
Prise en charge des tumeurs endocrines

E. BAUDIN

Service de Médecine Nucléaire - Cancérologie Endocrinienne
de l'Institut Gustave ROUSSY,
39 rue Camille Desmoulins – 94805 Villejuif Cedex

Correspondance :

Dr BAUDIN
Service de Cancérologie Endocrinienne et Médecine Nucléaire
Institut Gustave Roussy
94805 Villejuif, France

Résumé

Le regroupement des tumeurs neuroendocrines au sein d'une même entité de recherche se justifie non seulement par l'existence d'une définition et de propriétés communes à l'ensemble de ces tumeurs, mais également par leur rareté. Cette revue fait le point des avancées récentes en matière de classification, détaille la place prise par la Chromogranine A dans le bilan biologique de ces tumeurs, de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans le bilan d'imagerie. Elle rappelle la complexité de la prise en charge des patients porteurs de tumeurs endocrines associées à un syndrome de prédisposition. Enfin, elle souligne les avancées en matière de définition des facteurs pronostiques et notamment la place croissante que prennent les marqueurs de prolifération et d'invasion vasculaire dans cette classification. Enfin, l'individualisation progressive du phénotype histologique, clinique, biologique et morphologique des patients, répondeurs aux différentes thérapeutiques disponibles, est rappelée.

Mots clés : Tumeur endocrine / cancer médullaire de la thyroïde / phéochromocytome / Chromogranine A / scintigraphie des récepteurs de la somatostatine / analogues de la somatostatine.

Abstract

Classification and treatment of Endocrine Tumors (ET)

Endocrine tumors (ET) are defined by positive immunostaining for chromogranin A, synaptophysin and less specific markers such as neuron-specific enolase and N-CAM. This definition includes various tumors scattered within the body and which share common characteristics : hormone secretion, association as part of inherited syndrome, common prognostic parameters and therapeutic management. Several points challenge the clinical management of these tumors : confusion regarding previous definition (apudoma, carcinoid...), their rarity, insufficient knowledge regarding prognostic parameters of relapse and survival and poor chemosensitivity. ETs stem from two main embryological tissues : the neuroectoderm (medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma mainly) and the endoderm (also called gastro-enteropancreatic (GEP) tumors). In the latter group, ETs are subdivided into three subgroups with various behavior regarding biological activity, association as part of inherited syndrome frequency, prognosis : foregut-derived (head and neck, thymus, bronchus, pancreas mainly), midgut-derived (ileum), hindgut-derived (rectum) ET.

Classification aims at recognizing tumors with common clinical presentation, prognostic or therapeutic behavior. Initial clinical

management of these tumors has two main goals, to look for associated hormone secretions and inherited syndromes, both being dependent on the primary. The great majority of ETs secrete at least one hormone with or without clinical consequences. Morbidity induced hormone secretion (metanephrine, serotonin, insulin, gastrin) should be early recognized and treated. Also, hormone secretion may constitute helpful biological markers which high specificity but various sensitivity. The recommended biological work-up has been standardized according to the primary (Baudin et al, Ann Oncol 2001). Of note, secretions in foregut-derived ETs, in contrast with midgut-derived ETs are characterized by their biological diversity. Screening for association as part of inherited syndrome is restricted to neuroectoderm and well-differentiated endoderm-derived ET. Familial and personal patient history, ET primary and tumor presentation (multifocality, natural history) are major points to look for a genetic screening. Main consequences of such a diagnosis are : early diagnosis of associated tumors, and familial screening with a various impact on cure rate depending on each syndrome. Main inherited syndromes to be screened for are : multiple endocrine neoplasia type 1 and 2, Von-Hippel-Lindau disease, type 1 neurofibromatosis, mitochondrial complex type II disease. Genes responsible for these syndromes are known and genotype-phenotype correlations have been described for some.

ET prognosis mainly depends on pathological differentiation and tumor stage. Primary impact on prognosis is still questioned, as well as ET association as part of an inherited syndrome. Hormone secretion is no more a major prognostic parameter. The best prognostic approach has been brought by studying lung ETs. Travis demonstrated that 4 subgroups of lung ETs can be distinguished according to their survival by taking into account the mitotic count and necrosis. Typical carcinoid is characterized by a low mitotic count (< 2 / 10 HPF), atypical carcinoid or well differentiated endocrine carcinoma by mitosis ranging between 2 to 10 / HPF and or punctiform necrosis, large cell (poorly differentiated) endocrine carcinoma by a high rate of mitosis above 10 / HPF, large necrosis area and loss of the endocrinoid pathological pattern. For intestinal ETs, the WHO 2000 classification defines benign or uncertain well differentiated endocrine tumors depending on size, depth invasion and angioinvasiveness. For pancreatic ETs, the Ki67 positive percentage of cells and the mitotic count is taken into account instead of depth invasion. Patients with locoregional extension or distant metastases are classified as well differentiated endocrine carcinoma. Poorly differentiated endocrine carcinoma may be encountered mainly in pancreatic, colon and rectum ET.

Therapeutic management aims at reducing both hormone secretion (always first) and tumor burden. The only curative therapy is sur-

gery in patients presenting with localized ET mainly, appendix, rectum, bronchus and insulinoma. In the majority of metastatic ET patients treatment remains palliative and should therefore take into account the natural history of the disease. Poorly differentiated ET and pancreatic ET are chemosensitive but complete responses are rare. In no or slowly progressive ET, a wait-and-see policy and/or locoregional therapeutic approaches should be considered. Protocols should include patients with morphologically progressive ET.

Key words : endocrine tumors / medullary thyroid carcinoma / pheochromocytoma / chromogranine A / somatostatine analogs

Introduction

Le diagnostic histologique des tumeurs neuro-endocrines (TNE) repose en microscopie optique sur un morphotype endocrinoïde et en immunohistochimie sur la positivité des marqueurs généraux des tumeurs neuro-endocrines, la NSE, N-CAM, et surtout des marqueurs de granules de sécrétion : la Chromogranine A et la Synaptophysine. L'immunohistochimie a remplacé les colorations à l'argent et la microscopie électronique. Dans la majorité des cas, la mise en évidence d'une sécrétion hormonale plus spécifique d'un siège tumoral n'est pas nécessaire au diagnostic.

Le regroupement des tumeurs neuro-endocrines au sein d'une même entité est justifié par leurs caractéristiques communes - associations au sein de syndromes de prédisposition aux tumeurs, sécrétions hormonales et modalités d'imagerie (scintigraphies et cathétérismes veineux), facteurs pronostiques aboutissant à une démarche thérapeutique commune. La complexité de leur prise en charge réside dans la dispersion de leurs sièges et de l'impact de leur siège sur leurs caractéristiques.

Cette revue fait le point des avancées récentes dans la prise en charge de ces tumeurs.

Classification

La classification des tumeurs endocrines a subi plusieurs modifications depuis leur individualisation en 1907. Initialement classées comme « tumeurs carcinoïdes », de signification imprécise, trois modifications majeures sont apparues par la suite.

La première en 1963 par Williams qui classe les TNE en fonction de leurs origines embryologiques et anatomiques, distinguant au sein des TNE gastro-entéro-pancréatiques, les TNE dérivées de l'intestin antérieur, de l'intestin moyen et de l'intestin postérieur. Le principe de cette classification reste utile, comme le montre le tableau

1, permettant de distinguer des TNE dont le comportement sécrétoire, la prévalence d'association aux syndromes de prédisposition héréditaire aux tumeurs, le spectre de différenciation histologique et l'histoire naturelle sont différents.

La deuxième évolution majeure est le regroupement des TNE au sein d'une même entité pour éviter la confusion créée par la terminologie de « carcinoïde ». Cette classification, initialement proposée par Capella a évolué, et récemment, l'OMS a proposé une nouvelle appellation de « tumeurs endocrines » et une classification histopronostique (1). Cette classification fait suite à deux études pronostiques des tumeurs endocrines du pancréas et de l'estomac (2,3). Elle distingue quatre sous-groupes principaux, les tumeurs endocrines bien différenciées, les carcinomes endocrines bien différenciés, les carcinomes endocrines peu différenciés ou à petites cellules, et les tumeurs mixtes. Les carcinomes endocrines bien différenciés sont définis par l'existence d'une extension locorégionale, d'un envahissement en profondeur dépassant la musculature, ou de métastases à distance, qui par définition sont absentes en cas de tumeur endocrine bien différenciée. Les tumeurs endocrines bien différenciées sont elles-mêmes classées en deux sous-groupes, dits bénin ou de pronostic incertain, et dont la validation est attendue pour l'ensemble des tumeurs endocrines. Parallèlement, la classification des tumeurs endocrines bronchiques a évolué. Ce siège est relativement fréquent et regroupe des tumeurs diagnostiquées à des stades différents et dont le spectre de différenciation est large. Travis a présenté récemment des critères anatomo-pathologiques précis qui permettent de séparer les tumeurs endocrines différenciées des tumeurs indifférenciées puis au sein des tumeurs bien différenciées, les carcinoïdes typiques des formes atypiques plus agressives (4). Le tableau 2 présente les critères de classification des tumeurs endocrines bien différenciées en fonction de leur siège. Il est intéressant de noter que dans ces deux classifications, les marqueurs de prolifération prennent une place de plus en plus importante. Les seuils de positivité et la reproductibilité de ces marqueurs de prolifération doivent faire l'objet d'études complémentaires.

Bilan

Le bilan des tumeurs endocrines est triple : biologique, morphologique, et recherche d'un syndrome de prédisposition aux tumeurs. Dans tous les cas, ce bilan est adapté au siège de la tumeur primitive.

Siège embryologique	Intestin antérieur	Intestin moyen	Intestin postérieur
sièges anatomiques principaux	larynx, bronche, thymus, pancréas estomac	iléon, appendice, colon droit	rectum
sécrétions hormonales	fréquentes, multiples	fréquentes	rares
syndrome de prédisposition héréditaire	<1-30%	exceptionnelle	exceptionnelle
tumeurs peu différenciées	fréquentes	exceptionnelles	rares
métastases extra-hépatiques en l'absence de méta hépatique	fréquentes	exceptionnelles	rares
présentation métastatique	10-60%	80% (sauf appendice < 5%)	5%

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques et histoire naturelle des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques en fonction de leur origine embryologique

	Poumon		Pancréas		Estomac		Iléon		Colon, rectum		Appendice	
	carcinoïde atypique	carcinoïde typique	bénin	incertain	bénin	incertain	bénin	incertain	bénin	incertain	bénin	incertain
Taille (cm)	-	-	£2	>2	£1	>1	£1	>1	£2	>2	£2	>2
Mitoses (/2mm²)	0-1	2-10	£2	>2	-	-	-	-	-	-	-	-
Ki67 (%)	-	-	£2	>2	-	-	-	-	-	-	-	-
Invasion vasculaire	-	-	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui	non	oui
Nécrose	absente	rare, punctiforme	non	non	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau 2 : Classification histologique des tumeurs endocrines bien différenciées en fonction de leur siège

Bilan biologique

C'est la place du dosage de la Chromogranine A sérique dans la prise en charge des tumeurs endocrines qui a fait couler le plus d'encre ces dernières années. La Chromogranine A sérique est le marqueur qui, toutes tumeurs endocrines confondues, présente le meilleur compromis sensibilité-spécificité. Sa sensibilité est la plus élevée de l'ensemble des marqueurs biologiques pour les tumeurs endocrines dérivées de l'intestin antérieur (bronchiques, thymiques, laryngées, et pancréatiques à l'exception des insulinomes), elle est comparable à celle des métanéphrines et des 5 HIAA urinaires, en cas respectivement de phéochromocytomes et de tumeurs iléales. En revanche, en cas de cancer médullaire de la thyroïde sa sensibilité est faible et largement inférieure à celle de la calcitonine, et son dosage est donc inutile ; il en va de même en cas d'insulinome, d'adénome hypophysaire ou parathyroïdien (Figure 1) (5,6).

En plus du siège, l'interprétation du taux sérique de Chromogranine A dépend du stade tumoral et de l'existence ou non de sécrétions hormonales associées : si la sensibilité de la Chromogranine A est de l'ordre de 73% lorsqu'une autre sécrétion hormonale est retrouvée, elle n'est que de 26% en l'absence d'autres sécrétions tumorales (7). Au stade de maladie loco-régionale, la sensibilité de la CgA est de 29% alors qu'elle est de 67% au stade métastatique. L'intérêt du dosage de la CgA dans le dépistage des tumeurs endocrines localisées, à l'exception des tumeurs à fort potentiel sécrétoire (essentiellement phéochromocytomes et gastrinomes), est donc limité (7,8).

A plus de deux fois la normale, la spécificité du dosage de CgA est de l'ordre de 95% et constitue donc un des intérêts majeurs de ce marqueur. Les principaux faux-positifs sont l'insuffisance rénale et la présence d'une

tumeur mixte. Le taux sérique de Cg A est corrélé au volume tumoral, contrairement à celui de la neuron spécifique enolase. Peu de travaux ont concerné l'intérêt du dosage de la CgA dans le suivi des tumeurs endocrines ; néanmoins, dans les phéochromocytomes, il existe une bonne corrélation entre l'évolution des taux sériques de CgA et ceux du volume tumoral et des dosages urinaires des métanéphrines ; de même en cas de tumeurs iléales, son évolution est parallèle à celle de l'acide 5-hydroxy-indol-acetic. Cependant, cette concordance n'est pas de 100%, notamment en cas de diminution des taux de CgA, ce qui rappelle que ce marqueur n'est pas un marqueur isolé du volume tumoral, mais également des sécrétions hormonales (5,6).

Imagerie des tumeurs endocrines

De nombreux travaux ont été consacrés à la place de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS), à la fois dans la recherche du primitif mais aussi pour le bilan d'extension des tumeurs endocrines. Les performances de la SRS dépendent du siège de la tumeur endocrine : elles sont excellentes en cas de gastrinome, et sont complémentaires de l'imagerie conventionnelle pour les autres tumeurs endocrines gastro-entéropancréatiques et les phéochromocytomes. Elle est donc pratiquée systématiquement chez les patients dont la maladie est localisée ou à faible masse tumorale. Les performances de la SRS sont moins spectaculaires dans la prise en charge des insulinomes et faible dans celle des cancers médullaires de la thyroïde et des tumeurs de Merckel.

Concernant l'intérêt de la SRS dans la recherche du primitif, c'est dans la prise en charge du gastrinome que celle-ci a été le mieux étudiée. Il a été montré que la

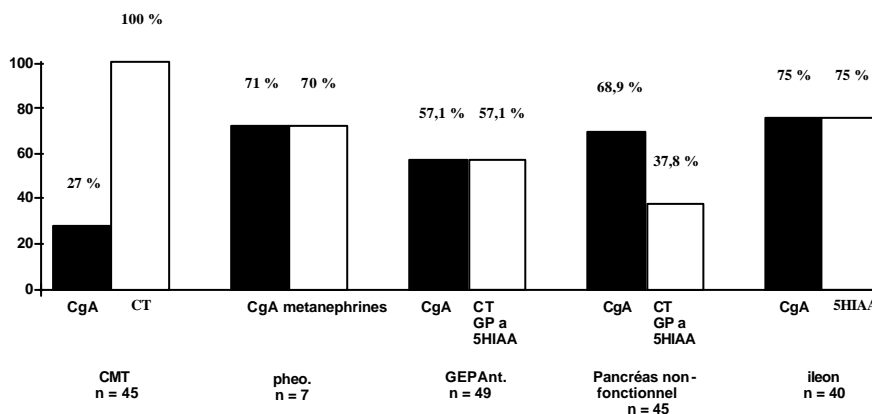


Figure 1 : Sensibilité comparée de la Chromogranine A et des différents marqueurs biologiques référents pour chaque tumeur neuro-endocrine.

Légendes : CMT : cancer médullaire de la thyroïde, Phéo : phéochromocytome, GEP ant. : tumeur endocrine gastro-entéropancréatique dérivé de l'intestin antérieur (bronche, larynx, thymus), Pancréas non-fonctionnel : CgA : chromogranine A, CT : calcitonine, Gp ? : sous-unité alpha des hormones glycoprotéiques

SRS et l'écho-endoscopie duodéno-pancréatique sont complémentaires, permettant d'atteindre une sensibilité de 86% dans la détection du primitif (9). Le siège du gastrinome intervient dans la sensibilité de la SRS qui est de l'ordre de 30% et en cas de siège duodénal contre 90% en cas de siège pancréatique ; enfin, l'impact de la taille tumorale est important puisque la sensibilité de la SRS est de 30% pour les tumeurs de moins d'1 cm et de 96% pour les tumeurs de plus de 2 cm (10). Si la SRS est l'examen non invasif le plus sensible dans la localisation des tumeurs primitives en cas de syndrome de Zollinger Ellison, son introduction n'a cependant pas modifié le pourcentage de guérison des gastrinomes sporadiques après chirurgie (10). Ainsi, les performances des techniques d'imagerie doivent être améliorées pour la découverte des tumeurs endocrines de petite taille. A ce sujet, les résultats d'un travail récent qui retrouve une sensibilité de 85% de l'IRM dans la détection des insulinomes est tout particulièrement intéressante (11).

La SRS fait désormais partie du bilan d'extension de la plupart des tumeurs endocrines permettant de visualiser entre 21 et 47% de nouveaux sièges tumoraux (12-14). En aucun cas l'existence d'une fixation doit être considérée comme spécifique d'une tumeur, comme cela est rappelé par un travail de l'équipe du NIH qui authentifie 12% de faux-positifs dans la lecture des SRS par une équipe entraînée (15). Les maladies bénignes et malignes de la thyroïde, du sein, du poumon, les rates accessoires, les kystes rénaux, les contaminations digestives et cutanées constituent les causes les plus fréquentes de faux-positifs. Enfin, plusieurs travaux récents s'attachent à comparer organe par organe les performances de la SRS avec celles des techniques d'imagerie conventionnelle. Dans notre expérience, la SRS apporte une information nouvelle dans l'étude de l'abdomen extra-hépatique et du médiastin. En revanche, la SRS sous-estime l'envahissement hépatique et parenchymateux pulmonaire. On peut noter également l'équivalence de la SRS et de la scintigraphie osseuse classique, dans deux études (16,17). La plupart des travaux actuels d'imagerie comparant la SRS et l'imagerie conventionnelle n'ont cependant pas utilisé une imagerie conventionnelle optimisée. Il est donc probable que les futurs travaux s'attacheront à gommer cette insuffisance.

Concernant les nouveaux traceurs, les données récentes concernant la détection scintigraphique des récepteurs du VIP (vasointestinal peptide) montrent une performance diagnostique inférieure à la SRS et l'absence de complémentarité avec cette dernière (18).

La place du PET-SCAN n'a fait l'objet que d'un nombre très limité d'études. Les données actuelles suggèrent un rôle mineur du 18 Fluoro-Déoxyglucose dans l'imagerie des tumeurs endocrines bien différenciées (19). Les traceurs dédiés à l'étude des tumeurs endocrines, notamment le 5-hydroxytryptophane semblent peu performants (20). Les études concernant le PET-SCAN s'orientent actuellement vers un éventuel impact pronostique du PET-FDG comme marqueur d'activité métabolique in vivo de ces tumeurs. Les analogues de la som-

tostatine marqués avec un radionucléide émetteur de positons constitue une autre voie de progrès potentiel permettant d'espérer une augmentation de la sensibilité de détection.

Syndromes de prédisposition héréditaire

De 1 à 30% des tumeurs endocrines, notamment bien différenciées de l'intestin antérieur, font partie d'un syndrome de prédisposition. Il s'agit essentiellement des néoplasies endocriniennes multiples, de la maladie de Von Hippel-Lindau, de la neurofibromatose de type 1. Ce diagnostic est essentiel car il modifie la prise en charge de ces patients influençant notamment les taux de guérison post-opératoires mais aussi les causes de décès. De plus, il implique une enquête familiale. La connaissance d'un syndrome de prédisposition héréditaire permet le diagnostic d'une tumeur endocrine à un stade précoce de son histoire naturelle. Compte-tenu du relativement bon pronostic de ces tumeurs, leur prise en charge thérapeutique n'en est que plus difficile. Ainsi, la prise en charge thérapeutique des gastrinomes associés aux néoplasies endocriniennes multiples de type 1 (gastrinome-NEM1) fait l'objet de nombreux débats, en raison de leur faible taux de guérison, vraisemblablement en rapport avec la multiplicité des tumeurs et à leur localisation duodénale. Malgré cela, ces patients ont une survie excellente, de 96% à dix ans depuis l'utilisation thérapeutique des anti-histaminiques et des inhibiteurs de la pompe à protons (21).

Sur ce thème, l'équipe du NIH montre sur une étude pronostique de 212 patients que la NEM 1 n'est pas un facteur pronostique de survie des gastrinomes en analyse univariée (21). La multiplicité des tumeurs et la morbidité potentielle en rapport avec leur localisation duodéno-pancréatique constituent bien le problème essentiel de leur prise en charge thérapeutique. L'attitude chirurgicale proposée par cette équipe consiste à opérer systématiquement les gastrinomes sporadiques non métastatiques, mais les gastrinomes-NEM 1 uniquement en cas de tumeur supérieure à 3 cm (22). Cette étude rapporte des taux de survie sans maladie à dix ans de 34% en cas de gastrinome sporadique et nulle en cas de gastrinomes-NEM 1. Les auteurs concluent donc que les patients gastrinomes-NEM1 ne doivent pas faire l'objet d'une prise en charge chirurgicale. Malheureusement, cette dernière étude est biaisée par l'absence de stratification par stade des deux groupes de patients. Ainsi, 61% des patients gastrinomes-NEM 1 ont été opérés à un stade d'envahissement ganglionnaire contre seulement 30% des gastrinomes sporadiques. Ce biais peut en partie expliquer les résultats obtenus, les patients gastrinomes-NEM1 étant opérés à un stade plus évolué. Cette étude souligne la difficulté des analyses pronostiques au sein des tumeurs endocrines qui dans tous les cas devront évaluer avec précision l'impact du stade tumoral, de la différenciation histologique et du siège.

Il faut cependant rappeler que pour toutes les autres tumeurs endocrines sporadiques ou associées à une NEM 1, la chirurgie reste le seul traitement curatif. Il est probable également que le taux de guérison des insulinomes

mes –NEM1 est inférieur à celui observé en cas de tumeurs sporadiques. Chez ces patients, la prévalence du diabète secondaire devra faire l'objet de travaux ultérieurs, car cette complication, encore mal évaluée pourrait constituer le principal effet secondaire de la thérapeutique chirurgicale actuellement préconisée : la pancréatectomie corporeo-caudale avec énucléation des tumeurs de la tête.

Facteurs pronostiques

La différenciation histologique est le principal facteur pronostique des tumeurs endocrines. Ainsi, les tumeurs endocrines peu différenciées traitées se caractérisent par une survie médiane de 15 mois. Au sein des tumeurs endocrines bien différenciées, dont la survie à long terme est extrêmement hétérogène, le stade est le principal facteur pronostique avant le siège de la tumeur primitive. Cette donnée est confirmée par une étude de l'équipe de Feldman qui suggère que l'impact du siège tumoral dans le pronostic s'explique en grande partie par les différences de stade lors du diagnostic initial. Ainsi, parmi 336 tumeurs-endocrines digestives bien différenciées, au stade locorégional les tumeurs neuro-endocrines de l'iléon, du pancréas, de l'estomac et du rectum ont un pronostic similaire. Au stade de métastases hépatiques, les tumeurs iléales auraient un pronostic meilleur (23).

La pente évolutive sert actuellement de repère pour distinguer parmi les patients métastatiques ceux pouvant bénéficier d'un traitement immédiat, et ceux pour lesquels une simple surveillance peut être envisagée. L'équipe de Beaujon montre dans un travail récent qu'en séparant les patients en fonction d'une progression tumorale sur trois mois supérieure à 25%, on obtient des survies à cinq ans significativement différentes, de l'ordre respectivement de 34% et 100% (24). En plus de ce facteur pronostique, il faut également prendre en compte l'importance de l'envahissement hépatique tumoral et l'existence de métastases extra-hépatiques associées.

Concernant les tumeurs découvertes à un stade local, les études actuelles tentent de définir des facteurs prédictifs de malignité. Les facteurs pronostiques étudiés par analyse uni ou multivariée sont liés au risque métastatique, et ne sont pas les facteurs prédictifs d'un devenir métastatique. Néanmoins, les travaux réalisés sur les tumeurs endocrines des bronches, du pancréas et de l'estomac suggèrent qu'en plus de la taille de la tumeur primitive et de l'envahissement en profondeur (pour les tumeurs digestives), les marqueurs de prolifération et l'invasion vasculaire sont des marqueurs indispensables d'une classification histo-pronostique moderne.

Les tumeurs endocrines bronchiques ont été l'objet des travaux les plus convaincants. Sur 200 tumeurs endocrines bronchiques bien différenciées, Travis montre que le nombre de mitoses et/ou l'existence d'une nécrose peu abondante punctiforme permet de distinguer deux groupes dits carcinoïdes typiques ou atypiques, de survie différente à dix ans de 87% et 35% (4). Tout récemment, sur 106 tumeurs carcinoïdes atypiques, cette équipe montre en analyse multivariée que la présence de

mitoses inférieures ou égales à 5 par champs de 2 mm², le sexe féminin et la taille de la tumeur primitive supérieure à 3,5 cm constitue des facteurs pronostiques indépendants de survie (25). Chez 56 patients atteints de tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées non fonctionnelles, l'équipe de La Rosa montre par analyse univariée que le Ki67 est supérieur à 2% et que l'invasion vasculaire et/ou péri-neurale constituent les marqueurs pronostiques les plus puissants du risque métastatique (3). L'importance du marqueur de prolifération Ki67 est également soulignée par analyse multivariée dans le travail de Pebsi qui retrouve dans une étude de 83 patients porteurs d'une tumeur endocrine du pancréas (fonctionnelle ou non) qu'un pourcentage de Ki67 supérieur ou inférieur à 5% est le seul facteur pronostique de survie (26). Ainsi, dans l'ensemble de ces travaux, la taille, tout comme le caractère fonctionnel ou non de la tumeur du pancréas, est un facteur pronostique moins puissant que les marqueurs de prolifération. Enfin, au sein des tumeurs endocrines de l'estomac, les mêmes marqueurs (Ki67 et invasion vasculaire) semblent significativement associés à un risque métastatique plus élevé (2).

L'ensemble de ces travaux amène donc à distinguer au sein des tumeurs bien différenciées deux sous-groupes dont la terminologie devra être unifiée pour l'ensemble des tumeurs endocrines, d'une part les tumeurs bien différenciées dites bénignes ou carcinoïdes typiques, et d'autre part les carcinomes dits bien différenciés ou à pronostic incertain ou carcinoïdes atypiques.

Les marqueurs moléculaires devraient prochainement apporter leur contribution dans la classification des tumeurs endocrines. Une analyse récente de 56 carcinoïdes typiques souligne l'importance des marqueurs d'adhésion CD44, voire des marqueurs d'apoptose Bcl2 et p53 comme marqueurs associés au risque métastatique (27). Par ailleurs les travaux par analyse génomique comparative débutent au sein des tumeurs endocrines et plusieurs profils s'individualisent, mais leur signification pronostique devra être établie au sein de groupes de tumeurs phénotypiquement très bien définies.

Approches thérapeutiques

S'il n'existe pas de grande évolution dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs endocrines, le profil des patients à traiter par les différentes thérapeutiques disponibles est de mieux en mieux précisé. Ainsi au stade métastatique, on connaît la grande chimiosensibilité des TNE peu différenciées (28) et des TNE pancréatiques bien différenciées (29).

La place des analogues de la somatostatine dans le contrôle des sécrétions hormonales des TNE sécrétrices de sérotonine et des TNE pancréatiques fonctionnelles, en dehors de l'insulinome, est maintenant bien établie. Deux travaux récents ont montré l'équivalence de l'octréotide sous-cutané à la dose de 300-900 µg par jour, de la Sandostatine retard intramusculaire à la dose de 10-30 mg tous les 28 jours (30), et de la Somatuline retard intramusculaire à la dose de 30 mg tous les 10 jours (31). Il n'existe pas de travaux montrant l'intérêt de do-

ses plus élevées d'analogues de la somatostatine. La nécessité de conserver des doses d'appoint d'octréotide sous-cutanée lors de l'initiation de la Sandostatine retard a été clairement montrée, les taux efficaces d'octréotide sérique étant observés pour des doses de 10, 20 et 30 mg respectivement après 12, 10 et 8 semaines de traitement. Pour ces mêmes raisons, une inefficacité des analogues retards de la somatostatine ne pourra être évoquée qu'après une durée de prescription d'au moins deux à trois mois.

Concernant l'effet anti-tumoral des analogues de la somatostatine, plusieurs travaux ont rapporté un effet anti-prolifératif modeste de type stabilisation tumorale observé dans 36 à 70% des cas, pour une durée de 1 à 48 mois. Le profil des patients répondeurs n'est qu'imparfaitement connu, néanmoins nous avons montré que la pente évolutive, et non pas les résultats de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, permettaient de distinguer deux sous-groupes de patients, ceux pour lesquels 76% de stabilisation était observée, correspondant à des patients à faible pente d'évolution morphologique (progression inférieure à 50% sur trois mois), et ceux pour lesquels 33% de stabilisation était observée (pente évolutive plus forte, de l'ordre de plus de 50% sur trois mois) (32). Ainsi, la classification des patients en fonction de leur pente évolutive permet de définir deux groupes en fonction de la réponse aux analogues, ce qui peut aider le clinicien, notamment pour définir son rythme de surveillance mais aussi son projet thérapeutique.

Il existe d'autres applications thérapeutiques des analogues de la somatostatine dans le champ des tumeurs endocrines. L'utilisation d'une sonde de détection peropératoire, par exemple dans la chirurgie des tumeurs pancréatiques est à ce jour décevante. La radiothérapie métabolique, grâce au marquage d'un analogue de la somatostatine par l'Yttrium 90 permet une irradiation métabolique

dont les premiers résultats sont encourageants (33). Une phase 2 multicentrique doit débuter dans les prochains mois.

L'interféron ? a été initialement rapporté comme ayant une action tumorale supérieure à celle des analogues de la somatostatine et un effet anti-sécrétoire comparable. Un travail randomisé chez 81 patients porteurs de tumeur endocrine a fait l'objet d'une communication au congrès américain de cancérologie (34). Celui-ci montre que l'interféron ? à la dose de 3 millions d'unités cinq jours par semaine, le lanréotide 3 mg par jour et l'association de ces deux traitements, donne des résultats comparables en terme de stabilisation tumorale dans 65% environ des cas. Ce travail permet d'insister sur l'absence d'additivité ou de synergie démontrée des analogues de la somatostatine et de l'interféron.

Enfin, en ce qui concerne la chimiothérapie, nous terminons actuellement une étude évaluant l'effet du CPT11 (inhibiteur de topoisomérase de type 1) dans les tumeurs endocrines, montrant une seule réponse objective dans une tumeur endocrine du pancréas. Le taxotère a également des effets anti-tumoraux modestes dans ces tumeurs (35). Nous devons débuter dans les semaines à venir une étude de phase 2 dans les tumeurs endocrines métastatiques évolutives utilisant l'Aplidine, molécule à activité anti-angiogénique.

Mécanismes moléculaires

La pathogénie des tumeurs endocrines s'oriente vers l'implication de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs, notamment le gène de la ménine (36,37), du gène p16/MTS 1 (38,39), du gène DPC 4/Smad 4 (40).

Par ailleurs, des délétions sont fréquentes au niveau du chromosome 1, 3 et 8 (41,42). Les pertes d'hétérozygoties impliquant le locus de la ménine sont retrouvées dans

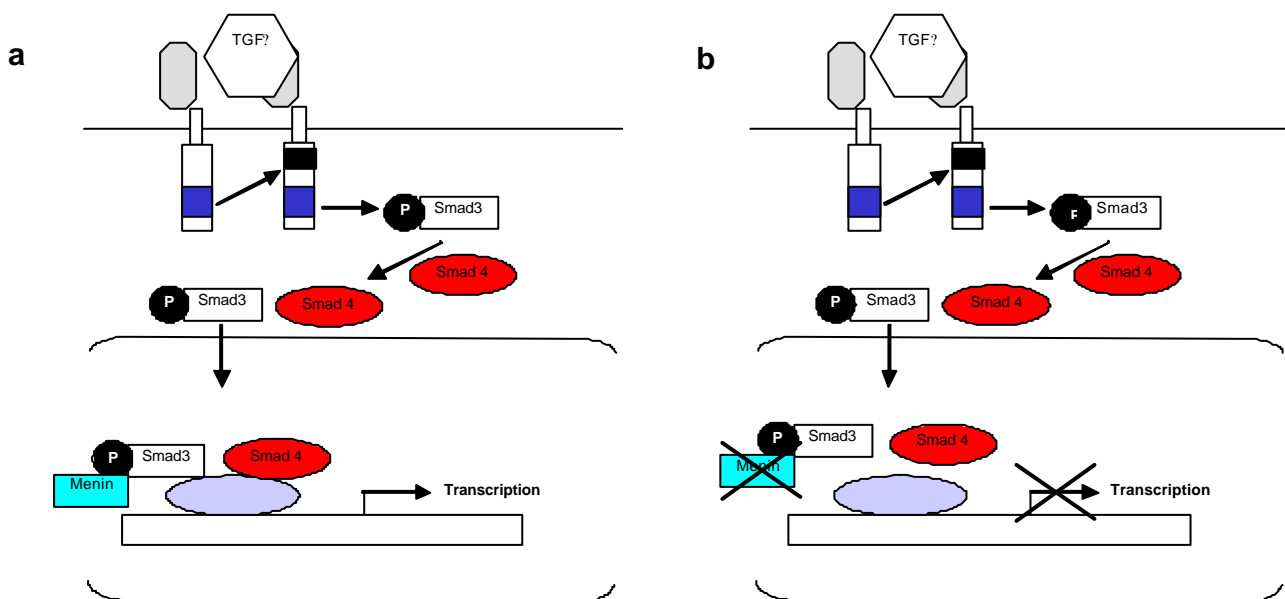


Figure 2 : Mécanismes d'interaction de la ménine avec Smad 3 et conséquences de son inactivation. La liaison du TGF-? sur ces récepteurs entraîne l'activation de Smad3 puis sa liaison à Smad4. Le complexe est transloqué dans le noyau et active la transcription de gènes spécifiques. La ménine se lie à Smad3 et permet sa liaison à l'ADN et ainsi son activité transcriptionnelle (a). L'inactivation de la ménine empêche la liaison de Smad3 à l'ADN, bloquant ainsi la voie de signalisation du TGF-? (b).

26 à 93% des tumeurs endocrines sporadiques, et les mutations inactivatrices de ce même gène dans 10 à 50% des tumeurs endocrines essentiellement dérivées de l'intestin antérieur (37). Un travail récent ne montre pas d'implication pronostique des mutations de la ménine au sein des gastrinomes sporadiques (38). La fonction du gène de la ménine reste inconnue. Dans ce domaine, des travaux récents éclairent le mécanisme physiopathologique de la NEM: l'inactivation hétérozygote du gène de la ménine provoque chez les animaux adultes le développement non seulement d'hyperparathyroïdie, d'insulinomes et de prolactinomes, mais également l'apparition de tumeurs malignes du cortex surrénalien, inhabituelles dans ce contexte chez l'homme (43). La ménine bloque l'activité transcriptionnelle induite par le TGF β (Transforming Growth Factor β) (44). Ce facteur de croissance joue un rôle primordial dans le contrôle de la prolifération cellulaire, médié par des protéines de la famille Smads. La ménine se lie à Smad 3 dans le noyau, et bloque l'activité transcriptionnelle induite par cette protéine (figure 2). Ce mécanisme d'action est à ajouter au puzzle d'interactions décrites préalablement de la ménine, notamment avec Jun D (45).

Des altérations de type délétion-mutation ou hyperméthylation impliquant le gène p16/MTS 1 ont été rapportées dans plus de 90% de tumeurs endocrines pancréatiques, ce qui pourrait faire de ce gène une cible intéressante de l'approche thérapeutique de ces tumeurs (38,39). Enfin, des pertes d'hétérozygotie au niveau des chromosomes 3p et 1 sont impliquées dans le risque métastatique (41,42). Ces travaux d'hybridation génomique comparative individualisent des profils cytogénétiques associés au risque métastatique, sont prometteurs pour la classification histopronostique de ces tumeurs et sont actuellement poursuivis (46).

Remerciements : Sylvie David pour l'aide à la préparation de ce manuscrit

Références

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumors. World Health Organization International Histological Classification of Endocrine Tumors, ed 2. New York, Springer, 2000.
2. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, et al. 1999. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology*, 116 :532-42.
3. La Rosa S, Sessa F, Capella C, et al. 1996 Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch*, 429 :323-33.
4. William D, Travis MD, W Rush MD, et al. 1988 Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *The Am J of Surg Pathol*, 22(8) :934-44.
5. Baudin E, De Gorce F. 2001. Aspects méthodologiques et intérêt clinique du dosage de la Chromogranine A. *Méd Science*, 17 : 438-47.
6. Guignat L, Bidart J.M, Ducreux M, Comoy E, Schlumberger M, Baudin E. 2001 Chromogranin A and the α subunit of glycoprotein hormones in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. *Br J Cancer*, 84: 808-12.
7. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, et al. 1998. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer*, 78: 1102-7.
8. Baudin E, Bidart JM, Bachelot A, et al. 2001. Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors. *Annals of Oncology* (sous presse)
9. Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, et al. 1996 Preoperative detection of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 111 : 845-54.
10. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al. 1998. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effects on operative outcome in patients with Zollinger Ellison syndrome. *Ann Surg*, 228 : 228-38.
11. Ruedi F, Thoeni, Ulrich G, et al. 2000. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology*, 214 :483-90.
12. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. 1998. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Eur J Nucl Med* 25 :1396-403.
13. Termanini B, Gibril F, Reynolds J.C, et al. 1997. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology*, 112 :335-47.
14. Lebtahi R, Cadiot G, Sarda L, et al. 1997. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Nucl Med*, 38 :853-8.
15. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, et al. 1999. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and the effects of false positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med*, 40 :539-53.
16. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC et al. 1998. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and MRI in their detection, their frequency, location and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*, 16 :1040-53.
17. Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, et al. 1999. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med*, 40 :1602-8.
18. Raderer M, Kurtaran A, Leimer M, et al. 2000. Value of peptide receptor scintigraphy using ^{123}I -vasoactive intestinal peptide and ^{111}In -DTPA-D-Phe-octreotide in 194 carcinoid patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *Journal of Clin Oncol*, 18(6) : 1331-6.
19. Adams S, Baum RP, Hertel A, et al. 1998. Metabolic (PET) and receptor (SPET) imaging of well and less well-differentiated tumors: comparison with the expression of the Ki67 antigen. *Nucl*

- Med Commun*, 19 :641-7
20. Orlefors H, Sundin A, Ahlstrom H, et al. 1998. Positron emission tomography with 5 hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 16 :2534-41
 21. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, et al. 1999. Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*, 17 :615-30.
 22. Norton JA, Fraker DL, Alexander HL, et al. 1999. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*, 341 :635-44.
 23. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al. 1999. Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg*, 229 :815-23.
 24. Madeira I, Terris B, Voss M, et al. 1998. Prognostic factors in patients with endocrine tumors of the duodenopancreatic area. *Gut*, 43 :422-7.
 25. Beasley MB, Frederik BJM, Thunnissen MD, et al. 2000. Pulmonary atypical carcinoid : predictors of survival in 106 cases. *Hum pathology*, 31 :1255-65.
 26. Pelosi G, Miac, Bresola E, et al. 1996. Endocrine tumors of the pancreas : Ki67 immunoreactivity of paraffin sections is an independent predictor for malignancy : a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum pathology*, 27(11) : 1124-34.
 27. Granberg D, Wilander E, Oberg K, et al. : Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000,85 :3425-30.
 28. Mitry E, Baudin E., Ducreux M, et al. 1999. Treatment of poorly-differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*, 81 : 1351-5.
 29. Pelley RJ, Bukowski RM. 1999. Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Opinion Oncol*, 11 : 32-7.
 30. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. 1999. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*, 17 :600-6.
 31. Wymenga ANM, Eriksson B, Selmela PI, et al. 1999. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol*, 17(4) :1111-7.
 32. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. 2001. Antitumoral activity of somatostatin analog in progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer*, 37(8):1014-9.
 33. DeJong M, Bakker WH, Breeman WA, et al. 1998. Pre-clinical comparison of (DTPA^o) octreotide, (DTPA^o, Tyr3) octreotide and (DOTA^o, Tyr3) octreotide as carriers for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Int J Cancer*, 75 :406-11.
 34. Faiss American Society Clinical Oncology 2000
 35. Ansell Stephen M, Pitot Henri C, Burch Patrick A, et al 2001. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer*, 91 (8): 1543-7.
 36. Gortz B, Roth J, Krahenmann A, et al. 1999. Mutations and allelic deletions of the MEN1 gene are associated with a subset of sporadic endocrine pancreatic and neuroendocrine tumors and not restricted to foregut neoplasms. *Am J Pathol*, 154 :429-36.
 37. Calender A. 2000. Molecular Genetics of Neuroendocrine Tumors. *Digestion*, 62(suppl) :3-18
 38. Serrano J, Goebel SU, Gibril F, Jensen RT, 2000. Alterations in the p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor gene in gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(11):4146-56.
 39. Muscarella P, Melvin WS, Fisher WE, et al. 1998. Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors : an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res*, 58 :237-40.
 40. Bartsch D, Hahn SA, Danichevski KD, et al. 1999. Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. *Oncogene*, 18 :2367-71.
 41. Ebrahimi SA, Wang EH, Wu A, et al. 1999. Deletion of chromosome 1 predicts prognosis in pancreatic endocrine tumors. *Cancer Res*, 59: 311-5.
 42. Chung DC, Smith AP, Louis DN, et al. 1997. A novel pancreatic endocrine tumor suppressor gene locus on chromosome 3p with clinical prognostic implications. *J Clin Invest*, 100 :404-10.
 43. Crabtree JS, Scacheri PC, Ward J, et al. 2001. A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple endocrine tumors *Proc Natl Acad Sci* 98(3): 1118-23.
 44. Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, Goltzman D, Hendy GN, 2001. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* Mar 27;98(7):3837-42.
 45. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. 1999. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*, 96 :143-52.
 46. Rigaud G, Missiaglia E, S. Moore P, et al. 2001. High resolution allelotyping of nonfunctional pancreatic endocrine tumors : identification of two molecular subgroups with clinical implications. *Cancer Research*, 61 :285-92.