورام الغدد لطماء المعوية العدية،

على مدى خمس سنوات من يناير 2010 إلى يونيو 2015 تم تدع رطراً ثر رجعي 9 حالات أورام الغدد لطماء المعوية العدية. متوسط العمر ردي اسد تنا كان 46.8 عامامع غلبة في الإنك (نسبة الجنس 0.8). كانت لأسباب الارتبطهه خلأورامه تعددة (88.8%) يهيمن عليها لتهب للعدة المضموري الزمن (77.7%) زو لينج ر إ ليسون (11.1%). لأعر طر ليد ريرية كانت غير خاصة، الأام في البطن هيمنت على لأعر طر (85.7%). كان الصنفيا لفرعي كالظلي (7 حالات من النوع لأول، حالة و حيدة من النوع لثاني وحالة أخرى من النوع لثالث). من الطر الذين يعانون من النوع لأول، 3 حالات اسد تفات من مجرد متابعة بسيطة، 4 عولجو ابلاسد تئصال بالنظار. النوع لثالث خضع لاسد تئصال راحي للمعدة بطريقة غير عادية، تم تدقو احا لعلاج الكيميا ئي القبولي لحالة من النوع لثاني لثد ر في الكبد. عموما وعلى اللحا لقصيل لطور كان إيجابيا.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nierdele MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters*. s.l. : 17:909-18, 2010.
2. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. *Endocrine tumours of the stomach*. s.l. : Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2005. 19:659-73.
3. Ruzsniowski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G. ; *Frascati Consensus Conference; European neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas*. s.l. : Neuroendocrinology, 2006. 84:158-64.
4. PD, Lewis. *The endocrine system*. New York : ChurchillLivingstone : s.n., 1996.
5. Pages A, Marty-Double C. *Histopathologie endocrinienne*. Paris : Masson, 1977.
6. AG, Pearse. *The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series, and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept* . s.l. : J Histochem Cytochem, 1969. 17 : 303-313.
7. RP, Bolande. *The neurocristopathies. A unifying concept of disease arising in neural crestmaldevelopment* . s.l. : HumPathol , 1974 ;. 5 : 409-429.
8. Andrew A, Kramer B, Rawdon B. *The origin of gut and pancreatic neuroendocrine(APUD)cells-the lastword?* . s.l. : J Pathol , 1998. 186 : 117-118.
9. TN, Moyana. *Gastrointestinal endocrine cells and carcinoids. Histogenetic and pathogenetic considerations*. s.l. : Pathol Annu, 1995. 30 (Pt 1) : 227-246.
10. GS, Sidhu. *The endodermal origin of the digestive and respiratory tract APUD cells. Histopathologic evidence and review of the literature*. s.l. : Am J Pathol, 1979. 96 : 5-20.
11. NM, Le Douarin. *On the origin of pancreatic endocrine cells*. 1988. 53 : 169-171.
12. Moyana TN, Satkunam M. *A comparative immunohistochemical study of jejunoileal and appendicial carcinomas : implication of histogenesis and pathogenesis*. s.l. : Cancer, 1992. 70 :1081-1088.

13. Kieraldo J, Eversole S, Allen R, Alto P. *Carcinoid tumor of the vermiform appendix with distant metastasis a review of the literature and report of two cases. One in a 14-year-old girl.* s.l. : Calif Med, 1963. 99:161-5.
14. A, Berger. *Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes.* 1882 : Ber Klin Wochenschr. 19:610.
15. S, Oberndorfer. *Karzinoid Tumoren des Dunndarms.* s.l. : Farankf Z Pathol, 1907. 1:425-32.
16. P, Masson. *Carcinoids (Argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of appendicular mucosa.* s.l. : Am J Pathol, 1928. 4:181.
17. Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. *Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchocons-triction.* s.l. : Am Heart J, 1954. 47:795-817.
18. F, Feyrter. *Über diffuse endokrine epitheliale organe.* s.l. : Barth. Leipzig, 1938.
19. Champaneria MC, Modlin IM, Kidd M, Eick GN, Feyrter F. *A precise intellect in a diffuse system.* s.l. : Neuroendocrinology, 2006. 83:394-404.
20. Montuenga, L.M., Guembe, L., Burrell, M.A., Bodegas, M.E., Calvo, A., Sola, J.J., Sesma, P., and Villaro, A.C. *The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. Prog. Histochem. Cytochem. .* 2003. 38, 155-272.
21. Schonhoff, S.E., Giel-Moloney, M., and Leiter, A.B. *Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells.* s.l. : Endocrinology , 2004. 145, 2639-2644.
22. Wang, Y., Pascoe, H.G., Brautigam, C.A., He, H., and Zhang, X. *Structural basis for activation and non-canonical catalysis of the Rap GTPase activating protein domain of plexin.* s.l. : eLife 2, 2013. e01279.
23. Gradwohl, G., Dierich, A., LeMeur, M., and Guillemot, F. *neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas.* s.l. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 2000. 97.
24. Day, R., and Salzet, M. *The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system.* s.l. : Neuro Endocrinol, 2002. 23, 447 451.

25. Yoo, S.H., You, S.H., and Huh, Y.H. *Presence of syntaxin 1A in secretory granules of chromaffin cells and interaction with chromogranins A and B*. s.l. : FEBS Lett, 2005. 579, 222–228.
26. Ozawa, H., and Takata, K. *The granin family--its role in sorting and secretory granule formation*. s.l. : Cell Struct. Funct, 1995. 20, 415–420.
27. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. *Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior*. s.l. : World J Surg, 1996. 20:168-72.
28. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. *Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa: classification and histogenesis*. 1995 : Am J Surg Pathol. 19:S1–S7.
29. Modlin IM, Sandor A. *Cance ;An analysis of 8,305 cases of carcinoid tumors*. 1997. 79 : 813–29.
30. Scoazec. *Tumeurs endocrines : biologie et physiopathologie*. s.l. : Ann Pathol , 2005. 25:447–61.
31. Ramage JK, et al. s. *Guidelines for themanagement of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours*. s.l. : Gut, 2005. 54(Suppl. IV):iv1–6.
32. Capella C, Heitz PU, Höffler H, Solcia E, Klöppel G. *Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreasand gu*. s.l. : Virchows Arch, 1995. 425 : 547–560.
33. Delellis RA, Tischler AS. *The dispersed neuroendocrine cell system*. In : Kovacs K, Asa SL eds *Functional endocrine pathology*. Boston : Blackwell Scientific Publications. 1991. 493–508.
34. Hamid QA, Corrin B, SheppardMN, Huttner WB, Polak JM. *Expression of chromogranin A mRNA in small cell carcinoma of the lung*. s.l. : J Pathol, 1991. 163 : 292–297.
35. Perkins PL, McLeod MK, Jin L, Fukuuchi A, Cho KJ, Thompson NW et al. *Analysis of gastrinomas by immunohistochemistry and in situ hybridization histochemistry*. s.l. : Diagn Mol Pathol , 1992. 1 : 155–164.
36. CanaveseG, Azzoni C, Pizzi S, CorletoVD, Pasquali C, Davoli C. *Apotential main inhibitor of cell proliferation in digestive endocrine tumors but not a marker of benign behavior*. s.l. : Hum Pathol, 2001. 32:1094–101.

37. Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, et al. *Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen*. s.l. : Hum Pathol, 1996. 27:1124-34.
38. Williams ED, Sandler M. . *The classification of carcinoid tumours*. s.l. : Lancet, 1963. 1:238-9.
39. Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, 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*. s.l. : IARC, 2010.
40. Solcia E, Klöppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. s.l. : Springer Verlag, 2000.
41. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. *TNM Staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. s.l. : Virchows Arch, 2006. 449:395-401.
42. G, Belleannée. *Le système TNM : trois lettres de base pour un langage riche mais parfois ambigu*. s.l. : Ann Pathol, 2006. 26 : 435-44.
43. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours, 7th Edition*. s.l. : New York: Wiley, 2009.
44. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, West AB, Modlin IM. *Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion*. s.l. : Am J Gastroenterol, 1995. 90: 338-352 [PMID: 7872269].
45. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. *Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study*. s.l. : Gastroenterology, 1993. 104: 994-1006 [PMID: 7681798].
46. Ahlman H, Kölby L, Lundell L, Olbe L, Wängberg B, Granérus G, Grimelius L, Nilsson O. *Clinical management of gastric carcinoid tumors*. s.l. : Digestion , 1994. 55 Suppl 3: 77-85 [PMID: 7698542].
47. Kaizaki Y, Fujii T, Kawai T, Saito K, Kurihara K, Fukayama M. *Gastric neuroendocrine carcinoma associated with chronic atrophic gastritis type A*. s.l. : J Gastroenterol, 1997. 32: 643-649 [PMID: 9349990].
48. Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, Conte D, Sciola V, Ciafardini C, Ferrero S, Lodi L, Peracchi M. *Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with*

- a review of the literature*. s.l. : Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. 24: 589-593 [PMID: 2246597].
49. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Epshteyn E, Moskaluk CA, Jensen RT, Liotta LA, Lubensky IA. *The multiple endocrine neoplasia type I gene locus is involved in the pathogenesis of type II gastric carcinoids*. s.l. : Gastroenterology , 1997.
50. Dobru D, Boeriu A, Mocan S, Pascarenco O, Boeriu C, Molnar C. *Gastric carcinoids and therapeutic options. Case report and review of the literature*. s.l. : J Gastrointestin Liver Dis, 2013. 22: 93-96 [PMID: 23539397].
51. Schindl M, Kaserer K, Niederle B. *Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment*. s.l. : Arch Surg, 2001. 136: 49-54 [PMID: 11146777].
52. Otsuji E, Yamaguchi T, Taniguchi H, Sakakura C, Kishimoto M, Urata Y, Tsuchihashi Y, Ashihara T, Takahashi T, Yamagishi H. *Malignant endocrine carcinoma of the stomach*. s.l. : Hepatogastroenterology , 2000. 47: 601-604 [PMID: 10791247].
53. Latta E, Rotondo F, Leiter LA, Horvath E, Kovacs K. *Ghrelin and serotonin-producing gastric carcinoid*. s.l. : J Gastrointest Cancer, 2012. 43: 319-323 .
54. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L. *Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type*. s.l. : Ann Surg , 2005. 242:64-73.
55. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. *Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems?* s.l. : Endoscopy, 2010. 42:664-71.
56. Vannella L, Sbrozzi-Vanni A, Lahner E, Bordi C, Piloizzi E, Corleto VD, Osborn JF, Delle Fave G, Annibale B. *Development of type I gastric carcinoid in patients with chronic atrophic gastritis*. s.l. : Aliment Pharmacol Ther , 2011. 33:1361-9.
57. Singh R, Yao K, Anagnostopoulos G, Kaye P, Ragunath K. *Microcarcinoid tumor diagnosed with high-resolution magnification endoscopy and narrow band imaging*. s.l. : Endoscopy , 2008. 40 Suppl 2: E12 [PMID: 18278715 DOI: 10.1055/s-2007-995393].

58. Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, et al. *Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center*. s.l. : Ann Oncol, 1997. 8: 685-90.
59. Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, et al. *Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience*. s.l. : Ann Oncol, 2001. 12(suppl2):S73-S77.
60. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. *Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours*. s.l. : Br J Cancer, 1998. 78:1102-7.
61. Nehar D, Lombard-Bohas C, Olivieri S, Claustrat B, Chayviall JA, PenesMC, et al. *Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours*. s.l. : Clin Endoc, 2004. 60:644-52.
62. Goebel S, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ, Jensen RT. *Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas*. s.l. : Cancer, 1999. 85:1470-83.
63. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. *Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors*. s.l. : Br J Cancer, 1998. 86:858-65.
64. Nobels FR, Wekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers HH, Lindemans J, de Herder WW, et al. *Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones*. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82:2622-8.
65. Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, Ducreux M, Elias D, Ruffié P, et al. *Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors*. s.l. : Ann Oncol, 2001. 12(suppl2):S79-S82.
66.] Stridsberg M, Eriksson B, Öberg K, Janson ET. *A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements*. s.l. : J Endocrinol, 2003. 177:337-41.
67. O'Connor DT, Pandlan MR, Carlton E, Cervenka JH, Hslao RJ. *Rapid radioimmunoassay of circulating chromogranin A: In vitro stability, exploration of the neuroendocrine character of neoplasia, and assessment of the effects of organ failure*. s.l. : Clin Chem, 1989.

68. Feldman JM, O'Dorisio TM: *Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors.* . s.l. : Am J Med , 1986. 81:41–48.
69. Kocha W, Maroun J, Kennecke H, Law C, Metrakos P, Ouellet JF, Reid R, Rowsell C, Shah A, Singh S, Van Uum S, Wong R: *Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement.* s.l. : Curr Oncol, 2010. 17:49–64.
70. D'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, et al. *Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors.* s.l. : Radiology, 2009. 250:407–16.
71. Masselli G, Poletini E, Casciani E, Bertini L, Vecchioli A, Gualdi G. *Small-bowel neoplasms: prospective evaluation of MR enteroclysis.* s.l. : Radiology, 2009. 251:743–50..
72. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. *Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging.* s.l. : J Clin Oncol , 2005.
73. Leboulleux S, Dromain C, Vataire AL, Malka D, Aupérin A, Lumbroso J, et al. Prediction and diagnosis of bone metastases in welldifferentiated gastro-entero-pancreatic endocrine cancer: a prospective comparison of whole body magnetic resonance imaging and. *Prediction and diagnosis of bone metastases in welldifferentiated gastro-entero-pancreatic endocrine cancer: a prospective comparison of whole body magnetic resonance imaging and somatostatin receptor scintigraphy.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2008. 93:3021–8.
74. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. *Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours.* s.l. : Eur J Nucl Med , 1998. 25:79–83.
75.] Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, et al. *Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior?* s.l. : World J Surg, 1998. 22:588–92.
76. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. *Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors.* s.l. : J Nucl Med, 2009. 50:858–64.

77. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz JP, Ruzsniwski P, et al. *Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors.* s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 2009.
78. G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. *Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis.* s.l. : Endocrine, 2012. 42:80-7.
79. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. *ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes.* s.l. : Neuroendocrinology, 2012. 95: 98-119.
80. Gorden P, Comi RJ, Maton PN, Go VL. NIH conference. *Somatostatin and somatostatin analogue (SMS 201-995) in treatment of hormone-secreting tumors of the pituitary and gastrointestinal tract and non-neoplastic diseases of the gut.* s.l. : Ann Intern Med, 1989. 110:35-50.
81. Rey JF, Beilenhoff U, Neumann CS, Dumonceau JM. *European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline : The use of electro-surgical units.* s.l. : Endoscopy, 2010. (in press) : doi:10.1055/s-0030-1255594..
82. Ruzsniwski 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.* s.l. : Gut, 1996. 39:279-83.
83. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, et al. *Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance.* s.l. : Cancer , 2000. 88:770-6.
84. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, et al. *Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours.* s.l. : Eur J Endocrinol, 2008. 159: 475-82.
85. Campana D, Nori F, Pezzilli R, et al. *Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs.* s.l. : Endocr Relat Cancer, 2008. 15: 337-42.
86. Boyce M, Warrington S, Black J. *Netazepide, a gastrin/CCK(2) receptor antagonist, causes dose-dependent, persistent inhibition of the responses to pentagastrin in healthy subjects.* s.l. : Br J Clin Pharmacol 2013. 689-98.

87. Boyce M, David O, Darwin K, Mitchell T, Johnston A, Warrington S. *Single oral doses of netazepide (YF476), a gastrin receptor antagonist, cause dose-dependent, sustained increases in gastric pH compared with placebo and ranitidine in healthy subjects.* 2012 : Aliment Pharmacol Ther. 181-9.
88. Eriksson, B., Oberg, K., and Stridsberg, M. *Tumor markers in neuroendocrine tumors.* s.l. : Digestion , 2000. 62 Suppl 1, 33-38.
89. Panzuto, F., Di Fonzo, M., Iannicelli, E., Sciuto, R., Maini, C.L., Capurso, G., Milione, M., Cattaruzza, M.S., Falconi, M., David, V., et al. *Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma.* s.l. : Ann Oncol, 2006.
90. Rubin, J., Ajani, J., Schirmer, W., Venook, A.P., Bukowski, R., Pommier, R., Saltz, L., Dandona, P., and Anthony, L. *Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome.* J. s.l. : Clin Oncol Off, 1999. 17,600-606.
91. Rinke, A., Müller, H.-H., Schade-Brittinger, C., Klose, K.-J., Barth, P., Wied, M., Mayer, C., Aminossadati, B., Pape, U.-F., Bläker, M., et al. *Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrin midgut tumors.* s.l. : J Clin Oncol, 2009.
92. Welin, S.V., Janson, E.T., Sundin, A., Stridsberg, M., Lavenius, E., Granberg, D., Skogseid, B., Oberg, K.E., and Eriksson, B.K. *High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours.* . s.l. : Eur J Endocrinol, 2004. 151,107-112.
93. Reidy, D.L., Tang, L.H., and Saltz, L.B. *Treatment of advanced disease in patients with welldifferentiated neuroendocrine tumors.* s.l. : Nat. Clin. Pract. Oncol, 2009. 6, 143-152.
94. Saltz, L., Trochanowski, B., Buckley, M., Heffernan, B., Niedzwiecki, D., Tao, Y., and Kelsen, D. *Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors.* . s.l. : Cancer , 1993. 72, 244-248.
95. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P, et al. *The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? .* s.l. : Eur J Cancer , 2004. 40:515-20.

96. K., Oberg. *Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in GEP tumours*. s.l. : Digestion, 1996. 57 : 81-3.
97. Saltz L, Kemeny N, Schwartz G, Kelsen D. *A phase II trial of alphasinterferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cell tumors*. s.l. : Cancer , 1994. 74:958-861.
98. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Lemarque P, Weber JC, Nakano H, et al. *Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery*. s.l. : World J Surg, 2001. 25:689-92.
99. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. *Traitement chirurgical des tumeurs endocrines gastro entéropancréatiques. Partie 2. Traitement des métastases hépatiques*. s.l. : J Chir, 2005. 142:208-19.
100. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Levy P, Vilgrain V, et al. *Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection*. s.l. : Ann Surg , 2008. 247:659-65.
101. Eriksson J, Stalberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, et al. *Surgery and radiofrequency ablation for treatment of liver metastases from midgut and foregut carcinoids and endocrine pancreatic tumors*. s.l. : World J Surg, 2008. 32:930-8.
102. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. *Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report*. s.l. : Am J Transplant, 2008. 8:1205-13.
103. Dousset B, Houssin D, Soubrane O, Boillot O, Baudin F, Chapuis Y. *Metastatic endocrine tumors: is there a place for liver transplantation*. s.l. : Liver Transpl Surg , 1995. 1:111-7.
104. Madoff, D.C., Gupta, S., Ahrar, K., Murthy, R., and Yao, J.C. *Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases*. s.l. : J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR, 2006. 17, 1235-1249; quiz 1250.
105. Hoffmann, R.T., Paprottka, P., Jakobs, T.F., Trumm, C.G., and Reiser, M.F. *Arterial therapies of non-colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization)*. s.l. : Abdom. Imaging , 2011. 36, 671-676.

106. Vogl, T.J., Naguib, N.N.N., Zangos, S., Eichler, K., Hedayati, A., and Nour-Eldin, N.-E.A. *Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation.* s.l. : Eur. J. RadiOL, 2009. 72,517-528.
107. Mazzaglia, P.J., Berber, E., Milas, M., and Siperstein, A.E. *Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival.* . s.l. : Surgery , 2007. 142, 10-19.
108. Christante, D., Pommier, S., Givi, B., and Pommier, R. *Hepatic artery chemoinfusion with chemoembolization for neuroendocrine cancer with progressive hepatic metastases despite octreotide therapy.* . s.l. : Surgery , 2008. 144, 885-893; discussion 893-894.
109. Bukowski RM, Johnson KG, Peterson RF, Stephens RL, Rivkin SE, Neilan B, Costanzi JH. *A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A Southwest Oncology Group Study.* s.l. : Cancer, 1987. 60:2891-2895.
110. JC, Yao. *Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma.* s.l. : Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007. 21:163-172.
111. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass Jr HO. *Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor.* s.l. : J Clin Oncol, 1984. 2:1255-9.
112. Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Wei Y, Naylor RM, Williamson CW, Bhagwandin V, et al. *Suppression of tumor invasion and metastasis by concurrent inhibition of c-Met and VEGF signaling in pancreatic neuroendocrine tumors.* s.l. : Cancer Discov, 2012. 2:270-87.
113. Borson-Chazot, F. *[Metabolic radiotherapy for gastroenteropancreatic endocrine tumors using radiolabeled somatostatin].* s.l. : Ann. Endocrinol, 2006. 67, 198-204.
114. Anthony, L.B., Woltering, E.A., Espenan, G.D., Cronin, M.D., Maloney, T.J., and McCarthy, K.E. *Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies.* s.l. : Semin. Nucl. Med, 2002. 32, 123-132.
115. Kayani, I., Bomanji, J.B., Groves, A., Conway, G., Gacinovic, S., Win, T., Dickson, J., Caplin, M., and Ell, P.J. *Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga DOTATATE (DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG.* s.l. : Cancer, 2008. 112,2447-2455.

116. Bergsma, H., van Vliet, E.I., Teunissen, J.J.M., Kam, B.L.R., de Herder, W.W., Peeters, R.P., Krenning, E.P., and Kwekkeboom, D.J. *Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs*. s.l. : Gastroenterol . Best Pract. Res. Clin, 2012. 26, 867–881.
117. Ozao-Choy J, Buch K, Strauchen JA, Warner RR, Divino CM. *Laparoscopic antrectomy for the treatment of type I gastric carcinoid tumors*. s.l. : J Surg Res, 2010. 162: 22–5..
118. Fossmark R, Sordal O, Jianu CS, et al. *Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A*. s.l. : Aliment Pharmacol Ther, 2012. 36: 1067–75..
119. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G:. *Well-differentiated gastric tumors/carcinomas*. s.l. : Neuroendocrinology, 2006. 84:158–164.
120. Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP, et al. *Survival from rare cancer in adults: a population-based study*. s.l. : Lancet Oncol , 2006. 7:132–40.
121. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. *A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem?* s.l. : Am J Gastroenterol, 2004. 99:23–32.
122. THOMSEN, MALCOLM BOYCE . LIV. *Gastric neuroendocrine tumors: prevalence iGastric neuroendocrine tumors : prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist*. s.l. : Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2015. 50: 550–559.
123. Mee-Yon Cho, MD, PhD1, Joon Mee Kim Kyoung-Mee Kim ,Woo Ho Ki. *Current Trends of the Incidence and Pathological Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: Multicenter Study*. s.l. : Cancer Res Treat, 2012. 44(3):157–165.
124. Samuel Chang, MD . Dongil Choi, MD . Soon Jin Lee, MD . Won Jae Lee, MD . Mi-hyun Park, MD . Sang Won Kim, MD . Da Keun Lee, MD . Kee-Taek Jang,. *Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract: Classification, Pathologic Basis, and Imaging Features*. s.l. : RadioGraphics , 2007. 27 : 1667-1679.
125. M. Ramirez, J. Sellier , S. Velasco , A. Ferru P.Levillain , JP. Tasu. *Ce que le radiologue doit savoir en 2009 sur les tumeurs neuroendocrines digestives*. 2009.

126. C Lepage, A M Bouvier, J M Phelip, C Hatem, C Vernet, J Faivre. *Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population*. s.l. : Gut, 2004. 53:549–553.
127. Sandor, Irvin M. Modlen Andras. *An Analysis of 8305 Cases of Carcinoid Tumors*. s.l. : Cancer, 1997. 79:813–29.
128. Tumors, Updated Population–Based Review of Carcinoid. *Melinda A. Maggard, MD, Jessica B. O’Connell, MD, and Clifford Y. Ko* . s.l. : Ann Surg, 2004. 240: 117–122.
129. Kim, William C. Chen. Richard R.P. Warner. Stephen C . Ward . Noam Harpaz . Celia M. Divino. Steven H . Itzkowitz . Michelle K . *Management and disease outcome of type I Gastric Neuroendocrine Tumors: The Mount Sinai Experience*. s.l. : Dig Dis Sci, 2015. 60:996–1003.
130. Kurt Borch MD, PhD, Bo Ahre ´n, MD, PhD, Håkan Ahlman, MD, PhD, ‡ Sture Falkmer, MD, PhD, § Go ´rran Grane ´rus, MD, PhD, ¶ and Lars Grimelius, MD, PhD ¶¶. *Gastric Carcinoids Biologic Behavior and Prognosis After Differentiated Treatment in Relation to Type* . s.l. : Ann SURG, 2005. 242: 64–73.
131. Annibale, Elettra Merola Andrea Sbrozzi–Vanni Francesco Panzuto Giancarlo D’Ambra Emilio Di Giulio Emanuela Pillozzi Gabriele Capurso Edith Lahner Cesare Bordi Bruno. *Type I Gastric Carcinoids: A Prospective Study on Endoscopic Management and Recurrence Rate*. s.l. : Neuroendocrinology , 2012. 95:207–213.
132. P.Guillem. *Gastric carcinoid tumours :is there a place for antrectomy ?* s.l. : Annales de chirurgie, 2005. 323–326.
133. MD, Rebecca M. Thomas MD . Jeffery H .Baybick. *Gastric carcinoid : An immunohistological and clinicopathological study of 104 patients*. s.l. : Cancer , 1994.
134. J, Soga. *Gastric carcinoids: a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature*. s.l. : Surg Today, 1997. 27:892–901.
135. Bordi C, Yu JY, Baggi MT, et al. *Gastric carcinoids and their precursor lesions: a histologic and immunohistochemical study of 23 cases*. s.l. : Cancer, 1991. 67:663–672.
136. Ahlman H, Kolby L, Lundell L, et al. *Clinical management of gastric carcinoid tumors*. s.l. : Digestion , 1994. 55(suppl 3):77– 85.

137. Gilligan CJ, Lawton GP, Tang LH, et al. *Gastric carcinoid tumors: the biology and therapy of an enigmatic and controversial lesion*. s.l. : Am J Gastroenterol, 1995. 90:338 –352.
138. Hyung Hun Kim, Gwang Ha Kim, Ji Hyun Kim, Myung-Gyu Choi, Geun Am Song, and Sung Eun Kim. *The Efficacy of Endoscopic Submucosal Dissection of Type I Gastric Carcinoid Tumors Compared with Conventional Endoscopic Mucosal Resection*. s.l. : Hindawi Publishing Corporation Gastroenterology Research and Practice, 2014. 253860 .
139. Eckhauser FE, Lloyd RV, Thompson NW, Raper SE, Vinik AI. *Antrectomy for multicentric, argyrophil gastric carcinoids: a preliminary report*. s.l. : Surgery, 1988. 104:1046–53.
140. Morgan JE, Kaiser CW, Johnson W, Doos WG, Dayal Y, Berman L, et al. *Gastric carcinoid (gastrinoma) associated with achlorhydria (pernicious anemia)*. s.l. : Cancer , 1983. 51:2332–40.
141. Gough DB, Thompson GB, Crotty TB, Donohue JH, Kvols LK, Carney JA, et al. *Diverse clinical and pathologic features of gastric carcinoid and the relevance of hypergastrinemia*. s.l. : World J Surg , 1994. 18:473–9.
142. Ahlman H, Kolby L, Lundell L, Olbe L, Wangberg B, Granerus G, et al. *Clinical management of gastric carcinoid tumors*. s.l. : Digestion, 1994. 55:77–85.
143. Kern SE, Yardley JH, Lazenby AJ, Boitnott JK, Yang VW, Bayless TM, et al. *Reversal by antrectomy of endocrine cell hyperplasia in the gastric body in pernicious anemia: a morphometric study*. s.l. : Mod Pathol, 1990. 3:561–6.
144. Higham AD, Dimaline R, Varro A, Attwood S, Armstrong G, Dockray GJ, et al. *Octreotide suppression test predicts beneficial outcome from antrectomy in a patient with gastric carcinoid tumor*. s.l. : Gastroenterology , 1998. 114:817–22.
145. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors*. s.l. : Cancer, 2003. 97:934–959.
146. Wangberg B, Grimelius L, Granerus G, Conradi N, Jansson S, Ahlman H. *The role of gastric resection in the management of multicentric argyrophil gastric carcinoids*. s.l. : Surgery , 1990. 108:851–857.
147. Meko JB, Norton JA. *Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome*. s.l. : Annu Rev Med, 1995. 46:395–411.

148. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. *Surgical management of pancreatic endocrine tumors*. s.l. : Nat Rev Clin Oncol, 2009. 6:419–428.
149. Pitt, S.C., Knuth, J., Keily, J.M., McDermott, J.C., Weber, S.M., Chen, H., Rilling, W.S., Quebbeman, E.J., Agarwal, D.M., and Pitt, H.A. *Hepatic neuroendocrine metastases: chemo- or bland embolization?* s.l. : J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment , 2008. 12,1951-1960.
150. Norton JA, Alexander HR, Fraker DL, Venzon DJ, Gibril F, Jensen RT. *Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome?* . s.l. : Ann Surg , 2004. 239:617–625.
151. Moore AR, Boyce M, Steele IA, Campbell F, Varro A, Pritchard DM. *Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis*. 2013. 8:e76462.
152. Crosta, D. Ravizza G. Fiori C. Trovato N. Fazio G. Bonomo F. Luca L. Bodei G. Pelosi D. Tamayo C. *Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours*. s.l. : Digestive and Liver Disease, 2007. 537–543.