

# Traitemen~~t~~ chirurgical des tumeurs endocrines digestives

Bertrand Dousset

Chirurgie digestive et endocrinienne

Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Faculté de Médecine René Descartes Paris 5

Email : [bertrand.dousset@cch.aphp.fr](mailto:bertrand.dousset@cch.aphp.fr)

Les tumeurs endocrines digestives extra-pancréatiques sont principalement représentées par les tumeurs carcinoïdes. Il s'agit de tumeurs rares dont l'incidence en France est évaluée à 1-2/100000. Les localisations les plus fréquentes sont représentées par l'intestin grêle (39%), l'appendice (26%), le rectum (15%) et les bronches (10%) (1,2). Les métastases hépatiques sont fréquentes lors de la découverte de la tumeur, le risque métastatique étant corrélé à la taille ( $> 2$  cm) et au site de la tumeur primitive, celles-ci étant présente dans 30% des cas de tumeurs carcinoïdes du grêle et dans 60% des cas de tumeurs carcinoïdes pancréatiques. Les tumeurs carcinoïdes digestives métastatiques ont une évolution lente avec des métastases qui restent longtemps confinées au foie, compatibles avec une survie prolongée. Le traitement chirurgical des tumeurs endocrines digestives (hors pancréas) comporte plusieurs modalités selon les circonstances de découvertes de la maladie et la diffusion loco-régionale et métastatique.

## Diagnostic et bilan préthérapeutique.

Les tumeurs carcinoïdes digestives peuvent se révéler principalement par trois tableaux cliniques différents : tumeur primitive symptomatique (douleur abdominale, occlusion, rectorragies) ; métastases hépatiques révélatrices ; découverte fortuite sur une pièce opératoire. La présence d'un syndrome carcinoïde doit être recherchée devant l'association de crises de « flush » carcinoïde, d'une diarrhée, et de signes d'insuffisance cardiaque droite à débit élevé traduisant l'atteinte de la valve tricuspidale. La présence d'un syndrome

carcinoïde traduit en règle la présence de métastases hépatiques et s'associe dans la grande majorité des cas à une hypersécrétion sérotoninergique. Dans cette situation, la sérotonine sérique, la chromogranine A et les 5HIAA urinaires sont élevés. Lorsqu'une tumeur carcinoïde digestive est suspectée, le bilan morphologique doit comporter une endoscopie haute et basse, et une échoendoscopie pour rechercher une tumeur carcinoïde gastro-duodéno-pancréatique ou rectale. L'entéroscanner et la vidéocapsule sont les examens de choix pour rechercher une tumeur carcinoïde du grêle, qui est multifocale dans 10% des cas. Le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique est au mieux précisé par la réalisation d'un octréoscan et d'une IRM hépatique, dont la valeur diagnostique est supérieure au TDM spiralé pour le diagnostic de métastases hépatiques carcinoïdes. Avant la chirurgie, le bilan anesthésique doit rechercher une atteinte cardiaque et une hypersecrétion sérotoninergique, qui associées au syndrome carcinoïde, augmentent les risques de « crise carcinoïde » peropératoire, associant vasopégie et bronchospasme, déclenchée par l'induction anesthésique et la manipulation tumorale. Ces accidents anesthésiques peuvent être prévenus par l'administration péri-opératoire d'octréotide à la seringue électrique.

## **Traitements de la tumeur primitive**

Les grands principes du traitement chirurgical des tumeurs digestives s'appliquent aux tumeurs carcinoïdes et comportent une exérèse à visée curative (R0, marges de résection saine), sans transfusion, avec un curage ganglionnaire régional, dont l'extension est fonction de la taille présumée de la tumeur primitive et de l'extension lymphatique fréquente de ces tumeurs.

### **Tumeur carcinoïde du grêle**

Les tumeurs carcinoïdes du grêle sont de révélation le plus souvent tardive, essentiellement sous forme de douleurs abdominales ou de syndrome sub-occlusif. Les tumeurs sont multifocales dans 10 à 26% (3,4). Le diagnostic

préopératoire est difficile sur le TDM abdominal sauf en cas de métastases ganglionnaires volumineuses. L'entérosscanner ou l'endoscopie par vidéocapsule sont susceptibles d'améliorer la précision diagnostique. L'extension métastatique (ganglionnaire distale ou hépatique) est fréquente, de l'ordre de 30% et est principalement corrélée à la taille de la tumeur (< 1, 1-2 ou > 2 cm), et l'index mitotique (3). La résection intestinale avec curage ganglionnaire représente le traitement de choix des tumeurs carcinoïdes du grêle. Il convient de vérifier scrupuleusement l'ensemble du jéjunum et de l'iléon à la recherche de lésions multifocales. L'importance pronostique d'un curage ganglionnaire complet et la fréquence d'une mésentérite rétractile associée requièrent souvent un sacrifice intestinal plus large que ne le voudrait la (ou les) lésion(s) primitive(s) pour des raisons d'extension du curage distal au ras du pédicule mésentérique supérieur. Ces principes doivent être respectés également en cas d'intervention en urgence pour une occlusion faisant découvrir une tumeur carcinoïde obstructive. La présence de métastases hépatiques synchrones ne doit pas modifier le caractère carcinologique du traitement de la tumeur primitive. Des lésions de carcinose carcinoïde localisée doivent être réséquées dans le même temps si elles sont présentes.

### **Tumeurs carcinoïdes de l'appendice**

Les tumeurs carcinoïdes sont le plus souvent des tumeurs de découverte fortuite au cours ou au décours d'une appendicectomie et leur prévalence est estimée entre 0,3 et 0,9% des malades appendicectomisés (5,6). 95% des carcinoïdes appendiculaires sont de taille inférieure à 2 cm et 75% d'entre elles sont localisés au tiers distal de l'appendice (1). Le risque d'extension ganglionnaire est corrélé à la taille de la lésion : 0% en pour une lésion < 1 cm, de l'ordre de 2-3% pour les lésions comprises entre 1 et 2 cm, et 30% pour une lésion > 2 cm (5,6). De nombreux travaux et une revue récente (6) ont clarifié les indications pour le traitement de carcinoïdes appendiculaires. Les carcinoïdes du 1/3 distal et

inférieures à 1 cm sont guéries par une simple appendicectomie, sauf s'il existe une invasion vasculaire, une extension au méso-appendice, un index mitotique élevé ou un contingent adénocarcinomateux (tumeur adénocarcinoïde). Dans ces situations une, hémicolectomie droite complémentaire doit être recommandée. Les carcinoïdes de la base appendiculaire ou de plus de 2 cm doivent être traités par une hémicolectomie droite. Pour les tumeurs comprises entre 1 et 2 cm, les recommandations sont moins consensuelles. Pour éviter une surveillance prolongée, cependant inutile dans la majorité des cas il semble logique de proposer soit une résection iléo-caécale soit une hémicolectomie droite complémentaire (6).

#### **Tumeurs carcinoïdes du rectum**

Les tumeurs carcinoïdes représentent 2% de l'ensemble des tumeurs du rectum. Elles sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes au cours d'une endoscopie. Deux tiers d'entre elles mesurent moins d'1 cm. Le risque d'extension ganglionnaire est de 2% pour les lésions < 1 cm, de 10-15% pour les lésions comprises entre 1 et 2 cm et de 60-80% pour les lésions de plus de 2 cm (7,8). Le bilan doit comporter une échoendoscopie rectale. Les lésions inférieures à 1 cm peuvent être traitées dans la majorité des cas par une exérèse endoscopique, sauf si les marges circonférentielles sont envahies, s'il s'agit d'une tumeur T2 ou ulcérée, ou s'il existe des paramètres d'agressivité histologique (index mitotique élevé, invasion lymphatique ou vasculaire, tumeur adénocarcinoïde). Les lésions de plus de 2 cm doivent être traitées par une proctectomie carcinologique avec exérèse complète du mésorectum. Les lésions comprises entre 1 et 2 cm peuvent être traitées par exérèse locale transanale, à condition d'obtenir une exérèse transmurale de la paroi rectale et des marges de résection saines. S'il s'agit d'une tumeur T2 ou s'il existe des paramètres d'agressivité histologique, il faut proposer une proctectomie carcinologique complémentaire (7,8).

#### **Tumeurs carcinoïdes de l'estomac**

Les tumeurs carcinoïdes de l'estomac représentent 1% de l'ensemble des tumeurs gastriques. Elles peuvent être séparées en trois groupes distincts selon leur caractéristiques cliniques et histologiques : celles qui sont associées à une gastrite atrophique auto-immune, celles qui sont associées à un syndrome de Zollinger-Ellison et les tumeurs carcinoïdes gastriques sporadiques (1) . Les tumeurs carcinoïdes associées à une gastrite atrophique auto-immune sont plus souvent de taille inférieure à 1 cm, multifocales dans 50% des cas et localisées dans le fundus gastrique (9). Elles évoluent dans un contexte d'anémie pernicieuse, d'achlorhydrie et d'hypergastrinémie et surviennent surtout chez des femmes de plus de 60 ans. Leur risque métastatique est faible (3-8% d'extension ganglionnaire et 2% d'extension métastatique). Le traitement est essentiellement fondé sur l'exérèse endoscopique et la surveillance endoscopique. Pour les lésions plus volumineuses ( $> 1,5$  cm), agressives sur le plan histologique, ou récidivantes après exérèse endoscopique, il est raisonnable d'envisager une gastrectomie partielle avec curage emportant l'antre gastrique (afin de réduire la sécrétion de gastrine) et la lésion principale. Une maladie récidivante et multifocale avec des signes d'agressivité histologique peut faire discuter une gastrectomie totale (9). Les tumeurs carcinoïdes associées à un syndrome de Zollinger-Ellison sont favorisées par l'achlorhydrie médicamenteuse et l'hypergastrinémie et sont quasi exclusivement rencontrées dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne de type 1. Le traitement et le pronostic sont voisins (15% d'extension ganglionnaire et 10% d'extension métastatique) de ceux des carcinoïdes associées à la gastrite atrophique auto-immune, ceux-ci étant également influencés par la maladie gastrinomateuse causale (9). 25% des carcinoïdes gastriques sont des tumeurs sporadiques. Il s'agit de lésions plus fréquemment rencontrées chez l'homme, de taille supérieure à 1 cm, le plus souvent uniques, et agressives sur le plan histologique. Le risque d'extension ganglionnaire est de l'ordre de 20-25% et le risque d'extension métastatique est

de 35-50%. 30 à 50% des malades porteurs d'une tumeur carcinoïde gastrique sporadique présentent un syndrome carcinoïde atypique associant flush cutanés, prurit, bronchospasmes et hyperlacrymie attribuée à une hypersécrétion d'histamine par les cellules ECL. Le traitement est calqué sur celui de l'adénocarcinome gastrique et se fonde dans la majorité des cas sur une gastrectomie partielle ou totale avec lymphadénectomie.

## **Traitements des métastases hépatiques carcinoïdes**

A l'exception des tumeurs carcinoïdes appendiculaires et rectales, la présence de métastases hépatiques est une éventualité fréquente lors du diagnostic d'une tumeur endocrine digestive. Le bilan morphologique doit comporter une IRM hépatique, une TDM thoracique et un Octréoscan. La présence fréquente d'un syndrome carcinoïde doit faire rechercher une valvulopathie tricuspidale. La décision thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et se fonde, sur la résécabilité des métastases hépatiques, l'existence d'une maladie métastatique extra-hépatique, le contrôle loco-régional de la tumeur primitive, le risque opératoire et la présence de comorbidités. Compte-tenu des progrès de la chirurgie hépatique rendant possibles des hépatectomies complexes, multifocales avec une morbi-mortalité faible, la plupart des équipes spécialisées s'accordent pour proposer une résection chirurgicale agressive des métastases hépatiques, dès lors qu'il s'agit d'une chirurgie d'exérèse à visée curative. Celle-ci peut être favorisée par une chimiothérapie (Doxorubicine + streptozotocine) ou chimioembolisation lipiodolée d'induction dans le but d'obtenir une réponse partielle sur les métastases hépatiques (10,11,12). Les progrès techniques incluant embolisation portale pré-opératoire, thermoablation par radiofréquence percutanée ou peropératoire, hépatectomie en deux temps ont permis d'élargir les possibilités d'exérèse à

visée curative (13,14,15). En cas de métastases hépatiques non résécables, il n'y a quasiment plus d'indication pour la cytoréduction chirurgicale (exérèse R2 des métastases hépatiques), dès lors qu'une rémission ou une palliation satisfaisantes peuvent être obtenues par la conjonction de la chimioembolisation lipiodolée, de la radiofréquence percutanée ou laparoscopique ou des analogues retardés de la somatostatine (11,13,16). Les principales séries de résection chirurgicale de métastases hépatiques endocrines rapportent une résection à visée curative dans 53 à 100% des cas, une chirurgie combinée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques dans 37 à 62% des cas, une morbidité de 18 à 45% des cas, une mortalité comprise entre 0 et 6%, et une survie à 5 ans variant de 62 à 76% (12,14, 18, 19,20, 21). L'imagerie sous-estime l'extension métastatique dans 20 à 40% des cas. La place de la transplantation hépatique pour métastases hépatiques endocrines non résécables a fait l'objet de nombreuses publications portant sur de courtes séries. Les critères de sélection incluaient l'absence de métastase extra-hépatique, le contrôle locorégional de la tumeur primitive et l'absence de contre-indications à la greffe. La plus importante série multicentrique est française et rapporte les résultats de 31 malades greffés pour métastases hépatiques endocrines, dont 15 pour métastases carcinoides (22). Outre une mortalité de 19%, une morbidité de 52% et un taux de retransplantation de 13% illustrant les difficultés techniques de la transplantation dans cette indication, les résultats se sont avérés décevants et dominés par la récidive (22). Les survie globale et sans récidive à 5 ans étaient de 69% et 35% pour les métastases carcinoides contre 8% et 0% pour les tumeurs non carcinoides, respectivement. Ces résultats décevants liés à la récidive, la pénurie de greffons, la morbi-mortalité importante et les progrès de la résection chirurgicale agressive ont conduit la plupart des centres à renoncer à la transplantation hépatique dans cette indication.

## **Surveillance des tumeurs endocrines digestives opérées.**

La surveillance des tumeurs carcinoïdes comporte la recherche d'une récidive sur le site de la tumeur primitive, et la recherche des métastases ganglionnaires ou hépatiques. Selon le site, l'endoscopie ou l'échoendoscopie rechercheront une récidive locale d'une tumeur carcinoïde colo-rectale ou gastrique, traitée par un geste endoscopique ou chirurgical limité. Le TDM ou l'IRM abdominale sont les meilleurs examens pour dépister la survenue d'adénopathies de la racine du mésentère ou de métastases hépatiques. Chez les malades secrétants (marqueurs tumoraux élevés) et fixant initialement à l'octréoscan, la surveillance peut se limiter au dosage semestriel des marqueurs (Chromogranine A, 5HIAA urinaires) et à un octréoscan annuel, l'imagerie conventionnelle n'étant réalisée qu'en cas d'élévation des marqueurs ou d'apparition d'un nouveau foyer d'hyperfixation à la scintigraphie. La surveillance doit également porter sur le dépistage d'un second cancer. En effet, Les registres (2,22) ont permis d'établir un risque significativement augmenté de second cancer chez les malades traités pour une tumeur carcinoïde. Le risque global de second cancer synchrone est de 8% et celui de second cancer métachrone est de 22% à 20 ans. Il s'agit essentiellement de cancers colorectaux, pulmonaires et urologiques, justifiant une surveillance attentive et prolongée (2,22).

## **Conclusion**

La prise en charge des tumeurs endocrines digestives, métastatiques ou non, est complexe et requiert pour la décision thérapeutique une concertation multidisciplinaire. Le diagnostic de la tumeur primitive est souvent tardif, ou fortuit en raison de la latence clinique. Le traitement chirurgical exige un bilan préopératoire complet incluant le dosage préopératoire des marqueurs, la réalisation d'un octréoscan, un bilan d'imagerie/endoscopique adapté, la

recherche d'un second cancer et la recherche d'une atteinte cardiaque en cas de syndrome carcinoïde. L'exploration opératoire doit être minutieuse, à la recherche de lésions multifocales (estomac, grêle), de ganglions distaux et de métastases hépatiques. Le geste opératoire doit être adapté aux données de la littérature, prenant principalement en compte la taille de la lésion et les critères d'agressivité histologiques. L'exérèse des métastases hépatiques carcinoïdes souvent multiples et bilobaires, doit utiliser l'ensemble de l'arsenal thérapeutique permettant de réaliser des hépatectomies complexes en minimisant le risque opératoire. Les analogues retard de la somatostatine ont un intérêt majeur pour le contrôle sécrétoire du syndrome carcinoïde en péri-opératoire et semblent pour la majorité des auteurs susceptibles d'obtenir une stabilisation des lésions en cas de métastases hépatiques non résécables ou de métastases réséquées de façon incomplète.

## Références

1. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999; 340: 858-868.
2. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade of 13715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959.
3. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AI M, Sabin LH. Carcinoid of the jejunum and Ileum. An immunohistological and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086-1093.
4. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Management of midgut carcinoids. *J Surg Oncol* 2005; 89: 161-169.
5. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix : treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 1699-701.
6. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. Carcinoid tumors of the appendix. *Br J Surg* 2003; 90: 1317-1322.

7. Koura AN, Giacco GG, Curley SA, Skibber JM, Feig BW, Ellis LM. Carcinoid tumors of the rectum : effects of size, histopathology and surgical treatment on metastasis free survival. *Cancer* 1997; 79: 1294-1298.
8. Mani S, Modlin IM, Ballantyne G, Ahlman H, West B. Carcinoids of the rectum. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 231-248.
9. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol* 2003; 12: 153-172.
10. Moertel CG, Lefkopoulos M, Lipsitz, Hahn RG, Klaassen D. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519-523.
11. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, Schlumberger M, Ruffle P, Baudin E. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis endocrine tumors. *Hepatogastroenterol* 2004; 51: 1751-1756.
12. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek, A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, Benson AI B, Rao S, Joehl RJ. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 2001; 130: 677-685.
13. Berber E, Flesher N, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26: 985-990.
14. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet J-F, Dromain C, Schlumberger M, Pocard M, Boige V, Miquel C, Baudin E. Liver resection (and associated extra-hepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors : a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003; 133: 375-382.
15. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruziewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation : a new planned two-step all-surgical approach for

complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197:164-170.

16. Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fava G, de Herder W, Rindi G, Rusniewski P, Woltering EA, Wiedenmann. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-973.
17. Henn AR, Levine EA, McNulty W, Zagoria RJ. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases for symptomatic relief of neuroendocrine syndromes. *AJR* 2003; 183: 1005-1010.
18. Carty SE, Jensen RT, Norton J. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 1992; 112: 1024-1032.
19. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Janargin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases : does intervention alter outcomes ? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-445
20. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y. metastatic endocrine tumors : medical treatment, surgical resection or liver transplantation *World J Surg* 1996 ; 20 : 908-915.
21. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver : a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29-37.
22. Le Treut YP, Delpérou J-R, Dousset B; Cherqui D, Segol P, Mantion G, Hannoun L, Benhamou G, Launois B, Boillot O, Domergue J, Bismuth H. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors : a 31-case french multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225: 355-364.
23. Tichansky DS, Cagir B, Borrazzo E, Topham ABA, Palazzo J, Weaver EJ, Lange A, Fry RD. Risks of second cancers in patients with colo-rectal carcinoids. *Dis Colon Rect* 2002; 45: 91-97.

