

# TUMEURS NEUROENDOCRINES APPENDICULAIRES :

## à propos d'un cas, de l'histologie à la thérapeutique

V. DELFOSSE (1), F. DOME (2), N. DETREMBLEUR (3), P. WETZ (4), J. BONIVER (5), V. FRIDMAN (6)

**RÉSUMÉ :** Une jeune patiente de 19 ans est opérée d'urgence pour un tableau d'appendicite aiguë. L'examen histologique de la pièce opératoire révéla une tumeur neuroendocrine appendiculaire primitive de variante tubulaire. Les tumeurs neuroendocrines (NETs) de l'appendice sont des tumeurs rares, généralement de découverte fortuite, détectées avec une prévalence de 0,3 à 0,9% chez les patients appendicectomisés. En fonction de leur taille, mais également d'autres facteurs tels que le type histologique, ces tumeurs nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée, l'appendicectomie seule se révélant parfois insuffisante.

**MOTS-CLÉS :** Tumeur neuroendocrine appendiculaire - Variante tubulaire - Appendice

### CAS CLINIQUE ET OBSERVATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

Une jeune patiente de 19 ans a bénéficié d'une appendicectomie pour un tableau d'appendicite aiguë.

L'analyse macroscopique de la pièce opératoire était peu remarquable. L'appendice mesurait 8,5 cm de long pour 1 cm de diamètre; la séreuse apparaissait grisâtre, recouverte de fibrine. Le méso était congestif. Il n'y avait pas de masse visualisée à la tranche de section.

L'analyse histologique a mis en évidence, au départ de la sous-muqueuse du fond appendiculaire, une lésion tumorale de nature épithéliale constituée de cellules organisées en structures tubulaires et parfois en boyaux solides, disposée au sein d'un stroma fibreux dense (Fig. 1). Les cellules tumorales montraient un rapport nucléocytoplasmique élevé, les noyaux étant ovalaires avec un pléomorphisme discret. La chromatine restait fine, ponctuée d'un nucléole éosinophile. Le cytoplasme était éosinophile (Fig. 2). On ne visualisait pas de figure mitotique. Cette lésion infiltrait l'ensemble des couches musculaires et focalement la sous-séreuse, s'étendant sur 5 mm de grand axe, sans contact avec la muqueuse. Elle s'associait à une ulcération de la muqueuse qui était recouverte d'un enduit fibrino-purulent, avec des collections purulentes fusant jusque dans la sous-séreuse du corps appendiculaire

### NEUROENDOCRINE TUMORS OF THE APPENDIX

**SUMMARY :** An 19-year old woman was admitted for acute appendicitis. The histological study of the appendix revealed a tubular variant of endocrine carcinoma of the appendix. Neuroendocrine tumors ("NETs") of the appendix are rare tumors which are usually detected incidentally, affecting 0.3% to 0.9% of appendectomies. Depending on their size, but also on some other factors, including histologic type, these tumors will require specific treatment; sometimes appendectomy will not be sufficient.

**KEYWORDS :** Neuroendocrine tumors - Tubular type - Appendix

et dans le méso. Il n'y avait pas d'infiltration tumorale périnerveuse ou lymphovasculaire.

A l'examen immunohistochimique, les cellules tumorales montraient une positivité pour les marqueurs neuroendocrines, dont la synaptophysine et le CD56 (Fig. 3). La S-100 surlignait quelques cellules sustentaculaires en bordure des massifs tumoraux. Le CEA monoclonal marquait parfaitement toutes les cellules tumorales, de même que les cytokératines AE1/AE3 (Fig. 4). Les cytokératines 7 et 20 revenaient négatives.

Devant ce profil immuno-histochimique, en accord avec l'image histologique, le diagnostic de tumeur carcinoïde de variante tubulaire a finalement été retenu.

Les suites opératoires ont été simples et l'appendicectomie a été considérée comme curative.

### LES TUMEURS NEUROENDOCRINES DE L'APPENDICE

#### DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les tumeurs neuroendocrines (NETs) de l'appendice également retrouvées sous la dénomination de tumeurs endocrines appendiculaires dans la littérature récente, sont des tumeurs rares, lentement évolutives, correspondant aux tumeurs les plus fréquentes de cet organe (1). Elles sont détectées avec une prévalence de 0,3 à 0,9% chez les patients appendicectomisés (2), ce qui représente environ un à deux cas par an par hôpital, quelle qu'ait été l'indication chirurgicale (incidence annuelle estimée à 1-2/100.000) (3).

Une légère prédominance dans le sexe féminin a été décelée, peut-être le reflet d'un biais dû

(1) Assistante, (2) Consultante, (3) Résident Spécialiste, (5) Professeur Ordinaire, (6) Chef de Laboratoire, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège.

(4) Résident Spécialiste, Service de Chirurgie Abdominale, CHR Citadelle, Liège.

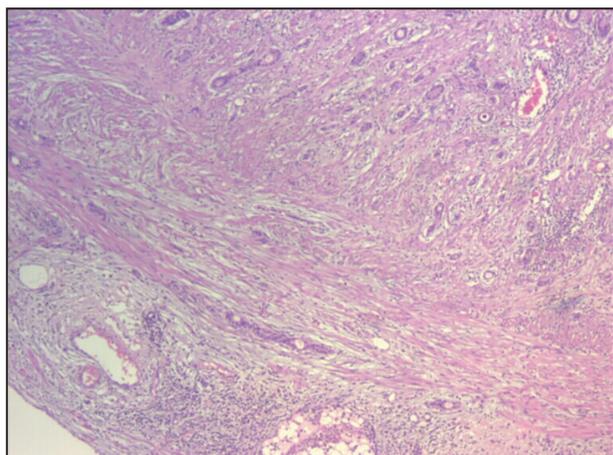


Figure 1. Cellules tumorales infiltrant les couches musculaires et la sous-séreuse du fond appendiculaire (HE, 10X).

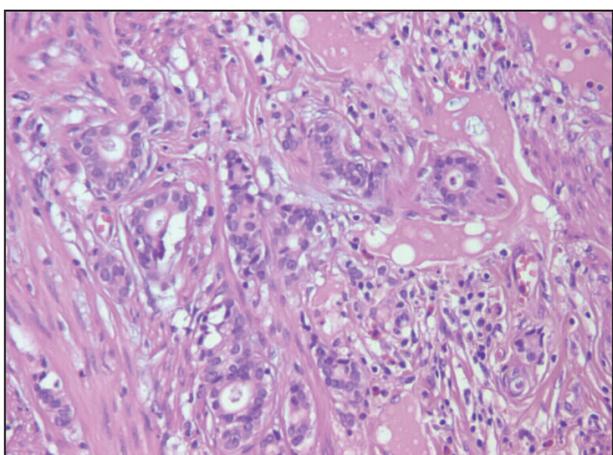


Figure 2. Cellules tumorales peu pléomorphes, organisées en structures tubulaires et parfois en boyaux solides (HE, 200X).

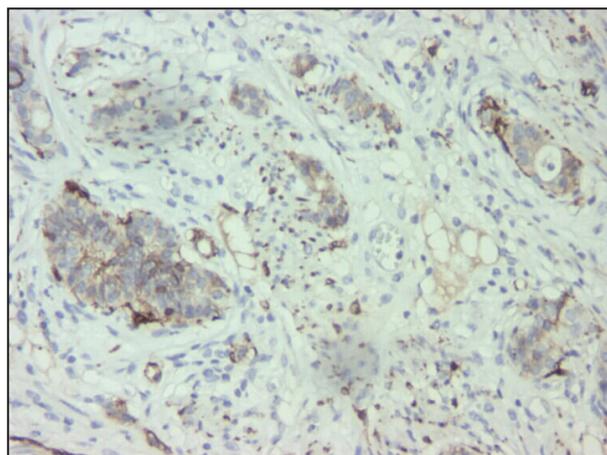


Figure 3. Positivité du marqueur neuroendocrine CD56 (NOVOCASTRA, 200X).

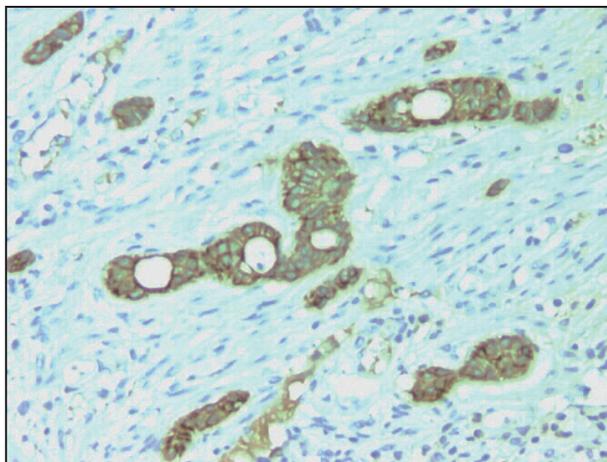


Figure 4. Positivité du marqueur épithélial KerAE1/AE3 (DAKO, 200X).

aux appendicectomies de routine réalisées lors d'explorations de laparoscopie pelvienne.

Un premier pic d'incidence est relevé dans la 2<sup>ème</sup> décennie chez les femmes et la 3<sup>ème</sup> pour les hommes, les tumeurs les plus agressives étant trouvées chez les patients les plus jeunes. Un second pic d'incidence est relevé dans la 8<sup>ème</sup> décennie.

Ces néoplasies ont initialement été décrites par Oberndorfer il y a un siècle, sous le terme de tumeur carcinoïde (4), et considérées comme des tumeurs dérivées des cellules entérochromaffines intra-épithéliales. Depuis lors, plusieurs classifications ont été proposées, tenant notamment compte de l'architecture histologique, de la production de neurotransmetteurs (types A, B et C), ou de leur agressivité clinique (5). L'OMS a établi une classification plus succincte, non dépendante de l'immunohistochimie de la tumeur (6).

Ces tumeurs ont généralement un pronostic excellent; toutefois, des formes malignes existent, associées à une pathologie métastatique pouvant être fatale. De façon générale, parmi toutes les NETs du tractus digestif, celles atteignant l'appendice ont le meilleur taux de survie à 5 ans (presque 100% contre 50% pour l'estomac).

#### CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE SELON L'OMS

##### *TUMEUR CARCINOÏDE CLASSIQUE (TUMEUR NEUROENDOCRINE BIEN DIFFÉRENCIÉE)*

Il s'agit des NETs appendiculaires les plus fréquentes (+/-80%), généralement de bon pronostic.

A l'examen macroscopique, elles se présentent comme une masse jaunâtre, ferme, le plus

souvent localisée dans le fond appendiculaire (70%), le collet étant plus rarement atteint (1).

Elles sont le plus souvent infra-centimétriques, les tumeurs de plus de 2 cm intéressant moins de 5% des cas.

Histologiquement, on distingue deux types différents. Le principal montre une architecture insulaire (type A), composée de cellules tumorales entérochromaffines EC (serotonin-producing). Plus rarement, l'architecture est trabéculaire (type B), composée de cellules L (glucagon-like peptid) et non EC. Dans ces deux cas, les cellules montrent un aspect uniforme, les noyaux montrant une distribution «poivre et sel» de la chromatine. Le cytoplasme est généralement peu abondant, finement granulaire, éosinophile. Ces cellules tumorales se disposent au sein d'un stroma fibreux dense, fréquemment associé à une prolifération nerveuse. Elles infiltrent la paroi en profondeur, au départ de la sous-muqueuse, rejoignant assez fréquemment la surface péritonéale. L'extension au mésoappendiculaire est décrite dans 7,5 à 27% des cas (1). Des images d'infiltration périnerveuse peuvent être visualisées, de même que des invasions lymphatiques.

#### CARCINOÏDE DE VARIANTE TUBULAIRE

Il s'agit de tumeurs, généralement de petite taille, (quelques millimètres), de découverte fortuite à l'examen microscopique.

Elles sont constituées de structures tubulaires tapissées d'un épithélium cubique simple, parfois mucisécrétant, disposées dans la sous-muqueuse et la musculature propre. Ces tubules se disposent dans un stroma fibreux mal délimité.

Elles posent toutefois le problème du diagnostic différentiel avec des lésions métastatiques, spécialement avec le carcinome mammaire, alors qu'elles sont d'excellent pronostic (7).

#### «GOBLET CELL CARCINOÏDE» (CARCINOÏDE MUCINEUX OU ADÉNOCARCINOÏDE)

Il s'agit souvent de lésions se présentant macroscopiquement comme un épaississement circonferentiel de la paroi, au niveau du fond appendiculaire et dépassant souvent 2 cm de plus grand axe. On visualise une tumeur complexe composée d'amas compacts de cellules mucineuses à gobelet (ou cellules caliciformes), de cellules neuroendocrines et d'un nombre variable de cellules de Paneth. La composante endocrine est d'architecture insulaire et/ou trabéculaire. Les cellules à gobelet sont marquées par le PAS et le Bleu Alcian. Le pléomorphisme

nucléaire et les mitoses sont exceptionnelles. Il n'y a pas de réaction fibreuse associée. On peut reconnaître des infiltrations périnerveuses et des embolies lymphatiques.

Cette tumeur infiltre fréquemment la lamina propria sans qu'on visualise de relation avec les cryptes. Toutefois, l'origine des cellules à gobelet reste controversée. Elles pourraient dériver de cellules souches pluripotentes de la base des cryptes. Des examens en microscopie électronique auraient démontré la présence de vacuoles de mucine et de granules endocrines dans les mêmes cellules, ce qui est en faveur d'une origine monoclonale de ces cellules (8).

Ces tumeurs ont une agressivité clinique située entre la tumeur carcinoïde classique et les adénocarcinomes, les atteintes ganglionnaires étant fréquentes au diagnostic.

#### TUMEUR MIXTE CARCINOÏDE-ADÉNOCARCINOME

Il ne s'agit pas d'une entité à part mais de la progression d'un «Goblet Cell Carcinoid» s'étendant à proximité ou directement dans la muqueuse. Son diagnostic nécessite la reconnaissance d'une double composante, l'une, neuroendocrine et, l'autre, adénocarcinomeuse. La composante neuroendocrine est d'architecture trabéculaire, associée à des cellules à gobelet. Les zones carcinomeuses peuvent prendre divers aspects. On reconnaît des plages de cellules en bague à châton, avec ou sans stroma, des plaques de mucine comportant de petites glandes adossées, sans lumière, voire même des plages de différenciation de type adénocarcinome colorectal.

Une composante carcinomeuse supérieure à 50% du volume tumoral total est associée à un risque de mortalité nettement accru.

#### CARCINOME NEUROENDOCRINE (TUMEUR PEU DIFFÉRENCIÉE)

Les carcinomes neuroendocrines de haut grade sont de très rares tumeurs peu différenciées qui conservent fréquemment une différenciation neuroendocrine à l'examen immunohistochimique et sont cliniquement de mauvais pronostic. Ils peuvent être classés en carcinomes neuroendocrines à petites ou grandes cellules.

#### PROFIL IMMUNOHISTOCHEMIQUE

La série d'anticorps habituellement recommandée comprend la chromogranine A, la synaptophysine, la NSE, la S-100 et une pankéatine (5, 9). Le CEA sera testé selon les cas.

- Les cellules endocrines de la forme classique (cellules EC et L) sont marquées uniformément par les différents marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, Synaptophysine et NSE), les amas tumoraux étant bordés de quelques cellules sustentaculaires (dérivées des crêtes neurales) S-100 positives. Il n'y a aucun marquage pour les kératines.

- Le marquage pour la chromogranine A et la synaptophysine est inconstant dans les formes tubulaires, avec toutefois une NSE fréquemment positive et surtout un marquage par le CEA et les pankératines (9). La S-100 est rarement positive.

- L'examen immunohistochimique des formes à cellules à gobelet montre un marquage des cellules épithéliales pour les pankératines et le CEA. Seule, la composante endocrine en cellules à gobelet exprime le CEA. Le marquage pour la chromogranine A et la NSE est reconnu au niveau des îlots endocrines. La S-100 marque quelques cellules sustentaculaires (1).

- Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés conservent généralement une positivité exclusive pour les marqueurs neuroendocrines classiques, tel qu'observé dans les tumeurs des autres sites digestifs.

## PRONOSTIC ET IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Outre le type histologique, d'autres facteurs pronostiques ont été identifiés, intervenant pour décider de la sanction chirurgicale appropriée.

La survie à 5 ans pour une pathologie limitée à l'appendice est excellente, de l'ordre de 92 à 100%, réduite à 31% lorsque des métastases à distance sont identifiées.

La fréquence de ces dernières dépend essentiellement de la taille de la tumeur (de 1,4 à 8,8% dans l'absolu). Le taux de métastases, de 0% pour une tumeur de moins de 1 cm, atteint jusqu'à 21 à 30% pour une tumeur de plus de 2 cm, sans prise en charge complémentaire à l'appendicectomie (1).

Les facteurs à prendre en considération (en dehors de l'existence de métastases au diagnostic) incluent la taille de la tumeur, la profondeur de l'invasion (extension au mésoappendiculaire), la localisation de la tumeur (intégrité des marges de résection), un index mitotique supérieur à 2% (évalué ou non par le Ki-67), l'infiltration périnerveuse et les embolies lymphatiques. Ces trois derniers critères sont cependant toujours controversés (10). Une invasion lymphatique ou

périnerveuse est en effet fréquemment observée au diagnostic.

Pour les tumeurs neuroendocrines pures (carcinoïde classique, forme tubulaire ou peu différenciée), les recommandations semblent assez uniformes. L'appendicectomie seule est suffisante pour les tumeurs de moins de 2 cm, sans évidence de métastases locorégionales. L'iléocolicectomie droite est recommandée chez les patients jeunes avec des tumeurs de plus de 2 cm sans métastase ganglionnaire ou pour les tumeurs de plus petite taille montrant des ganglions positifs (risque de métastases à long terme). Le facteur prédictif le plus déterminant en termes de survie est l'extension locale de la tumeur, en l'absence de pathologie métastatique (11). Des facteurs comme l'atteinte du mésoappendiculaire et les tumeurs du collet appendiculaire avec effraction des marges de résection sont à discuter au cas par cas, pouvant être une indication de chirurgie complémentaire chez les patients jeunes et/ou en bon état général.

Toutefois, chez les patients plus âgés, une approche plus conservatrice est souvent préférée. En effet, les récurrences locales et/ou la maladie métastatique demeurent rares (moins de 10% d'atteinte ganglionnaire à plus de 20 ans), même lorsque la résection initiale s'avère incomplète (10). Ce type de tumeur est, en effet, de croissance lente et donne peu de complications locales.

Les «Goblet Cell Carcinoid» et les tumeurs mixtes restent des cas à part, de comportement plus agressif, nécessitant une prise en charge plus complète, avec indication d'une iléocolicectomie d'emblée dès que cela est réalisable.

Les autres modalités thérapeutiques (chimiothérapie, radiothérapie), se sont révélées peu efficaces sur ce type de tumeur (6).

## CONCLUSION

Les NETs appendiculaires sont des tumeurs rares, le plus souvent asymptomatiques et dont l'incidence est certainement sous-estimée.

Leur pronostic est généralement excellent, avec une survie de 90 à 100% à 5 ans, tous cas confondus. L'appendicectomie seule reste curative dans un grand pourcentage de cas. Toutefois, une chirurgie radicale complémentaire reste à prendre en compte dans certaines circonstances, notamment pour les tumeurs de plus de 2 cm, devant la présence de ganglions loco-régionaux positifs, d'une atteinte des marges de résection et, enfin, dans le cas particulier du «Goblet Cell Carcinoid».

## BIBLIOGRAPHIE

1. Misdraji J.— Neuroendocrine tumours of the appendix. *Curr Diag Pathol*, 2005, **11**, 180-93
2. Connor SJ, Hanna GB, Frizelle F.A.— Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors for 7.970 appendicectomies. *Dis Colon Rectum*, 1998, **41**, 75-80.
3. Stinners B, Prothmund M.— Neuroendocrine tumours (carcinoids) of the appendix. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, **19**, 729-738.
4. Obendorfer S.— Karzinoide Tumoren des Dunndarms. *Frankfurt Z Pathol*. 1907, **1**, 426.
5. Carr NJ, Sobin LH.— Neuroendocrine tumours of the appendix. *Semin Diagn Pathol*, 2004, **21**, 108-119.
6. O'Toole D, Scoazec JY.— Tumeurs endocrines digestives: pathogénie, diagnostic et classification. *Ann Pathol*, 2006, **26**, 1555-1561.
7. Carr NJ, Sobin LH.— Unusual tumors of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Sem Diagn Pathol*, 1996, **13**, 314-325.
8. Rossi G, Bertolini F, Sartori G, et al.— Primary mixed adenocarcinoma and small cell carcinoma of the appendix. *Am J Surg Pathol*, 2004, **28**, 233-239.
9. Goddard MJ, Lonsdale RN.— The histogenesis of appendiceal carcinoid tumours. *Histopathology*, 1992, **20**, 345-349.
10. Roggo A, Wood WC, Ottinger L.— Carcinoid tumors of the appendix. *Ann Surg*, 1993, **217**, 385-390.
11. Mc Cusker MC, Coté T, Clegg U, et al.— Primary malignant neoplasm of the appendix. *Cancer*, 2002, **94**, 3307-3312.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Boniver, Chef de Laboratoire, Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.