



ROYAUME DU MAROC  
Université Mohammed V - Rabat  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
RABAT



Année : 2022

N° MS 171/22

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité  
En CHIRURGIE GENERALE

### INTITULÉ

Les tumeurs neuroendocrines digestives :  
Étude rétrospective au sein de la clinique chirurgicale  
A

Elaboré par :

Docteur Fatima Zohra BEN MOULA

**Sous la direction du**

Professeur IFRINE LAHCEN

Septembre 2022

*A tous nos Maîtres de la Chirurgie  
Digestive et générale des Hôpitaux de  
Rabat*

Vous avez guidé nos pas, illuminé notre chemin vers le  
savoir.

Vous avez prodigué, avec une patience et une indulgence  
infinies, vos précieux conseils aux novices que nous  
sommes.

Pour ce don inestimable, nous vous restons à jamais  
reconnaisants, sincèrement respectueux et toujours  
disciples dévoués.

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>Généralités.....</b>	<b>3</b>
I. Le diagnostic:.....	5
A. La clinique: .....	5
B. Investigations biologiques :.....	6
1. Acide 5 hydroxy-indol-acétique ( 5 HIAA) :.....	6
2. Chromogranine A:.....	6
C. Investigations morphologiques : .....	7
3.1. Imagerie conventionnelle :.....	7
a) Echographie abdominale : .....	7
b) Tomodensitométrie (TDM) :.....	7
c) IRM :.....	9
d) Enteroscanner : .....	9
e) La vidéo capsule : .....	9
3.2. Exploration endoscopique : .....	9
a) L'endoscopie conventionnelle :.....	9
b) L'échoendoscopie :.....	9
3.3. Imagerie fonctionnelle isotopique:.....	10
a) cintigraphie MIBG :.....	10
b) Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) : .....	10
c) Imagerie isotopique métabolique :.....	10
D. Apport de l'anatomopathologie dans la PEC des TNE : .....	11
II. Traitement : .....	15
A. L'objectif :.....	15
B. Les moyens : .....	15
1. Moyens médicaux :.....	15
a) Biothérapie :.....	15
b) Chimiothérapie : .....	15
c) Les thérapies moléculaires ciblées :.....	16
d) Les inhibiteurs de la pompe à protons : .....	16
2. Moyens chirurgicaux :.....	16
3. Embolisation et chimioembolisation .....	18
4. La radiothérapie externe : .....	18
5. La radiofréquence : .....	18
<b>Matériels et Méthodes .....</b>	<b>19</b>
<b>Résultats.....</b>	<b>21</b>
I. Critères d'inclusion/exclusion :.....	22
II. Données démographiques et cliniques : .....	23
A. La distribution selon l'âge :.....	23
B. Les antécédents des malades :.....	23
C. L'indice de performance ASA et OMS :.....	24
D. Les modalités de découverte : .....	24

III. Les investigations préthérapeutique :.....	25
A. La biologie :.....	25
B. Les explorations complémentaires :.....	25
C. Le profil tumoral :.....	25
1. Le siège de la lésion initiale :.....	25
2. Le siege des métastases :.....	26
IV. La stratégie thérapeutique :.....	27
A. Le geste chirurgical:.....	27
B. Les voies d'abord:.....	28
C. Le séjour hospitalier :.....	29
D. Les complications post opératoires :.....	29
V. L'anatomopathologie :.....	30
A. La pièce opératoire :.....	30
B. Le grade histologique :.....	30
C. Le degré de différenciation :.....	31
D. L'index mitotique/l'indice de prolifération Ki67 :.....	31
VI. L'évolution :.....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>33</b>
I. Démographie des TNE :.....	34
I. Clinique des TNE :.....	34
II. La tumeur primitive et les localisations secondaires :.....	35
III. LES BILANS D'EXTENTION .....	36
IV. Le traitement chirurgical .....	39
A. En cas d'absence de néoplasie endocrinienne multiples.....	40
B. Présence de néoplasie endocrinienne multiple type 1 :.....	41
V. anatomopathologie:.....	42
VI. Survie .....	44
VII. Surveillance.....	44
<b>Conclusion .....</b>	<b>45</b>
<b>Observations.....</b>	<b>47</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>66</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIES.....</b>	 <b>70</b>

## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> TDM montre une tumeur de la tête du pancréas (service de chirurgie A) -----	8
<b>Figure 2:</b> TDM montre montrant une tumeur de la tête du pancréas avec métastases hépatiques-----	8
<b>Figure 3:</b> pièces de métastasectomies hépatiques-----	17
<b>Figure 4:</b> Flow Chart-----	22
<b>Figure 5:</b> Répartition du nombre des cas-----	22
<b>Figure 6:</b> Répartition selon le sexe-----	23
<b>Figure 7:</b> Répartition selon Indice d'ASA et OMS -----	24
<b>Figure 8:</b> Modalités de découverte des TNE-----	24
<b>Figure 9:</b> Examens complémentaires réalisés -----	25
<b>Figure 10:</b> Distribution du site initiale des TNE -----	25
<b>Figure 11:</b> Répartition des métastases hépatiques -----	26
<b>Figure 12:</b> profil tumoral des malades.-----	27
<b>Figure 13:</b> La voie d'abord -----	28
<b>Figure 14:</b> Types de séjours hospitalier -----	29

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1:</b> définition du grade -----	12
<b>Tableau 2:</b> La classification TNM UICC 2017 -----	13
<b>Tableau 3:</b> caractéristiques histologiques de la pièce opératoire -----	30
<b>Tableau 4:</b> répartition des grades histologiques selon OMS -----	30
<b>Tableau 5:</b> répartition des différents grades de différenciation des TNE -----	31
<b>Tableau 6:</b> répartition de l'index mitotique et l'indice de prolifération -----	31
<b>Tableau 7:</b> La classification OMS 2017 distingue, en fonction de l'index de prolifération -----	43

# *Introduction*

Les tumeurs endocrines digestives constituent un ensemble varié de tumeurs ayant des spécificités morphologiques et fonctionnelles identiques.

Elles se différencient par leur aspect clinique, leur évolution et leur pronostic.

Les glandes endocrines (hypophyse, parathyroïdes, thyroïde, pancréas endocrine, surrénales) ou les tissus comportant un système endocrinien diffus, sont le siège d'évolution des tumeurs endocrines.

Les TNE constituent 1 % des tumeurs digestives.

Les TNE inclut les tumeurs endocrines du tube digestif, et les tumeurs endocrines pancréatiques.

La dissimilitude entre les tumeurs peu différenciées et bien différenciées a un intérêt pronostique et thérapeutique.

Les TNE peu différenciées se distinguent par une évolution rapide par rapport aux tumeurs bien différenciées.

La stratégie thérapeutique repose sur le siège de la tumeur initiale, l'évolution et le stade d'extension.

La PEC du malade se décide lors de la RCP.

Le but de ce travail est d'établir les modalités de PEC des TNE digestives, et l'évaluation des particularités thérapeutiques en comparaison avec les données de la littérature, pour assurer une meilleur PEC des malades.

# *Généralités*

Les TNE gastroentéropancréatiques (TNEGEPs) représentent un ensemble de tumeurs rares, l'incidence varie entre 2,5 à 5 cas pour 100 000.

Depuis le milieu des années 1980, la prévalence et l'incidence des TNE ont connu une croissance selon les données du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results).

Le progrès des techniques d'imagerie endoscopique et radiologique a permis le diagnostic de ces tumeurs bénignes (1).

Au Maroc, une étude descriptive réalisée à l'INO de rabat entre janvier 2010 et décembre 2015 à rassembler 53 cas de TNE digestives. L'âge moyen des malades est 56 ans (écart type de 10.82 ans), avec un sexe ratio H/F de 1.20. Le sexe masculin constitue 54.7% (soit 29 malades sur 53) ; le sexe féminin 45.3% (soit 24 malades sur 53) (2)

Malgré que la grande partie des TNE-GEPs soit sporadique, on note 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique coupler à un risque de développement de TNEGEPs: la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville. De plus, certaines anomalies génétiques ont été décrites pour les TNE-GEPs sporadiques.

## **I. Le diagnostic:**

### **A. La clinique:**

Les TNE GEP se divisent en deux groupes selon leur présentation clinique, ainsi on distingue, les tumeurs fonctionnelles dont la symptomatologie est en rapport avec une production hormonale de la tumeur, et les tumeurs non fonctionnelles révélées fortuitement ou devant une symptomatologie tumorale non spécifique.

Les tumeurs endocrines duodéno-pancréatiques sont souvent des tumeurs fonctionnelles sécrétantes ; on distingue les insulinomes, les gastrinomes, les vipomes, les glucagonomes et les somatostatatinomes.

Les symptômes cliniques peuvent suggérer une tumeur primitive telle qu'une TNE pancréatiques en cas de sécrétion d'insuline ou de glucagon, une TNE duodéno-pancréatique en cas de gastrinome, une tumeur de l'estomac en cas de sécrétion histaminique pure, une TNE iléale en cas de douleur abdominale associée à des symptômes liés à la sécrétion de sérotonine.

Ces sécrétions hormonales peuvent causer beaucoup de morbidités (crise carcinoïde, hypoglycémie, ulcère, thrombus, cœur carcinoïde...), ce qui impose leur recherche, et leur prise en charge médicale avant toute chirurgie [3].

La tumeur initiale présente en générale une symptomatologie non spécifique tels que des douleurs abdominales, des troubles du transit ou des nausées. L'AEG est présente à un stade avance.

## **B. Investigations biologiques :**

Le diagnostic biologique permet de rechercher d'éventuelles sécrétions hormonales et confirmer un syndrome fonctionnel clinique.

### **1. Acide 5 hydroxy-indol-acétique (5 HIAA) :**

Il résulte de la dégradation de la sérotonine (5-HT) spécifique des TNE digestif. La sérotonine est sécrétée par les tumeurs endocrines de l'intestin moyen (5). Les dosages de 5-HT et 5-HIAA se fait 48 h après un régime faible en tryptophane et sérotonine.

Les valeurs normales :

- 5-HT sang total : de 0,10 à 1,50 $\mu$ m/l ;
- 5-HT urinaire : de 50 à 700 nm/24 h ou de 5 à 90 nm/mm créatinine ;
- 5-HIAA urinaire : de 5 à 45 $\mu$ m/24 h ou de 0,7 à 3,60 $\mu$ m/mm créatinine.

L'élévation de un de ces 3 facteurs témoigne l'existence d'une TNE. (1)

### **2. Chromogranine A:**

Le marqueur le plus utilisé pour le diagnostic et le suivi des TNE-GI, car il existe une corrélation entre son taux et le volume tumoral. Son taux normal doit être inférieur à 100 ng/ml.

La chromogranine A constitué le marqueur le plus fiable des TNE digestif avec une sensibilité moyenne de 86%. Il semblerait aussi qu'elle reflète la progression tumorale et la réponse au traitement (4).

❖ Les autres marqueurs spécifiques de sécrétion :

La présence de signes cliniques évocatrice d'une TNE fonctionnelle implique la réalisation d'un bilan biologique pour confirmer l'augmentation de la sécrétion hormonale de la lésion.

## **C. Investigations morphologiques :**

L'imagerie joue un rôle primordial dans la prise en charge des TNE, permettant ainsi la localisation de la tumeur, réaliser le bilan pré thérapeutique de la maladie, rechercher des signes de prédisposition néoplasique et l'évaluation de la réponse thérapeutiques.

### **3.1. Imagerie conventionnelle :**

#### **a) Echographie abdominale :**

Ile ne garde une place que dans la détection des métastases hépatiques (6).

#### **b) Tomodensitométrie (TDM) :**

Examen de référence, pour le diagnostic des anomalies primitives chez 20% à 70% des malades, les MH chez 46% à 70% des malades, les métastases ganglionnaires chez 46% des malades, les métastases ganglionnaires médiastinales chez 31% des malades et les métastases osseuses chez 10% des malades (6).



c) **IRM :**

L'examen le plus sensible pour la détection des MH et osseuses. Indiquer pour les métastases résecables. La recherche d'une localisation extrahépatique est systématique, et doit inclure une IRM rachidienne (6,8).

d) **Enteroscanner :**

Pour la détection des lésions primitives intestinales, non détectées par la TDM classique, sous forme de masse intraluminaire ou d'épaississement pariétal. Cette technique présente une sensibilité de 84,7% et une spécificité de 96,9% dans la détection des lésions de l'intestin grêle (3).

e) **La vidéo capsule :**

Est une nouvelle méthode d'imagerie non invasive, permettant une bonne visualisation de la muqueuse intestinale, et rechercher l'étiologie d'un saignement occulte. Par ailleurs, son utilisation est limitée car ne permet pas la visualisation de l'environnement péri digestif (3).

**3.2. Exploration endoscopique :**

a) **L'endoscopie conventionnelle :**

La FOGD est indiqué pour le diagnostic des TNE œsophagiennes, gastriques, et duodénales.

b) **L'échoendoscopie :**

Elle n'est discutée qu'en deuxième intention pour des petites tumeurs millimétriques siégeant au niveau gastrique, duodéal, pancréatique ou rectal souvent non détectables avec la TDM ou IRM.

### 3.3. Imagerie fonctionnelle isotopique:

#### a) cintigraphie MIBG :

L'123I MIBG (méta-iodobenzylguanidine) est le premier agent d'imagerie fonctionnelle des tumeurs neuroendocrines. Elle reste le traceur de référence pour l'exploration des phéochromocytomes, des paragangliomes et des neuroblastomes (9). Sa sensibilité est estimée à 60-70%.

#### b) Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) :

La demi-vie de la somatostatine est courte, d'autres molécules de demi-vie longue sont fabriquées, dont le 111In-DTPA-octreotide (Octreoscan®, 15 Mallinckrodt Medical). La voie d'élimination est urinaire avec un passage hépatobiliaire. Permet l'examen du corps entier grâce à l'utilisation d'une caméra  $\gamma$  (9).

La sensibilité globale de la technique varie entre 60 et 100%.

#### c) Imagerie isotopique métabolique :

Autres techniques de TEPCT spécifiques du métabolisme tumoral utilisant le 18Fdeoxyglucose (FDG) et la 18 F dihydroxyphénylalanine (FDOPA).

Un FDGTEPCT indiqué si la SRS est négative, ou si l'indice de prolifération Ki67 est  $> 10\%$ . Le TEPCT avec la FDOPA mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE sécrétant de la sérotonine. Elle permet une détection plus efficace des localisations primitives et secondaires et a démontré un impact clinique significatif (10,11, 12).

## **D. Apport de l'anatomopathologie dans la PEC des TNE :**

- **L'anatomopathologie permet :**

- ✓ De confirmer le caractère neuroendocrine de la lésion en se basant sur des critères immuno histochimiques et morphologiques.
- ✓ Établir le grade pour estimer le risque évolutif.
- ✓ La classification histo pronostique de la lésion selon l'OMS.
- ✓ Réaliser la classification TNM.

L'étude immuno-histochimique indique pour les formes peu différenciées, afin de confirmer le caractère neuroendocrine de la lésion.

Il existe une classification anatomopathologique OMS 2017 des TNE pancréatiques, utilisable pour l'ensemble des TNE digestives [Klöppel 2017] : Cette classification est publiée pour la localisation pancréatique mais utilisée pour les autres localisations digestives. La différence par rapport à la classification OMS 2010 est d'inclure le groupe des TNE bien différenciées de grade 3. Le terme MiNEN remplace celui de MANEC. Le cut-off du Ki67 entre les grades 1 et 2 a été revu afin d'inclure dans le grade 1 les valeurs strictement

<3% (soit un index compris entre 2 et 3% avec un ou plusieurs chiffres après la virgule). Le cut-off reste inchangé pour les mitoses. Les lésions hyperplasiques n'y sont plus définies.

- Tumeurs neuroendocrines G1
- Tumeurs neuroendocrines G2
- Tumeurs neuroendocrines G3

- Carcinomes neuroendocrines G3 (de type à grandes ou à petites cellules)
- Tumeurs mixtes neuroendocrines - non neuroendocrines (MiNE).

**Tableau 1:** définition du grade

<b>Grade</b>	<b>Indice mitotique</b>	<b>Indice de prolifération Ki67</b>
G1	< 2	< 3
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

TNM/UICC 2017 qui est utilisé : 6 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, duodénum et ampoule, jéjunum et iléon, pancréas, appendice, côlon/rectum). Dans la dernière classification TNM 2009, toutes les tumeurs du grêle étaient regroupées, il n’y avait que 5 catégories. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont toujours classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation. Attention, la classification M change (M1a, b ou c) et classification N2 définie pour les TNE jéjunales-iléales. Ces catégories sont résumées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 2:** La classification TNM UICC 2017

<b>TNM UICC 2017, 8<sup>ème</sup> Edition, d'après [UICC 2017]</b>						
	<b>Estomac</b>	<b>Ampoule de Vater, Duodénum</b>	<b>Intestin grêle (jéjunum, iléon)</b>	<b>Pancréas</b>	<b>Appendice</b>	<b>Côlon-rectum</b>
<b>TX</b>	Tumeur non évaluable					
<b>T0</b>	Pas de tumeur identifiable					
<b>T1</b>	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm (T duodénale) T≤1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampullaire)	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas*, <2 cm	T≤2 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
<b>T2</b>	T envahit musculaire ou T>1 cm	T envahit musculaire ou T>1 cm (T duodénale) T infiltre la sous-muqueuse ou la musculaire duodénale	T envahit musculaire ou T>1 cm	T limitée au pancréas* , 2-4 cm	T >2-4 cm	T envahit musculaire ou T>2 cm avec invasion de la muqueuse ou sous-muqueuse
<b>T3</b>	T envahit sous-séreuse	- T envahit pancréas ou tissu adipeux péripancréatique	T envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)	T limitée au pancréas*, >4 cm ; ou envahit duodénum ou cholédoque	T >4 cm ou T infiltre sous-séreuse ou mésoappendice	T envahit sous-séreuse
<b>T4</b>	T envahit le péritoine ou organes / structures adjacents	T envahit péritoine ou d'autres organes	T envahit la séreuse ou autres organes / structures adjacents	T envahit organes adjacents (estomac, rate, colon, surrénale) ou les gros vaisseaux (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure)	T perce le péritoine ou infiltre organes adjacents (sauf tube adjacent)	T envahit péritoine ou organes / structures adjacents

**N** - Ganglions lymphatiques régionaux NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire N1 présence de métastases ganglionnaires

classification N différente pour les TNE du grêle (jéjunum et iléon) : NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions N2 Masse mésentérique > 2 cm et/ou >12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs

**M** – Métastases à distance MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance M1 présence de métastases à distance M1a : métastases hépatiques

M1b : métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)

M1c : métastases hépatiques et osseuses

## **II. Traitement :**

### **A. L'objectif :**

La prise en charge thérapeutique des TNE a pour objectif :

- La résection totale de la lésion ou la diminution de la taille de la lésion.
- Entamer un TRT symptomatique

La stratégie thérapeutique devrait être idéalement décidée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire.

### **B. Les moyens :**

#### **1. Moyens médicaux :**

##### **a) Biothérapie :**

Les analogues de la somatostatine et de l'interféron- $\alpha$  sont indiqués dans le TRT des TNEGEPs. Destinée au début pour les syndromes carcinoïdes chez les malades ayant une TNE du grêle (16)

##### **b) Chimiothérapie :**

La chimiothérapie est utile dans certaines TNE, quand il existe des métastases. La chimiothérapie est indiquée en fonction du siège de la lésion initiale (16).

c) **Les thérapies moléculaires ciblées :**

La thérapie ciblée est dirigée contre les anomalies moléculaires qui contribuent à la croissance et au développement de ces tumeurs en utilisant des agents anti-angiogéniques.

*L'inhibiteur* de la tyrosine kinase, est indiqué dans le TRT des TNE bien différenciées.

Le *bévacizumab*, associe a des molécules cytotoxiques tels que la capécitabine, oxaliplatine, la streptozocine et le témozolide a donne de bonne résultat chez les malades de TNE métastatiques et non ré sécables 16.

d) **Les inhibiteurs de la pompe à protons :**

Les IPP sont principalement utilisés dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

A fortes doses, ils peuvent abolir complètement la sécrétion gastrique. Leur durée d'action est prolongée (>24h).

2. **Moyens chirurgicaux :**

La résection de la lésion constitue le TRT curative des TNE. Le geste dépend du siège, le volume et la progression de la lésion. L objective est : (17,18 ,19).

- Améliorer la survie et la guérison,
- Le contrôle de l'activité sécrétoire non réglé par un TRT médical,
- Pallier aux complications.

Il existe 2 types de chirurgie pour les TNEGI :

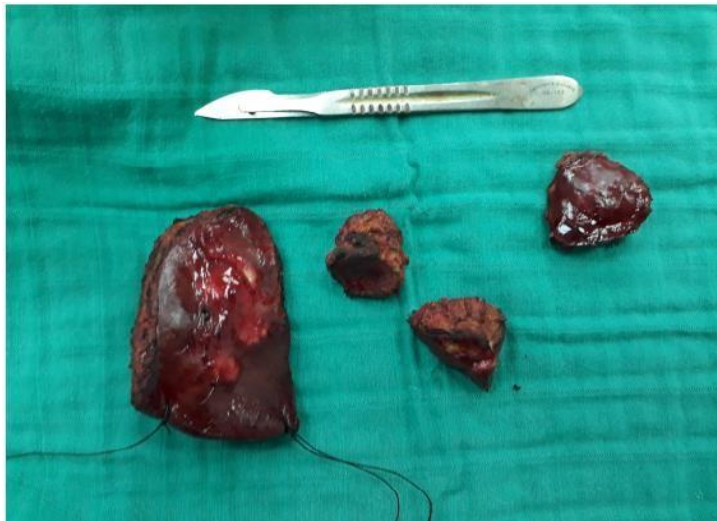
- La résection curative. Indiquer pour la lésion initiale et les MH et ganglionnaires.
- La cytoreduction ou « debulking » réserver pour le syndrome hormonal non contrôlé, à condition de réséquer 80 % de la lésion.

La résection est en fonction du bilan pré opératoire (l'échographie ou la TDM), l'examen extemporané et l'évaluation macroscopique per opératoires.

Pour les MH : prévoir une résection si possible, avec une exérèse de la lésion initiale .

La TH indiqué pour les malades avec MH non évolutive.

Les facteurs de bon Pronostic : âge < 50 ans, pas résection pancréatique, pas d'évolution extra abdominale, pas de lésion initiale duodénale ou pancréatique et pas d'HMG (19).



**Figure 3:** pièces de métastectomies hépatiques

### 3. **Embolisation et chimioembolisation**

Les embolisations seules sont parfois utilisées en raison du caractère très vascularisé des métastases de nature endocrine. Les embolisations par voie radiologique permettent d'obtenir une diminution des manifestations fonctionnelles dans plus de 70 % des cas (20, 21) et des réponses tumorales dans 50 à 60 % des cas (22, 23) d'une durée de 10 à 12 mois. L'association d'une embolisation artérielle à une chimiothérapie systémique pourrait améliorer le taux de RO d'environ 20 % et prolonger la survie sans progression (23). La chimioembolisation, qui associe une chimiothérapie intra-hépatique par adriamycine à une embolisation par lipiodol et poudre de Spongel<sup>®</sup>, permet de contrôler les symptômes et l'évolution tumorale dans près de 80 % des cas (24, 25).

### 4. **La radiothérapie externe :**

Indiquer pour le TRT locorégional. Pas d'indication pour les TNE localement avancées, ou métastatiques sauf pour les métastases osseuses ou cérébrales comme traitement palliatif.

### 5. **La radiofréquence :**

L'efficacité de la RF ne dépend pas du type histologique, seule la taille de la tumeur influence l'efficacité du traitement (3).

# *Matériels et Méthodes*

C'est une étude rétrospective menée au niveau du service de Chirurgie A (Hôpital Ibn Sina, Rabat) entre Janvier 2013 et Novembre 2021 intégrant tous les patients opérés pour TNE digestive histologiquement prouvée.

On a utilisé les registres de compte rendu anatomopathologique (2013-2021) du service de Chirurgie A pour déterminer la liste des patients de l'étude.

Les TNE non digestive et/ou le dossier perdu ont été écarté de l'étude.

Une fiche d'exploitation contenant des données démographiques, cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives a été établie sur Google form (Annexe).

Le dossier médical est la base des données collectées.

Pour déterminer l'évolution de la maladie, on a contacter les patients par appel téléphonique.

On a procédé a une analyse descriptive de la population. Les variables quantitatives ont été présentées en effectif et en pourcentage. Les variables qualitatives ont été présentées en moyenne plus ou moins écart-type.

L'étude statistique a été faite par logiciel SPSS.

# *Résultats*

## I. Critères d'inclusion/exclusion :

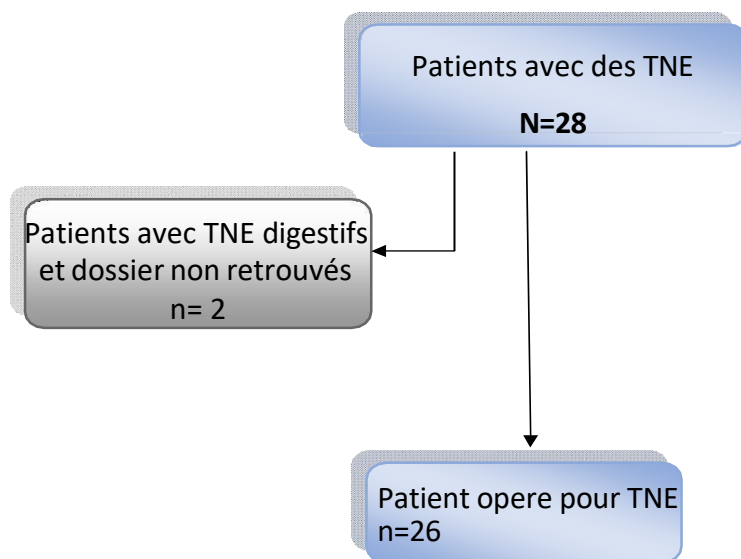


Figure 4: Flow Chart

L'étude a été portée sur 26 patients. La figure illustre la répartition annuelle des cas.

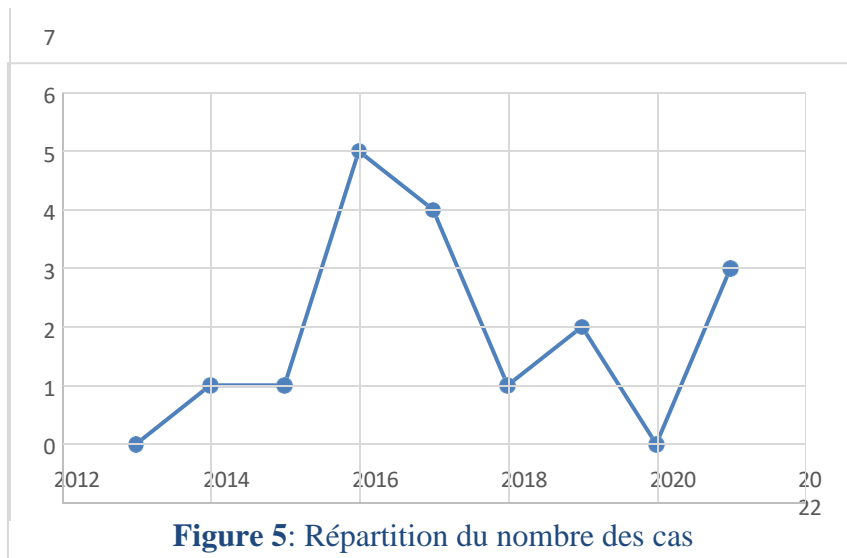


Figure 5: Répartition du nombre des cas

## II. Données démographiques et cliniques :

### A. La distribution selon l'âge :

L'âge des malades de l'étude varie entre 25 et 73 ans, avec une moyenne de 55,9.

Le sexe féminin est prédominant à 60% des cas, tandis que le pourcentage du sexe masculin est chiffre à 40%.

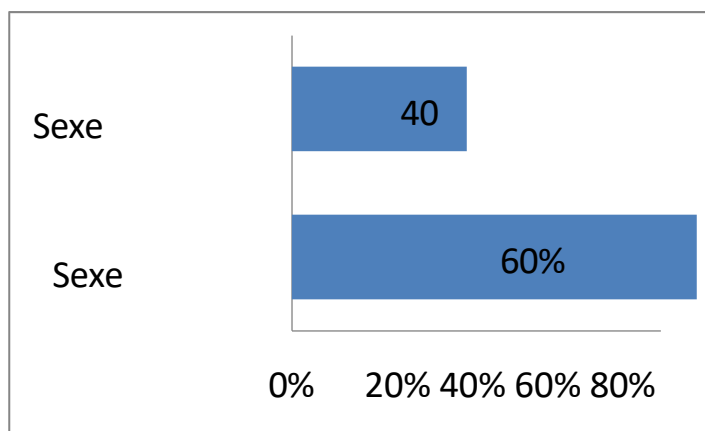


Figure 6: Répartition selon le sexe

### B. Les antécédents des malades :

On a noté l'absence d'antécédents de NEM, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie ou de néoplasie chez tous les malades.

Un seul patient est suivi pour une neurofibromatose (maladie de Von Recklinghausen).

### C. L'indice de performance ASA et OMS :

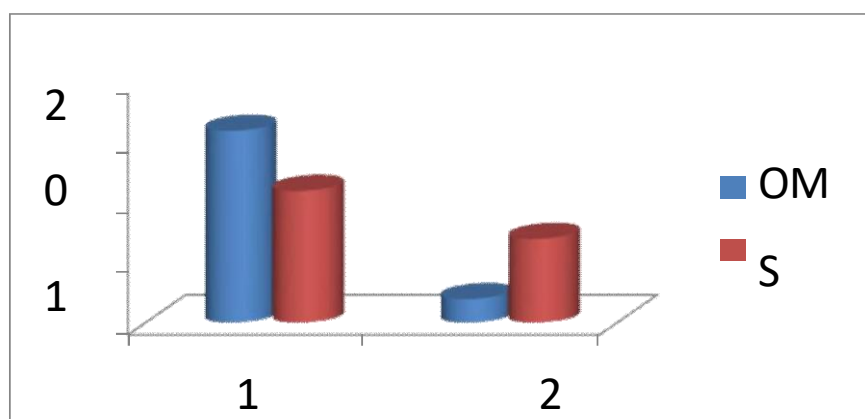


Figure 7: Répartition selon Indice d'ASA et OMS

### D. Les modalités de découverte :

La majorité des patients de notre étude avaient un syndrome tumoral fait principalement des douleurs abdominales (douleurs de l'hypochondre droit ou épigastriques) soit 60% des cas, l'ictère représentait 22% des cas, les hémorragies digestives et le syndrome carcinoïde ont été constatés chez 5% des cas ; alors que 5% des malades étaient asymptomatiques.

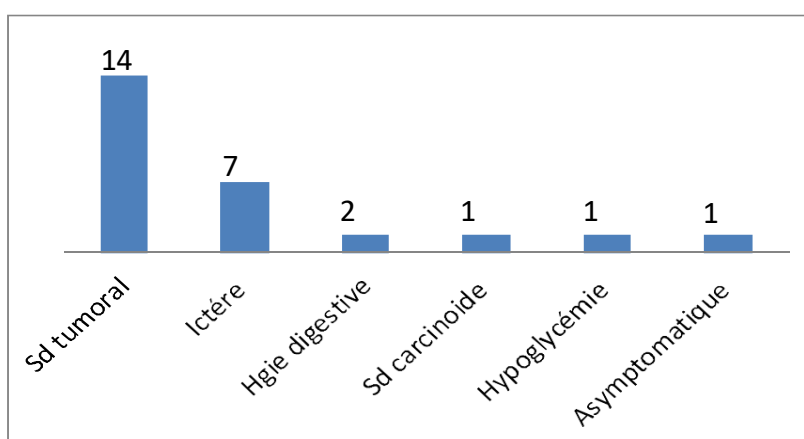


Figure 8: Modalités de découverte des TNE

### III. Les investigations préthérapeutique :

#### A. La biologie :

On a effectué un bilan standard chez tous les patients : NFS, ionogramme avec bilan rénal et hépatique.

Aucun dosage sérique de la chromogranine, ou urinaire de la 5 HIAA n a été effectué chez les patients. Une seule patiente a réalisé le dosage de l'insuline et peptide.

#### B. Les explorations complémentaires :

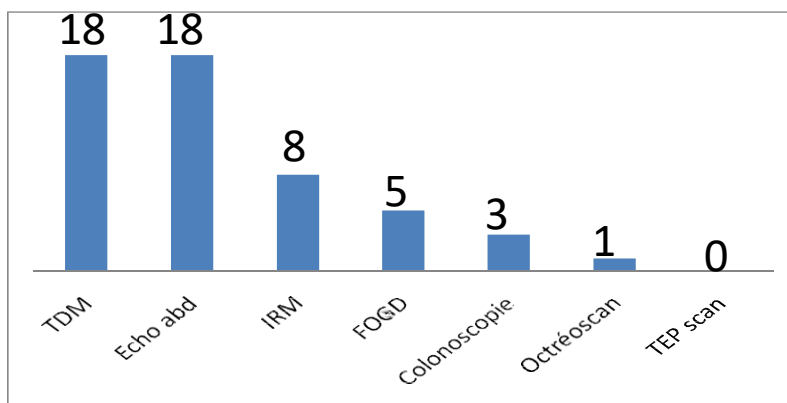


Figure 9: Examens complémentaires réalisés

#### C. Le profil tumoral :

##### 1. Le siège de la lésion initiale :

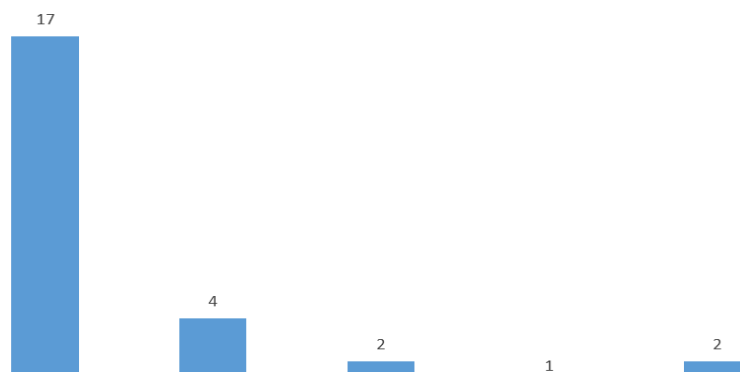
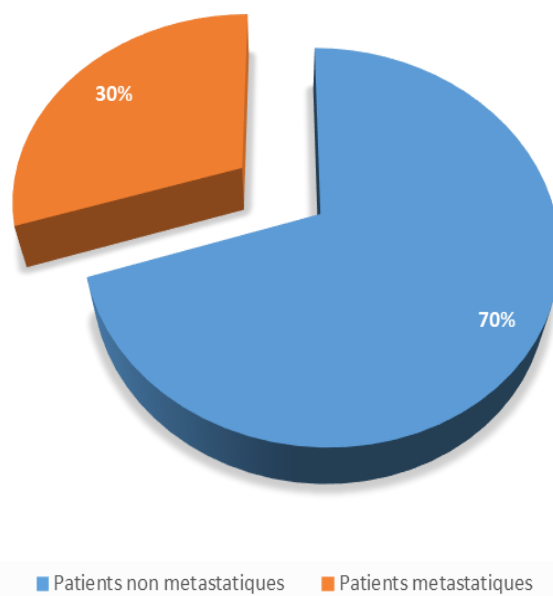


Figure 10: Distribution du site initiale des TNE

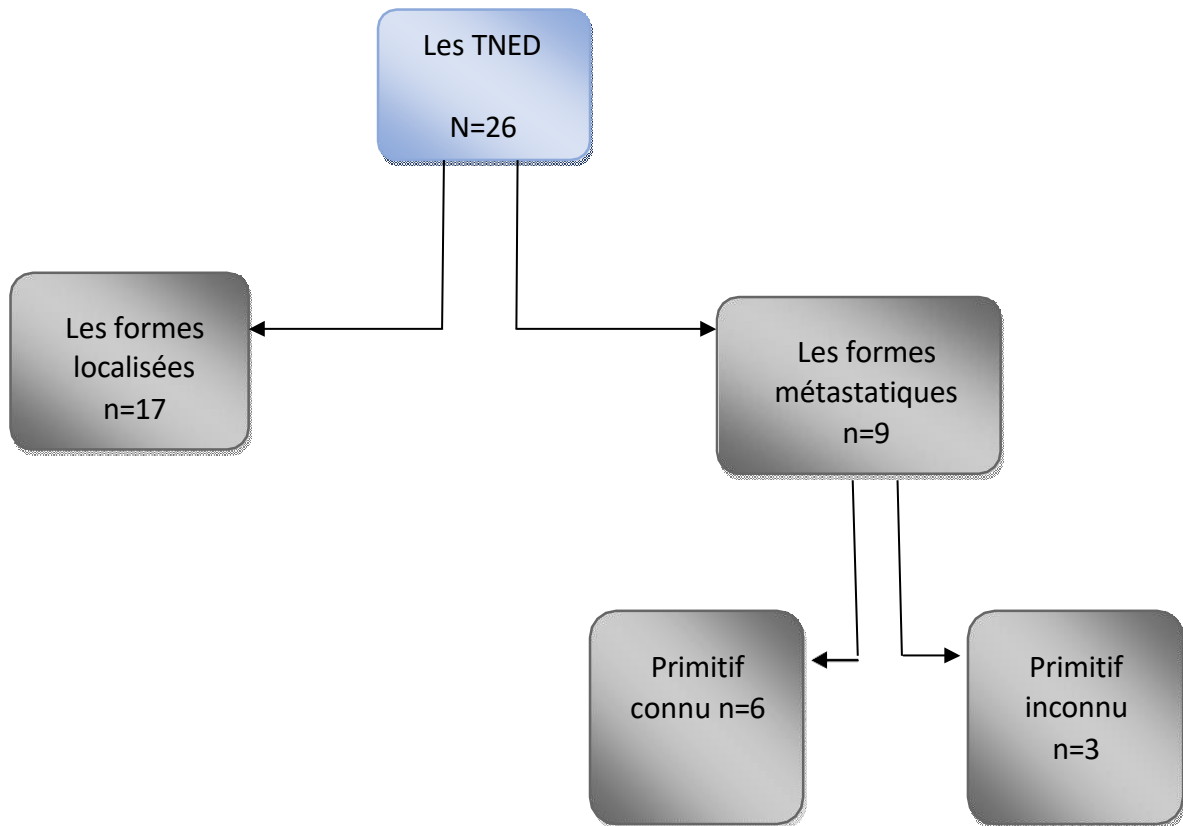
## 2. Le siege des métastases :

Au moment du diagnostic, 30% des patients étaient métastatiques.

Les métastases se localisaient uniquement au niveau du foie, 75% étaient synchrones et 25% étaient métachrones.



**Figure 11:** Répartition des métastases hépatiques



**Figure 12:** profil tumoral des malades.

#### **IV. La stratégie thérapeutique :**

##### **A. Le geste chirurgical:**

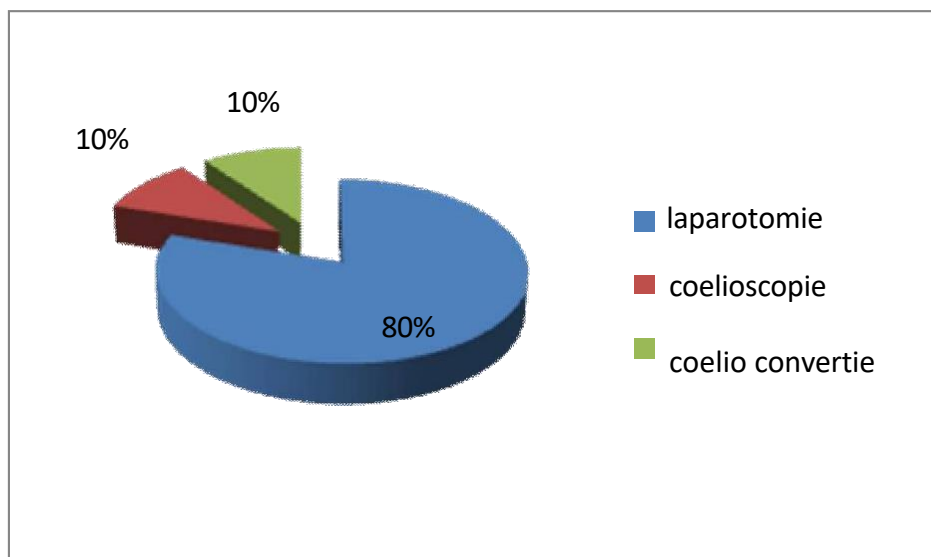
12% des patients ont bénéficié de chirurgie palliative (n=2) :

- Une gastrectomie de propreté (6%).
- Une résection grêlique (6%)

82% des malades ont bénéficié d'une chirurgie curative

- DPC chez 47% des patients (n=9).
- SPG chez 7% des patients (n=2).
- Colectomie gauche chez 6% des patients (n=1).
- Segmentectomie hépatique chez 5% des patients (n=1).
- Une hépatectomie droite chez 7% des patients .
- Une hépatectomie droite avec segmentectomie gauche chez 10% des patients (n=2).

**B. Les voies d'abord:**



**Figure 13:** La voie d'abord

### C. Le séjour hospitalier :

La moyenne du séjour hospitalier au service était de 25,4 jours.

La moyenne du séjour en réanimation était de 4,5 jours.

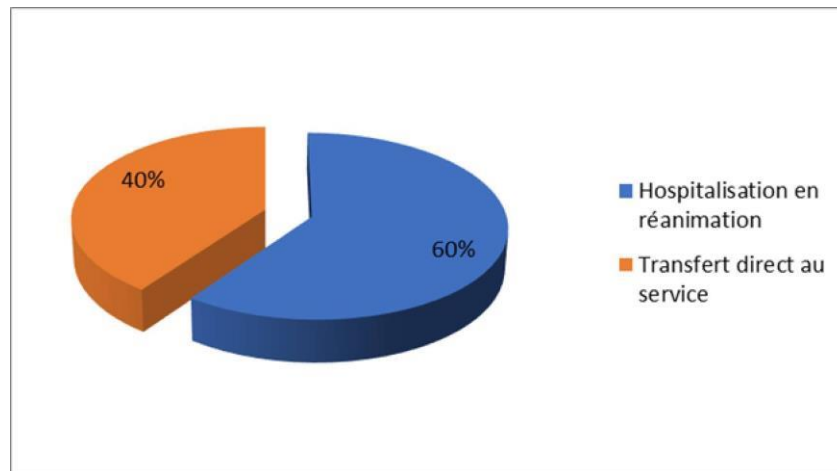


Figure 14: Types de séjours hospitalier

### D. Les complications post opératoires :

Dans notre étude ; deux patients (opérés pour des métastasesectomies hépatique) ont présenté des complications grade IIIa selon la classification des complications chirurgicales selon Clavin (5% des cas) ; à type des collections au niveau des cavités résiduelles, objectivées au scanner abdomino- pelvien devant une altération de l'état général.

Un drainage écho-guidé a été effectuer pour les collections accessibles, ainsi qu'une ATBpie.

Les autres malades ont présenté des suites post opératoires simples.

## V. L'anatomopathologie :

### A. La pièce opératoire :

**Tableau 3:** caractéristiques histologiques de la pièce opératoire

	(+)	(-)	Non faite
Les embols vasculaires	61 %	29 %	10%
L'engainement péri-nerveux	69 %	19 %	12%
Le curage GG	52 %	27 %	21%
Les limites de résection	30 %	70 %	-

### B. Le grade histologique :

**Tableau 4:** répartition des grades histologiques selon OMS

	G 1	G2	G 3	N F*
Grade histologique	20 %	40%	31 %	9 %

### C. Le degré de différenciation :

**Tableau 5:** répartition des différents grades de différenciation des TNE

	<b>Bien différencié</b>	<b>Moyennement différencié</b>	<b>Peu différencié</b>
Degré de différenciation	70 %	19 %	11 %

### D. L'index mitotique/l'indice de prolifération Ki67 :

**Tableau 6:** répartition de l'index mitotique et l'indice de prolifération

	<b>&lt;2</b>	<b>2-20</b>	<b>&gt;20</b>	<b>N F*</b>
L'index mitotique (/10 champs à fort grossissement)	40%	60 %	0%	-
L'indice de prolifération Ki67 (%)	0%	50 %	30%	20 %

## VI. L'évolution :

- Le profil des malades au court de la dernière consultation :
- 40% des malades sont vivants sans lésion (n=7).
  - 5% des malades sont vivants avec maladie (n=1).
  - 16% des malades sont décédés (n=3).
  - 40% des malades sont perdus de vue (n=7).

➤ La notion de récurrence :

Trois malades ont eu une récurrence soit 11% des malades (cas=3).

➤ La guérison : une guérison complète est obtenue chez 35% des malades de notre étude.

# *Discussion*

## **I. Démographie des TNE :**

Les tumeurs neuro endocrines sont rares et dont la localisation digestive est la plus fréquente.

Dans La méta-analyse de S.E.E.R on note une hausse de pourcentage pour les tranches d'âges entre 1974 (1,5 cas pour 1000000 habitant) et 2012 (versus 4,6 cas pour 1000000 habitants,) (26).

Cette hausse est décrite dans plusieurs séries américaine, européenne et asiatique (27, 28, 29).

Cette hausse de cas peut être expliquée par plusieurs paramètres : Un dépistage de meilleure qualité , une amélioration de la qualité d'imagerie , une compréhension meilleure des maladies ; de ses critères endoscopique et anatomopathologique ainsi une amélioration de l'espérance de vie chez les sujets âgés grâce à l'amélioration de la qualité de soins .

Plusieurs séries objectivent que les tumeurs neuroendocrine sont l'apanage de entre 50 et 60 ans, avec un âge moyen de 55 ans (30, 31).

L'âge moyen des patients de notre étude est de 55.9, avec une nette prédominance féminine (63%).

### **I. Clinique des TNE :**

Le diagnostic positif des tumeurs neuroendocrine est souvent révélé à des stades avancés vu la pauvreté des signes spécifiques de la maladie, dans des études asiatique et américaine ; les principaux symptômes étaient essentiellement des douleurs abdominales non spécifiques suivies des hémorragies digestives basses suivies des ictères

Les syndromes carcinoïdes sont présents dans 5% dans notre série (n= 1), alors que les différentes séries américaine et asiatique objectivent un taux de 4,1 %.

La majorité des patients dans notre étude ne présentaient pas de symptômes spécifiques . du fait que la plupart des cas observés dans notre série présentaient des tumeurs neuro endocrine non fonctionnelles

D'après différents séries de cas publiés 41% des cas des cas présentant des syndrome carcinoides ont une complication cardiaque , ce qui englobe entre 5 et 10% de l'ensemble des patients présentant une tumeur neuroendocrine cet différence de pourcentage est du faite que les complications cardiaques sont souvent négligé dans l'enquête étiologique (32).

## **II. La tumeur primitive et les localisations secondaires :**

Le tube digestif était considéré comme la première localisation des tumeur neuroendocrine (Grêle, Colon et appendice) sur les dernière décennies (33 , 34).

Une étude rétrospective sur une période de 3 ans allant de 2011 à 2014, a objectivé que la localisation pancréatique est prédominante avec un taux de 48% suivie respectivement de la localisation jéjunale et colo rectale ( 35 ).

Par contre dans une étude chinoise, La localisation rectale occupe le 1<sup>er</sup> rang avec un taux de 44%, puis gastrique 13,6%, puis pancréatique avec un taux de 9,7%, colique 7,9%, grêlique 6,7% et appendiculaire ( 34 ).

Une deuxième étude chinoise a objectivé le même ordre de localisation avec une domination rectale à 58,91% , pancréatique à 13,76% , gastrique 9,5%, duodénale 5,3% , colique et appendiculaire 4,7% , et l'iléal 2,3% ( 35 ).

Notre étude objective des résultats presque similaire avec un taux 62,4% des patients dont le site primitive est le pancréas , 12,1% TNE au niveau du grêle et 13,1% gastrique et colique ; 10% avec une localisation primitive inconnu mais découverte à l'occasion de localisation secondaire surtout hépatique.

Nos résultats sont presque similaire à la série française (36).

Pas de néoplasie endocrinienne multiples n'a était décrits dans notre séries , ceci dis par manque de moyen de diagnostic positive

Le site de métastases étaient essentiellement au niveau hépatique dans notre série avec un taux de 45%

La série chinoise (35) objective un taux faible de maladies métastatique avec un taux de 8%, alors 69,29% des cas avec une extension locale versus 15% d'extension locorégionale.

### **III. LES BILANS D'EXTENTION**

Les moyens diagnostiques des tumeurs neuroendocrine sont essentiellement la TDM, l'Imagerie par résonance magnétique en association avec l'Octréoscan surtout le PET-TDM (38).

Une série européennes a comparé la sensibilité de la TDM par rapport au autres moyens d'imagerie, l'IRM et pour la détections de localisation secondaire hépatique, elle montre clairement une meilleurs sensibilité de l'IRM (96%) versus (79%) de la TDM (39).

Dans la série chinoises les explorations et les moyens diagnostique les plus utilisé dans le diagnostic positive et des bilans d'extension : endoscopique (78%), échographique (47%), scanographique (56%), magnétique(10,% ), avec une sensibilité endoscopique (97%), echoendoscopique (90%) ; magnétique (71%) ; échographique(58,4%) ; scanographique (54%) ; le PET scan a été réalisé chez 4 patients et positifs chez 75% (35) .

Dans notre étude l'examen le plus utilisé était le scanner thoraco abdominal pelvien suivie d'échographie (100%), suivi d'IRM hépatique (45%) et endoscopie digestive haute (28%), puis basse (17%).

Le scanner a permis de faire le diagnostic dans la majorité des cas tandis que l'IRM est surtout indiquée pour l'exploration et la détection des métastases hépatiques et pour évaluer la stratégie thérapeutique.

❖ Les différents exploration des tumeur neuro endocrine:

- Pas d'indication à une exploration secondaire
  - Tumeur neuroendocrine d'origine appendiculaire ou rectale bonne différenciation G1 taille < 1 cm ( stade T1a ) avec une résection R0
  - Tumeur neuroendocrine au niveau du fundus bonne différenciation G1 < 1 cm avec un contexte sous jacent de gastrite une exploration est souvent nécessaire pour rechercher une pathologie associé ou secondaire notamment la gastrite atrophique de anémies de Biermer
- Examens morphologiques initiaux :
  - ♣ TDM abdomino-pelvienne avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70-90 sec) car, certaines tumeurs bien différenciées très vascularisées ne sont visibles qu'à la phase artérielle de l'injection
  - ♣ TDM thoracique si tumeur métastatique, localement avancée ou de site primitif inconnu ou en cas de NEM1 ou de signe clinique
  - ♣ L'IRM est plus sensible que la TDM pour la détection des métastases hépatiques et osseuses ; elle doit comporter des séquences de diffusion performantes pour la détection des métastases de petite taille. Une IRM hépatique est recommandée en association au scanner TAP lors du bilan initial afin de faire un bilan exhaustif d'une éventuelle atteinte hépatique et d'évaluer au mieux la stratégie thérapeutique. Écho endoscopie pour une masse duodénale et pancréatique probablement résecable ; les tumeurs de petite taille au niveau du rectum ou au niveau de l'estomac reste une indication principale
  - ♣ Les tumeur neuro endocrines bien différencié :
- L'Octréoscanner . PET-FDG si l'Octréoscan n'objective pas de lésion ou si la taille est inférieur à 1 cm ainsi que pour les Tumeur neuro endocrine un Ki67 élevé

- Tumeur neuro endocrinienne grêlique : Pet scanner si l'Octréoscanner n'objective pas de lésion ou si on doute d'une récurrence tumorale, résection R1 ou R2 /curage ganglionnaire insuffisant. Cet examen garde sa place car une meilleure sensibilité mais à défaut du coût et de disponibilité il n'est pas souvent utilisé ; il est obligatoire dans les bilans pré TH (transplantation hépatique )
- Tumeur neuro endocrinienne avec une localisation iliaque : Endoscopie digestive basse pour deux raisons , recherche d'un cancer colo rectal qui peut être synchronique , ou d'une deuxième localisation au niveau de l'iléon , qui existe souvent dans 20 % des localisations peut être relevé grâce à une iléoscopie .

En cas de métastases hépatiques : recherche systématique de métastases extra hépatiques, notamment osseuses et d'adénopathies médiastinales, d'autant plus que la résection chirurgicale des métastases semble possible : TDM thoracique et IRM du rachis (ou IRM corps entier).

Lors de localisations secondaires notamment au niveau du foie des tumeurs neuro endocrines : il faut vérifier systématiquement le compte rendu d'anatomopathologie si le patient a déjà bénéficié d'une appendicectomie l'échoendoscopie en cas de suspicion des TNE au niveau duodénum ou du pancréas, FOGD avec duodéno-scopie pour explorer la papille duodénale, endoscopie digestive basse, entero-TDM constitue une alternative intéressante pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines grêliques ; l'existence de plusieurs adénopathies de l'axe mésentérique est en faveur des tumeurs neuro endocrines du grele .

## IV. Le traitement chirurgical

On peut déduire trois aspects chirurgicaux lors des traitements des tumeurs neuroendocrine

- Traitement curatif. qui obéit aux règles de toute chirurgie carcinologique : excès complets de la tumeur, des métastases ainsi d'un curage ganglionnaire adéquat
- La diminution tumorale ou bien la cyto réduction est une indication exceptionnelle pour la réduction de la symptomatologie des syndromes carcinoïde en cas d'échec des moyens thérapeutiques non invasifs non contrôlés par le traitement médical
- La chirurgie des complications le plus souvent la chirurgie expose à un risque de morbi mortalité plus élevé, plusieurs complications possibles, dont les plus importantes sont l'hémorragie digestive haute ou basse, les occlusions ou bien une perforation d'un organe creux

Dans notre étude 11% des cas ont eu une résection à visée palliative soit dans un cadre de cytoréduction ou bien lors d'une complication : une gastrectomie de prophylaxie pour perforation tumorale de l'estomac une résection anastomosée du grêle pour une sténose grêlique.

Pour les tumeurs potentiellement résecables selon les données de l'imagerie 45% des patients ont bénéficié d'une duodéno pancréatectomie céphalique pour des TNE pancréatiques céphaliques (n=8), 5% des spléno pancréatectomies caudales pour une tumeur du corps pancréatique (n=1), et avec un seul cas de colectomie pour une TNE colique

Dans les cas où les métastases hépatiques ne sont pas résécables en 1 seul temps opératoire soit dans le cas où la volumétrie hépatique est insuffisance ; la résection hépatique peut se faire en deux temps opératoire. Ces stratégies donne une chance de prise en charge complète de la maladie.

Cet technique opératoire a été utilisé chez un seul cas dans notre étude , ce patient à bénéficier d'une résection , suivie d'un traitement néo adjuvant , suivie d'une deuxième résection

L'absence de néoplasie endocrinienne multiple constitue une indication opératoire par excellence , c'est un groupement syndromique qu'on doit systématiquement rechercher avant tout projet thérapeutique .

### **A. En cas d'absence de néoplasie endocrinienne multiples**

- Il s'agit de l'indication chirurgicale par excellence, même dans les formes avec des extensions importante, cette chirurgie doit être adapté au pronostic vitale et fonctionnelle, évaluer en réunion concertation multidisciplinaire. Cet résection doit obéir au règles de chirurgie carcinologique, avec un curage ganglionnaire adéquat à l'exception des insulinomes bénins.
- Concernant les tumeur neuroendocrine grade 1 non sécrétant dont l'origine est le pancréas et dont la taille est inférieur à 2 cm (T1), la surveillance peut être proposé en cas :
  - Le Grade 1 à été bien démontré grâce à plusieurs argument (anatomopathologique, scintigraphique scanographique ou bien au TEP ),
  - Elle doivent être asymptomatique

- Absence de localisation secondaire notamment hépatique et ganglionnaire
- Absence de syndrome de cholestatique à la biologie et à l'imagerie (pas de dilatation ni du Wirsung ni des voies biliaires intra ou extra hépatiques)
- La surveillance peut être proposée chez les patients dont le risque opératoire est élevé ou bien chez les patients âgés dans l'espérance de vie est limitée. Rôle des évaluation anesthésique et onco gériatrique
- Les modalités de suivi sont un examen somatique tous les 6 mois associé à des explorations endoscopique , radiologique ) l'indication chirurgicale est posé en cas de modification du volume tumorale

## **B. Présence de néoplasie endocrinienne multiple type 1 :**

- Le traitement chirurgical est indiqué dans des rares cas : une tumeur du pancréas avec une taille supérieur à 2 cm. Les masse sécrétant symptomatique type insulinome, glucagonome ou VIPome. Une modification du volume tumorale sur des examens de surveillance.
- La stratégie thérapeutique est indiquée en réunion de concertation multidisciplinaire.
- L'exploration minutieuse de l'abdomen est nécessaire dans ce cas, afin de rechercher une autre localisation passé inaperçu dans les autres examens ; peut avoir recours à une échographie hépatique ou pancréatique per opératoire
- La chimiothérapie n'est pas efficace dans ce cas de figure

## **V. anatomopathologie:**

dans les tumeurs neuroendocrine , l'intérêt de l'anapath est double , le diagnostic positive , les facteurs de mauvais pronostic .

Selon le dernier consensus ; le diagnostic positif des tumeurs neuroendocrine nécessite l'explorations de deux marqueurs seulement : les anticorps antiCgA et anti synaptophysine.

Dans la série chinoise, les marqueur IHC était présents dans 72,% concernant les CgA et 75% concernant synaptophysine ( 35).

Notre étude objective que 73% des cas ont eu une immunohistochimie positive les 2 marqueurs.

Dans notre étude, 72% des cas avaient des tumeurs avec une bonne différenciation histologique alors que 21% avec une tumeur peu différenciée ; ces données anatomopathologiques sont en accord avec les séries européennes et chinoise (35,36).

49% des patient étaient diagnostiqué au stade 4 ; ceci est expliqué du faite de l'absence de signes cliniques spécifiques , la difficulté d'accès au soins ou bien à aux imageries

❖ Tout compte rendu anatomopathologique dois donner les informations suivantes obligatoire pour une bonne gestion des tumeurs neuroendocrine :

- Les localisations anatomiques de la tumeur
- Les types de biopsie
- Le caractère macroscopique

- Le degrés de différenciation
- IHC : explore la chromogranine A, synaptophysine
- Grade histologique
  - Index mitotique
  - Index Ki 67:
    - Dans 500 à 2000 cellules
    - Grade G1, G2, ou G3

Tableau 7: La classification OMS 2017 distingue, en fonction de l'index de prolifération

Classification OMS 2017		Ki67	Index mitotique nombre de mitoses pour 10 champs
Tumeurs Neuro-Endocrines (TNE) bien différenciées	TNE G1	<3 %	<2/10 HPF
	TNE G2	3-20 %	2-20/10 HPF
	TNE G3	>20 %	>20/10 HPF
Carcinomes Neuro-Endocrines (CNE) peu différenciés G3		>20 %	>20/10 HPF
Carcinomes adénoendocrines mixtes (MENEN)			

- Extension de la tumeur
  - Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion extra-pancréatique.
  - RO R1 ou R2
- Stadification de la tumeur : Classification TNM est la plus utilisé
- Présence d'embols tumoraux, d'engrainements péri nerveux
- Lésions associées du tissu péri-tumoral

## **VI. Survie**

La survie globale des malades ayant une TNE bien différenciée, en France et dans le monde, est autour de 50 % à cinq ans et 40 % à dix ans (1). Le pronostic des TNE peu différencié est très différent avec une survie à 5 ans inférieure à 5%. L'étude EURO CARE a montré des disparités importantes entre les pays : les taux de survie à 5 ans étaient de 60 % en Europe du Nord, 54 % en Europe de l'Ouest continentale, 42,5 % au Royaume-Uni, et 38 % en Europe de l'Est (10). Dans notre série la survie est de 44%.

## **VII. Surveillance**

Les modalités de surveillance diffèrent en fonction du geste réalisé, sont un examen somatique tous les 3 mois associé à des explorations endoscopique, radiologique et biologique)

La surveillance doit être réservée aux patients éligibles à un traitement curatif en cas de récurrences

Elle comporte deux stratégies :

Rechercher une récurrence au niveau du site de résection ou une métastase ganglionnaire ou à distance

Rechercher une deuxième localisation des tumeurs neuroendocrines

# *Conclusion*

La prévalence des TNE a connu une accention en vue d'une meilleure connaissance de ces lésions ainsi que la survenue du Ki67 et le complément immunohistochimique.

L'intestin grêle et la loge duodenopancréatique représentaient les sièges principales des TNE, il existe plusieurs lésions initiale de siège inconnue avec une origine digestive supposer tenant compte de l'utilisation faible des investigations radiologiques essentiellement octreoscan et le PET scan.

La stratégie thérapeutique curative des TNE est l'exérèse chirurgicale des formes localises, mais également elle garde un intérêt en cas de MH car l'exérèse totale de la lésions permet d'améliorer la survie.

La prise en charge chirurgicale dépend du siège de la lésion tumorale, le bilan pré thérapeutique, ainsi les lésions fonctionnelle implique un TRT pour arrêter la sécrétion hormonale, par contre, en cas de métastase, la stratégie n'est pas bien précise .Malgré l'évolution des examens para cliniques la découverte des TNE est souvent tardif.

La fondation de centres de référence des TNE digestives au sein de notre pays, prenant exemple des centres présents au Royaume Uni et en France, deviens une nécessité pour assurer une meilleurs PEC et un diagnostic précoce des TNE.

# *Observations*

Les cas	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Année d'hospitalisation	2016	2016	2013	2014	2016	2015	2016	2014	2015	2016
Âge	59	71	72	42	67	55	46	59	65	27 ans
Sexe	Feminin	Masculin	Feminin	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
OMS	2	2	2	1	2	2	2	2	2	2
ASA	2	3	3	1	3	3	3	2	2	2
Circonstance de découverte	Ictère	Asymptomatique	Épigastrique +mélénas	Douleurs abdominales +syndrome carcinoïde	Épigastriques	Douleurs abdominales	Ictère	Douleurs abdominales	Douleurs abdominales	Douleurs abdominales
Tumeur primitive	Pancréas	grêle	Estomac	grêle	Pancréas (queue)	Colon	Pancréas	Inconnu	Inconnu	Pancréas

Métastases	Absents	Foie	Absents	Foie	Absents	Absents	Absents	Foie	Hépatique	Absents
------------	---------	------	---------	------	---------	---------	---------	------	-----------	---------

Traitement néoadjuvant	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	CMT néoadjuvant à type de 5FU et decitène	Non fait	Non fait
Traitement adjuvant	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait	Non fait
Geste chirurgical du primitive	DPC	Exerese iléo colique	Gastrectomie proprete	Exerese palliative	SPG	colectomie	Duodenopancreatectomie cephalique	-	-	Duodenopancreatectomie cephalique
Geste chirurgical des métastases	-	hépatectomie	-	-	-	-	-	(ALPS)	hépatectomie droite+2 hépatectomies partielles dans le S4	-

Durée opératoire	7h	4H	4H30	4h15	6h30	Pas de donnée	7h	Temps 1 :7h Temps 2 :5h	6h15	6
Perte de sang	100 cc	150 cc	100 cc	150 cc	200 cc	Non donnée	1l	1er temps:600 cc 2ème temps: 800 cc	200 cc	Non donnée
Voie d'abord	laparotomie	laparotomie	laparotomie	laparotomie	coelioscopie	laparotomie	laparotomie	laparotomie	coelioscopie convertie en laparotomie	Laparotomie
Durée de séjour en réanimation	7 jrs	0	0	0	3	1	6 jrs	4 jrs	4	3
durée de séjour au service	17 jrs	21 jrs	21 jrs	32 jrs	22 jrs	21 jrs	38 jrs	10 jrs	38 jrs	Non donnée
Emboles vasculaires	Présents	Absentes	Présents	Présents	Présents	Présents	Absents	Présents	Non donnés	Absents
engainement péri nerveux	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Présent	Absent	Présent	Non donnée	Présent
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	R0	R0	R1	R0	R1	R1	R0	R0



Mé tas tase s gan gl ion na ires	4N+/9N	4N+/8N	3N+/18N	NF	2 N+/2N	15N+/2 1N	12N-/12N	Pas de donnée	Pas de donn ée	13N- /13N
Grand axe se la tumeur (cm)	lesion illimitée	3 cm	6cm	9 cm	3 cm	11 cm	2,2 cm	Foie droit+seg ment IV	Foie droit	8 cm
Grade	G1	G2	G3	Pas donn ée	G3	G3	G2	G2	G1	G2
différenciation	Bien différenciée	Bien différen ciée	in différenci ée	Bi en différ enciée	indiffére nciée	Bien différen ciée	Bien différenci ée	Bien différenci ée	Bi en différ enciée	Bien différen ciée
Index mitotique (/10 champs à fort grossissement)	3	3	19	2	19	3	3	<1	2	<1
Ki 67	5%	3%	40%	90%	40%	Non donnée	4%	Non donnée	No n donn ée	4%



Ac anti chromogranine	negative	Pas de donnée	negative	positive	Positif	Pas de donnée	negative	Positif	Non donnée	negative
Ac anti synaptophysine	negative	negative	negative	Positif	Positif	Pas de donnée	negative	Positif	Non donnée	negative
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R1	R1	R1	R1	R1	R1	R0	R1	R1	R1
Stade	stade V	stade V	stade II	stade IV	stade III	stade III	stade I	stade V	stade V	stade II
Post op	1 mois	21 jour	8 mois	0 jours	17 jours	1 mois et demi	2 mois	1 mois	28 mois	3 mois
Notion de récurrence locale	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
Date de la dernière consultation	16/07/2016	15/02/2017	20/02/2017	19/03/2014	17/03/2016	26/10/2015	07/04/2016	01/09/2016	01/05/2016	10/05/2016
Dernière nouvelle	Vivant sans maladie	Perdue de vue	Perdue de vue	Perdue de vue	Décédée par sa maladie	Décédée par sa maladie	Décédée par sa maladie	Vivant avec sa maladie	Perdue de vue	Vivant sans maladie

Les cas	Cas 11	Cas 12	Cas 13	Cas 14	Cas 15	Cas 16	Cas 17	Cas 18
Année d'hospitalisation	2016	2017	2017	2017	2017	2017	2018	2018
Âge	52	53	54	31	60	54	45	54
Sexe	Masculin	Féminin	Féminin	Féminin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin
OMS	1	1	2	1	1	1	1	1
ASA	1	1	2	1	1	1	1	1
Circonstances de ouverte	Ictère	Épigastralgies	Épigastralgies	Hypoglycémie	Épigastralgies	Ictère	Épigastralgies	Douleurs abdominales
Tumeur primitive	Pancréas	pancréas	Pancréas	Pancréas	Pancréas	Pancréas	Pancréas	pancréas
Métastases	Absents	Hépatique	Absents	absents	Absents	Absents	Absents	Hépatique
Traitement néoadjuvant	Non fait	Non fait	Non fait	Pas de donnée	Pas de donnée	Non fait	Pas de donnée	Pas de donnée
Traitement adjuvant	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Non fait	Pas de donnée	Non fait
Type de resection	Duodenopancreatectomie cephalique	Enucléation	DPC	DP C	Enucléation	DPC	DPC	Énucléation



Geste chirurgical des métastases	—	hépatectomie droite + 3 métastases et omies foie gauche	—	—	—	—	—	Métastasectomie s 6
Durée du geste	6h	6H	7H30	7h	3h	5h	10h	4h
Saignement	150 cc	200 cc	400 cc	50 cc	50 cc	200 cc	200 cc	100 cc
Voie d'abord	laparotomie	laparotomie	laparotomie	coelioscopie convertie en laparotomie	Laparotomie	laparotomie	Cœlioscopie convertie en laparotomie	laparotomie
Durée de séjour en réanimation	5 jrs	2 jrs	3 jrs	4 jrs	0 jrs	7 jrs	3 jrs	2 jrs



durée de séjour au service	15 jrs	10jrs	10 jrs	10 jrs	7 jrs	14 jrs	11 jrs	10 jrs
Emboles vasculaires	Présents	Présentes	Absentes	Absentes	Absentes	Absentes	Présentes	Présentes
engainement péri nerveux	Présent	Présent	Absent	absent	absent	Absent	Présent	Présent
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	R0	R0	R0	R0	R0	R1
Métastases ganglionnaires	3N+/10N	08N-/8N	8N-/8N	5N-/5N	NF	10N-/10N	10N-/10N	NF
Grand axe de la tumeur (cm)	5 cm	8,5 cm	Induration mal limitée	2 cm	3 cm	2 cm	3 cm	6 métas
Grade	G1	G2	G1	G1	G2	G1	G1	G2
Degré de différenciation	Bien différencié	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée
Index mitotique (/10 champs à fort grossissement)	2	2	1	1	2	2	2	<2

Ki 67	4%	4%	<2%	<2%	4%	2%	2%	4
Ac nti chromogranine a	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Ac nti synaptophysine a	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	R0	R0	R0	R0	R0	R1
Stade	stade IV	stade IV	stade IIIb	stade IV	stade IIIb	sta de III b	stade Ia	stade IV
Recul	2 ans	2 ans	8 mois	2 mois	6 mois	2 ans	2 mois	6 mois
Notion de récidive local	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui
Date de la dernière consultation	16/03/201_	30/06/ 20 18	20/02/20 17	19/04/2 0 17	17/12/20 17	30/08/ 20 18	30/08/20 18	30/06/20 18
Dernière nouvelle	Vivant	vivante	Perdue de vue	Perd ue de vue	Perdue de vue	Vivant	Vivant	Vivante



Les cas	Cas 19	Cas 20	Cas 21	Cas 22	Cas 23	Cas 24
Année d'hospitalisation	2019	20 19	2020	20 21	2021	2021
Âge	53	50	55	45	60	50
Sexe	Masculin	masculin	Féminin	Féminin	Féminin	Masculin
OMS	1	1	2	1	1	1
ASA	1	1	2	1	1	1
Circonstances de ouverte	Douleur abdominale	Douleur abdominale	Épigastralgies	ICTÈRE	Épigastralgies	Ictère
Tumeur primitive	grêle	caecum	Pancréas	Pancréas	Pancréas	Pancréas
Métastases	Absents	absents	PRÉSENT	absents	Absents	Absents
Traitement néoadjuvant	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Non réaliser	Non réaliser
Traitement adjuvant	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Pas de donnée	Non réaliser	Non réaliser
Intervention chirurgicale de la lésion initiale	Exérèse grêlique	exérèse iléocolique	Biopsie hépatique	DP C	PANCRÉATECTOMIE	DPC
Geste chirurgical des métastases	–	-	–	–	–	
Durée du geste	4h	4H	1H30	7h	6h	6h

Saignement	100 cc	150 cc	100 cc	50 cc	150 cc	200 cc
Voie d'abord	laparotomie	laparotomie	laparotomie	cœlioscopie convertie en laparotomie	Laparotomie	laparotomie
Durée de séjour en réanimation	0jrs	0 jrs	0 jrs	4 jrs	03 jrs	7 jrs

durée de séjour au service	5 jrs	7jrs	2 jrs	10 jrs	7 jrs	14 jrs
Emboles vasculaires	absents	Présentes	Absentes	Absentes	PRÉSENT	Absentes
engainement péri nerveux	absents	Présent	Absent	absent	PRÉSENT	Absent
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	PAS DE RÉSECTION DU PRIMITIF	R0	R0	R0
Métastases ganglionnaires	0N+/10N	08 N+/24N	–	5N-/5N	10N-/10N	10N-/10N
Grand axe de la tumeur (cm)	5 cm	2 cm	Induration mal limitée	3,1 cm	3.1 cm	2 cm
Grade	G1	G2	G2	G1	G2	G1

Degré de différenciation	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée
Index mitotique (/10 champs à fort grossissement)	2	2	1	1	2	2
Ki 67	4%	4%	10%	<2%	4%	2%
Ac anti chromogranine	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Ac anti synaptophysine	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif	Positif
Limites de la résection chirurgicale R0/R1	R0	R0	–	R0	R0	R0
Stade	stade IV	stade IV	stade IV	stade IV	stade IIIb	stade IIIb
Recul	3 ans	2 ans	8 mois	2 mois	6 mois	2 ans
Notion de récurrence locale	Non	Non	Oui	Non	Non	Non
Date de la dernière consultation	18/08/2020	20/02/2020	20/02/2020	19/04/2021	17/12/2021	30/08/2021
Dernière nouvelle	Vivant	vivante	Perdue de vue	Perdue de vue	Perdue de vue	Vivant

*Résumés*

## RÉSUMÉ

**TITRE** : Les tumeurs neuroendocrines digestives.

**INTRODUCTION** : les néoplasies neuroendocrines constituent 1% des lésions tumorales d'origine digestives, se différenciant par leur aspect morphologique, clinique et biologique. L'objectif de ce travail est de rechercher la spécificité de la PEC de ces lésions et l'évaluation des aspects de PEC thérapeutiques se réfèrent aux données de la littérature dans l'objectif d'assurer une bonne PEC des malades.

**MATERIELS ET METHODES** : C'est un travail descriptif et rétrospectif rassemblant tous les malades opérés à la clinique chirurgicale A et dont la nature neuroendocrine de la lésion est confirmée par ANAPATH entre Janvier 2013 et Novembre 2021. Toutes les informations sont rassemblées sous forme d'une fiche Google form.

**RÉSULTATS** : 26 patients sont admis dans ce travail. 17 patients ont une lésion néoplasique de la loge duodéno-pancréatique (66%), 4 avaient une lésion du grêle (10%); 2 avec des primitifs inconnus (10%); 2 avec tumeur du colon (10%) et 1 malade avec tumeur de l'estomac; 9 patients avaient des MH lors du diagnostic (40%). L'exérèse curative était pratiquée chez 16 patients et palliative chez 2 patients. 5 patients ont subi une résection des MH. 1 patient survit avec sa maladie.

**Discussion**: Le progrès des investigations para-cliniques a amélioré la PEC et le diagnostic précoce des TNE, mais également la collaboration entre les différents spécialistes notamment oncologue, chirurgien, radiologue et ANAPATH pour assurer une meilleure PEC.

**MOTS CLÉS** : Tumeurs neuroendocrines, digestif, Octréoscan, chirurgie.

## Abstract

**TITLE:** Digestive neuroendocrine tumors.

**INTRODUCTION:** neuroendocrine neoplasms constitute 1% of tumoral lesions of digestive origin, differing in their morphological, clinical and biological appearance. The objective of this work and to seek the specificity of the PEC of these lesions and the evaluation of the aspects of therapeutic PEC refer to the data of the literature in the objective of ensuring a good PEC of the patients

**MATERIELS ET METHODES:** It is a descriptive and retrospective work bringing together all the patients operated on at surgical clinic A and whose neuroendocrine nature of the lesion is confirmed by ANAPATH between January 2013 and November 2021. All the information is gathered in the form of a Google form sheet

**RESULTS:** 26 patients are admitted in this work. 17 patients had a neoplastic lesion of the duodenopancreatic compartment (66%), 4 had a hail injury (10%); 2 with unknown primitives (10%); 2 with colon tumor (10%) and 1 patient with stomach tumor; 9 patients had HD at diagnosis (40%). Curative excision was practical in 16 patients and palliative in 2 patients. 5 patients underwent HD resection. 1 patient survives with his disease

**DISCUSSION:** The progress of para-clinical investigations has improved the PEC and the early diagnosis of NETs, but also the collaboration between the various specialists, in particular oncologists, surgeons, radiologists and ANAPATH, to ensure better PEC

**KEY WORDS:** Neuroendocrine tumours, digestive system, Octreoscan, surgery.

## ملخص

**العنوان:** أورام الغدد الصماء العصبية الهضمية.

**مقدمة:** أورام الغدد الصم العصبية الهضمية هي كيان نادر من الأورام التي تمثل 1 % من أورام الجهاز الهضمي ، وتتميز بعرض سريري بيولوجي ومورفولوجي غير متجانس. الهدف من دراستنا هو تحديد خصوصيات إدارة شبكات الجهاز الهضمي ، وكذلك تقييم الأساليب العلاجية مقارنة ببيانات الأدبيات الموجودة ، من أجل تحسين إدارة مرضانا.

**المواد والطرق:** هذه دراسة وصفية بأثر رجعي تشمل جميع المرضى الذين خضعوا لعملية جراحية لشبكة الجهاز الهضمي المثبتة نسيجياً على مستوى الجراحة أ (مستشفى ابن سينا ، الرباط) بين يناير 2013 ونوفمبر 2021. البيانات الديموغرافية والسريرية ، السريرية والنسجية والعلاجية والتطورية على ورقة استغلال نموذج Google.

**النتائج:** تم تضمين 26 مريضاً في دراسة الحالة هذه. كان 17 مريضاً يعانون من أورام البنكرياس (66% ) ، 4 مصابين بأورام في الأمعاء (10% .) 2 مصابان بدائي غير معروف (10% ) ؛ 2 مصابان بورم القولون (10% ) ومريض واحد مصاب بورم في المعدة ؛ كان 9 مرضى ينتقلون وقت التشخيص (40% ) على مستوى الكبد. كانت الجراحة لألغراض العلاجية في 16 مريضاً (88% ) والمسكنات في 2 مريض (10% ) . استفاد 5 مرضى من جراحة النقايل الكبدية ( 30% .) 5 مرضى كانوا في المرحلة الرابعة من مرضهم (30% .) مريض واحد على قيد الحياة بمرضه (5% ) 7 أحياء بدون مرض (38% ) و 3 ماتوا بسبب مرضهم (16% ) .

**المناقشة:** تحسين المعرفة بالشبكات وإمكانية الوصول إلى التشخيص القياسي يعني شرح الزيادة في عدد الشبكات التي تم تشخيصها. من الضروري تحديث المعرفة والتعاون بين الجراحين وأخصائيي الأمراض وأخصائيي الأشعة وأطباء الأورام.

**الكلمات الرئيسية:** أورام الغدد الصماء العصبية ، الجهاز الهضمي ، أوكترئوسكان ، الجراحة.

# *Bibliographies*

- [1]. Mohin IM, Obergk, Chung DC et, al,2008 Ja, ;1(9) :61-72.
- [2]. I. Moutaaa.Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut National d'oncologie à Rabat.<http://hdl.handle.net/123456789/16014>
- [3]. Eric Baudin, Michel Ducreux.Tumeurs endocrines thoraciques et digestives 2008.
- [4]. Nikou GC Marinou K Nikolaou P, et al Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI. 2008.
- [5]. Baudin e Leboulleux SDromain C, De Baere T, Elias DDuvillard P, et al. Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement. 2008.
- [6]. M Mathonnet, TED strategie diagnostic du service de chirurgie digestive et endocrine CHU Dupuytrem-Limoges.
- [7]. Thésaurus national de cancérologie digestive.Chap 11.TNE digestif.30 juin 2017.
- [8]. L, de Mestuera, S, Deguella lardiere,H,Brixia, R. Kianmanesh R,et,al.  
TNED, revue du medecin interne 2016.
- [9]. Cory M,Johannessen,Elizabeth E,Reezeek Mariame F,Jane. The NF1 tumors suppressor cortically regulates TSCR and mTOR.
- [10]. Montravers F, Kerrou K, Natef V,et.al.J.Clin endocrinol metab 2009 ;94 :1295-301.
- [11]. Pape UF, Perren A, Niederle B,et.al. ENETS consebsus guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejuno- ileum and the appendix including goblet cell carcinoma neuroendocrine crimlgy 2012;95:135-56.
- [12]. Société nationale française de gastroentérologie Thésaurus national de cancérologie digestive.

- [13]. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Nilsson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2008.
- [14]. Washington MK, Tang LH, Carter DK, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the stomach. *Arch Pathol Lab Med*. 2010.
- [15]. Klimstra DS. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging. *Semin Oncol*. 2013.
- [16]. T. Boussaha, P. Rougier, J. Taieb. Tumeurs endocrines digestives: Thérapies ciblées. *La lettre du cancérologue*. Vol XX-n°3- mars 2011.
- [17]. Kulke, M.H., Niedzwiecki, D., Foster, N; R et al. Randomized phase II study of Everolimus versus Everolimus plus bevacizumab in patients with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors, CALGB 80701, *J Clin Oncol* 33.
- [18]. Oberg K, Fenne D, Kaldas G et al. ENETS consensus guidelines for standards of care in neuroendocrine tumors. *biotherapy. neuroendocrinology*. 2009. 90. 209. 13.
- [19]. Akiyildizhy, Michelle J, Milas et al. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long term follow up. *Surgery* 2010; 148: 1288-93, Discussion 93.
- [20]. Hoffman, R, T. Papokkkata et al. Arterial therapies of non colorectal cancer metastases to the liver abdomen. *Imaging* 36. 671-676.
- [21]. Vogl, T.J., Naguib, N.N.N., Zangos, S et al. Treatment versus transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur, Radiol*. 72. 517-528.

[22]. De Baere T, Risse O, Kuoch V et al 2003 Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. ARJ 181 : 695-700.

[23]. MOUTAA Ibtissam. Les tumeurs neuroendocrines digestives : expérience de l'Institut national d'Oncologie à Rabat.

[24]. Mohid S Khan and Martyn E C aplin. Therapeutic management of patients with gastro-entéro-pancreatic neuroendocrine tumors. 2011.

[25]. Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, et al.

<<tumeurs neuroendocrines>>. Thésaurus national de cancérologie digestive, 03-2016.

[26]. La lettre du cancérologue : Les grandes questions d'actualité sur les tumeurs neuroendocrines d'après le 14ème congrès de l'ENETS (European neuroendocrine tumor society). Barcelone ; 8-10 mars 2017.

[27]. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am 2011;40:1-18, vii.

[28]. Korse CM, Taal BG, Van et al, Incidence and survival of neuroendocrine tumors in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. Eur J Cancer 2013; 49:1975-1983.

[29]. Van der Zwan JM, Trama A, Otter R, et al. Rare neuroendocrine tumours : results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer 2013; 49 : 2526-2578.

[30]. Xianbin Zhang, Li Ma, Haidong Bao, Jing Zhang, Zhongyu Wang, and Peng Gong. Clinical, pathological and prognostic characteristics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China: a retrospective study. Zhang et al. BMC Endocrine Disorders 2014.

[31]. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. Gut 2004; 53(4):549-53.

- [32]. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;26:803-818.
- [33]. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2017.
- [34]. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J et al. Prognostic factors of long- term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008.
- [35]. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2013.
- [36]. W de Herder, LJ Hofland, AJ Van Der lely and J Lamberts. Somatostatin receptor in gastro pancreatic neuroendocrine tumors. 2003.10.451.458.
- [36]. E.T.Janson, L, Holmber et al. Carcinoid tumors : Analysis of prognostic factors and survival in 301 patients froms a referral center. *Annals of Oncology* 8:685-690, 1997.
- [37]. Mansencal N, Mitry E, Bachet J-B, Rougier P, Dubourg O. Echocardiographic Follow-Up of Treated Patients With Carcinoid Syndrome. *Am J Cardiol*. 2010.
- [38]. Modlin IM, Gustafsson BI et al. Chromogranin A:biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol*. 2010.
- [39]. Levi F, Te VC, Randimbison L, Rindi G et al. Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974-97. *Br J Cancer*. 2000.