

Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines intestinales *

Epidemiology of Neuroendocrine Intestinal Tumours

C. Lepage

Reçu le 30 août 2019 ; accepté le 10 septembre 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Les données disponibles concernant l'incidence et les facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives sont souvent fragmentaires. Les TNE digestives sont rares et représentent environ 1 % des cancers digestifs. En France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée à 1,1/100 000 chez l'homme et à 0,9/100 000 chez la femme. L'incidence augmente au cours du temps. Du fait de leur longue survie, les TNE constituent, après le cancer colorectal, le cancer digestif dont la prévalence est la plus élevée. La plupart des TNE sont bien différenciées, les carcinomes neuroendocrines peu différenciés représentent moins de 20 % des TNE digestives. Parmi les TNE bien différencierées intestinales, les localisations les plus fréquentes sont l'intestin grêle et le colorectal. Plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique, principalement au niveau hépatique. Le degré de différenciation, le grade histologique, la localisation du primitif et le stade sont les principaux facteurs pronostiques. Les taux de survie relative à cinq ans étaient de 4,5 % pour les tumeurs peu différencierées versus plus de 55 % pour les TNE bien différencierées.

Mots clés Incidence · Prévalence · Épidémiologie · Tumeurs neuroendocrines intestinales · Tumeur carcinoïde

Abstract Little is known about the epidemiology of digestive neuroendocrine tumours (NETs). NETs remain a rare cancer, representing 1% of all digestive cancers. In France, incidence rates are estimated to around 1.1/100,000 inhabitants in males and 0.9/100,000 in females. The incidence rates got increased over time, with probably more than 1,000 new cases per year in France. Because of their relatively good prognosis, NETs are the second more prevalent digestive cancer after colorectal

cancer. Most digestive NETs are well-differentiated (WD-NETs); poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (PDNEC) account for less than 20% of the cases in most of the series. Among bowel-NETs, the most frequent anatomical localisations are colorectal and small bowel. Functional NETs are rare (<20%); most of them are carcinoids, insulinomas and gastrinomas. More than half NETs are metastatic at diagnosis, mainly in the liver. Tumour differentiation, histologic grade, anatomic site and stage are the main prognostic factors. WD-NETs are slow-growing tumours (relative survival of 55% at 5 years), whereas PDNEC are highly aggressive (relative survival of 4.5% at 5 years).

Keywords Incidence · Prevalence · Survival · Neuroendocrine tumours · Carcinoid tumour

Introduction

L'épidémiologie des tumeurs neuroendocrines (TNE) intestinales est mal connue. Elle est issue de données fragmentaires portant sur des périodes de temps différentes, et les méthodes de standardisation utilisées ne sont pas toujours les mêmes, ce qui rend la comparaison d'une étude à une autre complexe. De plus, c'est un groupe hétérogène de tumeurs de localisations variées, dont l'incidence est basse et dont les critères diagnostiques ont beaucoup évolué.

En France, elles représentent moins de 1 % des cancers digestifs [1]. Les multiples évolutions de leur classification rendent l'interprétation du peu de données épidémiologiques disponibles difficiles. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) repose sur la différenciation et le grade tumoral (Ki-67 et/ou indice mitotique) [2]. Cette classification considère que toutes les TNE ont un potentiel malin. Une nouvelle mouture est en cours, et la principale modification sera la définition des TNE bien différencierées G3. Elle est déjà effective depuis 2017 pour les localisations pancréatiques [3]. Cependant, beaucoup de publications disponibles s'appuient encore sur la classification de 2004 [4].

C. Lepage (✉)
Inserm EPICAD UMR 1231, université de Bourgogne,
CHU de Dijon, F-21000 Dijon, France
e-mail : Come.lepage@u-bourgogne.fr

* Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

Notre objectif est de présenter les caractéristiques épidémiologiques des TNE de l'intestin.

Incidence et prévalence

En France, l'incidence des TNE a été estimée à 1,1/100 000 chez l'homme et à 0,9/100 000 chez la femme sur la période 1976–1999 [1] selon la classification de 2004. Si on inclut les « TNE bénignes » (le plus souvent gastriques et appendiculaires), l'incidence des TNE digestives est alors nettement supérieure [5,6]. Dans l'étude réalisée en Autriche [6], l'incidence des TNE digestives malignes était semblable à celle retrouvée en France, mais celle de l'ensemble des TNE (taux globaux intégrant les tumeurs classées bénignes ou malignes) était de 2,5/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme. Ces taux globaux étaient respectivement de 2,3 et de 1,99 aux États-Unis (mais ne prenant en compte que la population blanche) et en Norvège respectivement sur la même période [7].

Même si les études épidémiologiques ne sont pas strictement comparables puisqu'elles n'utilisent pas la même méthodologie, il semble exister une disparité selon les régions : pour les TNE malignes intestinales, les incidences étaient de 0,6–0,7/100 000 habitants en Grande-Bretagne (1986–1999) [8], de 0,8/100 000 en Autriche (2004) [6], de 1,99/100 000 en Norvège. Toutes les études s'accordent pour montrer une incidence en constante augmentation au cours des 30 dernières années [1,5,8,10,11]. Par exemple, aux États-Unis, l'incidence des TNE (digestives) a été multipliée par cinq entre 1979 et 2004 [10]. L'augmentation d'incidence a été la plus forte pour les tumeurs rectales et de l'intestin grêle. Des tendances comparables ont été décrites en Europe à partir du registre norvégien [11]. Cette tendance se poursuit sur les estimations les plus récentes utilisant les dernières classifications [9]. Plusieurs facteurs peuvent être évoqués pour expliquer cette augmentation de l'incidence des TNE : meilleur screening, plus grand nombre d'imageries réalisées pour d'autres raisons, meilleure connaissance des TNE par les endoscopistes et les pathologistes, mise en œuvre du dépistage du cancer colorectal et enfin une vraie augmentation de leur incidence qui n'est pas expliquée pour l'instant.

Enfin, même si l'incidence reste faible, les TNE constituent, du fait de leur longue survie, le deuxième cancer en termes de prévalence après le cancer colorectal [9,33].

Environ les trois quarts des tumeurs bien différenciées digestives surviennent dans l'intestin grêle et le côlon. Les tumeurs peu différenciées y sont rares [8]. L'intestin grêle est le site le plus fréquent pour les TED bien différenciées. La prédominance de ce site a déjà été notée [6,10,12–14]. Les TNE de l'appendice sont très fréquentes, mais elles sont rarement malignes [1,6,15]. En Autriche [6], les taux d'incidence par localisation anatomique (/100 000 habitants) des

TNE de l'intestin étaient les suivants : 0,02 : duodénum, 0,3 : jéjunum iléon, 0,08 : appendice, 0,06 : côlon, 0,03 : rectum.

Âge, sexe et ethnies des patients

En France, l'âge moyen au diagnostic est plus bas que pour les autres cancers digestifs. Il se situe autour de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme [1]. Les séries hospitalières, comme toutes les études incluant principalement des patients de centres spécialisés, font état de patients moins âgés (10 à 15 ans de moins) [18,19], suggérant que les patients les plus âgés ne sont pas pris en charge dans les centres spécialisés. Les TNE digestives malignes sont rares avant l'âge de 40 ans dans les deux sexes, leur incidence augmente ensuite plus rapidement chez l'homme que chez la femme [1,6]. En comparaison, l'âge médian au diagnostic aux États-Unis ou en Angleterre/pays de Galles est de 63 ans [8,10].

Le sex-ratio est presque égal à 1 si on considère l'ensemble des tumeurs [6], mais il existe une légère prédominance masculine, si l'on ne considère que les tumeurs malignes selon la classification de 2004, avec un sex-ratio de 1,5 dans l'étude du registre bourguignon [1] et en Suisse [13].

En France, aucune donnée sur l'épidémiologie des TNE en fonction des ethnies n'est disponible. Cependant, lorsqu'on compare ces différentes populations, de grandes disparités existent à la fois dans l'incidence de ces tumeurs et dans leur distribution anatomique : l'incidence des TNE chez les Américains d'origine africaine est ainsi nettement supérieure à celle des Caucasiens. Concernant les localisations, les Afro-américains développent essentiellement des TNE rectales. Cette particularité se retrouve dans les populations africaines, mais aussi asiatiques et des îles du Pacifique [10,20]. À l'inverse, les TNE de l'intestin grêle sont plus fréquentes chez les Caucasiens [7].

Histologie, localisation

Peu différencierées

La majorité des TNE intestinales sont bien différencierées. Les carcinomes neuroendocrines peu différencierés de l'intestin (CEPD) représentent environ 11 % des CEPD en Angleterre/pays de Galles et en Autriche [6,8]. Dans l'étude anglaise, la localisation la plus fréquente des CEPD est l'œsophage (64 %), puis le côlon (15 %), le rectum (10 %), l'estomac (8 %) et l'intestin grêle (7 %) ; les CEPD de l'appendice sont extrêmement rares (< 1 %). Dans l'étude autrichienne, les TNE peu différencierées représentaient 80 % des tumeurs rectales, 28,6 % dans le côlon, 16,7 % dans l'appendice, 5,3 % des tumeurs malignes jéjuno-iléales, et il n'y en avait aucune dans le duodénum [8]. La base de données

EUROCARE regroupe les données utiles à l'analyse de l'incidence et de la survie de 80 registres de cancers répartis dans 22 pays européens. L'analyse de cette base montre également une variation significative dans la localisation des tumeurs primitives selon les régions [21]. Le nombre de cas de CEPD était plus élevé en Europe de l'Est (25 % de l'ensemble des TNE digestives malignes) et au Royaume-Uni (30 %) qu'en Europe de l'Ouest continentale (15 %). Les chiffres sont même très bas en Europe du Nord (3 %) [21]. Les tumeurs de l'intestin grêle varient par exemple de 19 % dans l'Europe de l'Est à 47 % dans l'Europe du Nord. La répartition des CEPD n'est donc pas homogène à l'échelle de l'Europe, suggérant que l'exposition aux facteurs de risque est différente d'un pays à un autre. Dans les séries hospitalières, on retrouve des chiffres beaucoup plus bas, suggérant que ces patients présentant des maladies agressives et rapidement évolutives sont rarement référés à des centres spécialisés.

Bien différencierées

Dans l'étude autrichienne [6], si l'on considère l'ensemble des TNE bien différencierées de l'intestin (bénignes et malignes), la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1), le duodénum (8,9 %), le diverticule de Meckel (0,5 %). Parmi les TNE bien différencierées malignes de l'intestin, la localisation la plus fréquente est la grêle, puis le côlon [1,8,22]. Il n'y a pas eu de changement significatif en France dans la location du primitif au cours du temps [1] sur une période de 30 ans. Par contre, si on prend en compte une période plus longue, aux États-Unis, et que l'on considère l'ensemble des localisations intestinales, on remarque une augmentation des TNE rectales dans les années 1980 en rapport avec le développement de l'endoscopie et du dépistage du cancer colorectal [9].

Stade au diagnostic

La majorité des TNE bien différencierées sont diagnostiquées à un stade avancé : en Bourgogne [1], 20 % avaient des métastases lymphatiques et 55 % des métastases à distance ; ces chiffres sont comparables aux autres études internationales (38,6 %) [6]. Les métastases sont, dans un ordre de fréquence décroissant, hépatiques (60 %), ganglionnaires (32 %), péritonéales (23 %), pulmonaires (4 %), osseuses (1 %) et cutanées (2 %) [1]. Les autres localisations (cérébrales, surréaliennes, cutanées) sont classiques mais rares. Pour les CEPD, les métastases synchrones sont plus fréquentes [10]. Cependant, depuis le changement de classification de 2010 [2], on assiste à une augmentation très importante des TNE localisées de bas grade [9].

Survie et pronostic

Les TNE bien différencierées ont une évolution lente : les taux de survie globale, en France et dans le monde, se situent autour de 50 et 40 % respectivement à cinq et dix ans tous stades confondus [1,8,9]. Elle est très différente de celle des CEPD, où la survie à cinq ans est inférieure à 5 % [8]. Il existe des différences significatives entre les différents pays européens. Dans l'étude EUROCARE, les taux de survie à cinq ans étaient de 60 % en Europe du Nord, de 54 % en Europe de l'Ouest continentale, de 42,5 % au Royaume-Uni et de 38 % en Europe de l'Est ($p < 0,001$) [21]. De nombreux autres facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés, pas tous encore parfaitement validés ou validés uniquement dans des séries hospitalières. Parmi les principaux, on retiendra des facteurs cliniques comme l'âge [1,10,23,24], le sexe masculin [1,10], le stade au diagnostic [8], la localisation du primitif [1,8,10] ; enfin, des facteurs histologiques tels que la différenciation [8,21] ou un grade histologique élevé [10,28]. D'autres facteurs ont été évoqués suite à des résultats d'analyse de sous-groupe d'essais randomisés contrôlés ou d'études de cohorte. Ils n'ont pas le même niveau de validation, mais sont souvent utilisés par les cliniciens. Parmi ces facteurs pronostiques, on retrouve des facteurs morphologiques comme le volume métastatique [24,29,30], la fixation au TEP-FDG combinée à l'absence de fixation à l'Octréoscan® [31], des facteurs biologiques comme le taux de chromogranine A [32], l'absence d'expression en immunohistochimie de SST2 [31]. Dans les TNE pancréatiques, une pente évolutive importante [25] a été montrée comme un facteur pronostique péjoratif.

La localisation du primitif est un facteur pronostique indépendant, avec par ordre croissant vers une meilleure survie : localisations duodénales, coliques, iléales, appendiculaires et rectales [1,8,10]. Dans une série de 150 cas de TNE bien différencierées de l'appendice, traitées à la Mayo Clinic sur une période de 50 ans, seulement deux décès ont été rattachés à une évolution métastatique de la maladie. Aucun cas d'évolution métastatique n'a été observé chez les patients présentant des tumeurs de moins de 2 cm dans cette série [16]. Dans une analyse récente des carcinoïdes de l'appendice à partir de la base de données SEER, le taux de survie globale à dix ans était de 100 % pour les patients sans atteinte ganglionnaire et de 90 % pour ceux ayant déjà une atteinte ganglionnaire, quelle que soit la taille de la tumeur primitive [17]. Les trois principaux facteurs de mauvais pronostic sont un caractère peu différencié de la tumeur, un grade élevé (indice de prolifération, indice mitotique) et un stade métastatique. En analyse multivariée, le degré de différenciation est le plus important [21]. Enfin, le stade de la maladie est le dernier facteur pronostique majeur. Cependant, une étude fondée sur les données du Registre national

hollandais a montré en analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, le sexe, la localisation du primitif, la période de diagnostic et le grade histologique, que l'existence d'une carcinose péritonéale n'était pas un facteur pronostique plus péjoratif que d'autres localisations métastatiques (HR = 2,3 ; IC 95 % : [1,7–3,3] ; $p < 0,001$) [32].

Conclusion

Les TNE de l'intestin sont un groupe homogène de cancers au sein des TNE. Il s'agit de la localisation dont l'incidence a le plus augmenté au cours des dernières décennies, mais il existe peu de données épidémiologiques prospectives disponibles afin d'évaluer la situation actuelle, en particulier à la lumière de la classification OMS 2010 [2]. Le pronostic de ces tumeurs varie de manière importante selon le niveau de différenciation cellulaire, le grade, le stade et la localisation du primitif. Il existe des variations significatives des taux de survie entre les différents pays européens, indépendamment des autres facteurs pronostiques.

Take home messages

- Les TNE sont rares et représentent environ 1 % des cancers digestifs ;
- en France, l'incidence des TNE digestives malignes est estimée dans le registre bourguignon à 1,1/100 000 chez l'homme et à 0,9/100 000 chez la femme ;
- les TNE constituaient le deuxième cancer digestif en termes de prévalence ;
- les TNE intestinales sont celles dont l'incidence a le plus augmenté au cours des dernières décennies ;
- les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont plus fréquents dans le rectum ;
- si l'on considère l'ensemble des TNE de l'intestin (bénignes et malignes), la localisation la plus fréquente est l'appendice (32,7 %), puis le grêle (24,4 %), le rectum (22,2 %), le côlon (11,1), le duodénum (8,9 %), le diverticule de Meckel (0,5 %) ;
- parmi les TNE bien différenciées malignes de l'intestin, la localisation la plus fréquente est le grêle, puis le côlon ;
- plus de la moitié des TNE sont diagnostiquées au stade métastatique (foie = 75 %) ;
- le degré de différenciation, le grade histologique et le stade sont les principaux facteurs du pronostic.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare les liens d'intérêts suivant : Réunions d'experts pour Novartis, AAA. Conférences pour Baxter, AMGEN, Novartis.

Références

1. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, et al (2004) Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 53:549–53
2. Rindi G, Klimstra D, Arnold R, et al (2010) Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds) WHO classification of tumours of the digestive system. IARC, Lyon, pp 13–14
3. Klöppel G, Couvelard A, Hruban R, et al (2017) WHO classification of neoplasms of the neuroendocrine pancreas. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (eds) WHO/IARC Classification of tumours, 4th Edition, IARC Press, Lyon, pp 210–39
4. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al (2004) Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 80:394–424
5. Levi F, Te VC, Randimbison L, et al (2000) Epidemiology of carcinoid neoplasms in Vaud, Switzerland, 1974–1997. *Br J Cancer* 83:952–5
6. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, et al (2010) Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 17:909–18
7. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al (2008) Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 113:2655–64
8. Lepage C, Rachet B, Coleman MP (2007) Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology* 132:899–904
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al (2017) Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–42
10. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al (2008) One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–72
11. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, et al (2017) Trends in incidence of neuroendocrine neoplasms in Norway: a report of 16,075 cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology* 104:1–10
12. Parkin M, Whelan S, Ferlay J, et al (2002) Cancer incidence in five continents. In: publication IS ed., vol. VIII, Lyon
13. Levi F, Randimbison L, Franceschi S, et al (1993) Descriptive epidemiology of malignant carcinoids in the Swiss Canton of Vaud. *Int J Cancer* 53:1036–7
14. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, et al (1997) Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 79:1086–93
15. Moertel CG (1987) Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 5:1502–22
16. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934–59
17. Corleto VD, Panzuto F, Falconi M, et al (2001) Digestive neuroendocrine tumours: diagnosis and treatment in Italy. A survey by the Oncology Study Section of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Dig Liver Dis* 33:217–21
18. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D (2009) Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 89:217–22

19. Shebani KO, Souba WW, Finkelstein DM, et al (1999) Prognosis and survival in patients with gastrointestinal tract carcinoid tumors. *Ann Surg* 229:815–21; discussion 822–813
20. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al (2010) Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45:234–43
21. Lepage C, Ciccolallo L, De Angelis R, et al (2010) European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer* 126:2928–34
22. Scoazec J, Couvelard A, Monges G, et al (2017) Tumeurs neuroendocrines digestives de grade 3 bien différenciées : mythe ou réalité ? Groupe d'études PRONET. *Neuroendocrinology* 105:67–76
23. Durante C, Boukheris H, Dromain C, et al (2009) Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 16:585–97
24. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, et al (2011) Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol* 29:2372–77
25. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al (2008) Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 113:256–65
26. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al (2009) 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: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656–63
27. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, et al (2011) Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 18:51–9
28. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al (2009) Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 50:858–64
29. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al (2011) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378:2005–12
30. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al (2008) Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 19:903–8
31. Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, et al (2008) Indium-111-pentetetotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: new prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 26:963–70
32. Madani A, Thomassen I, van Gestel Y, et al (2017) Peritoneal metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: incidence, risk factors and prognosis. *Ann Surg Oncol* 24:2199–205
33. Cottet V, Lepage C, Jooste V, et al (2011) Trends in Colorectal Cancer Incidence : A Period and Birth-Cohort Analysis in a Well-Defined French Population. *BMC Cancer* 11:282