

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N° 23

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le 13 octobre 2016

par

RISS Hélène

Née le 26 janvier 1992 à MULHOUSE

TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA CAVITE BUCCALE :  
MISE AU POINT

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Docteur HUCK Olivier

Docteur BORNERT Fabien

Docteur RIEMENSCHNEIDER-CHILLES Sylvia



**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE DE STRASBOURG**

Doyen : Professeur C. TADDEI

Doyens honoraires : Professeur R. FRANK  
Professeur M. LEIZE  
Professeur Y. HAIKEL

Professeurs émérites : Professeur M. LEIZE  
Professeur A. FEKI  
Professeur H. TENENBAUM

Responsable des Services Administratifs : Mme F. DITZ-MOUGEL

**Professeurs des Universités**

W. BACON	Orthopédie Dento-Faciale
V. BALL	Ingénierie Chimique, Energétique - Génie des Procédés
A. BLOCH-ZUPAN	Sciences Biologiques
F. CLAUSS	Odontologie Pédiatrique
J-L. DAVIDEAU	Parodontologie
Y. HAÏKEL	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M-C. MANIERE	Odontologie Pédiatrique
F. MEYER	Sciences Biologiques
M. MINOUX	Odontologie Conservatrice - Endodontie
A-M. MUSSET	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
C. TADDEI	Prothèses
B. WALTER	Prothèses

**Maîtres de Conférences**

S. BAHİ-GROSS	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
L. BIGEARD	Prévention - Epidémiologie - Economie de la Santé - Odontologie Légale
Y. BOLENDER	Orthopédie Dento-Faciale
F. BORNERT	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
A. BOUKARI	Chirurgie Buccale - Pathologie et Thérapeutique - Anesthésiologie et Réanimation
O. ETIENNE	Prothèses
F. FIORETTI	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. FREYMANN	Odontologie Conservatrice - Endodontie
C-I. GROS	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
O. HUCK	Parodontologie
R. JOERGER	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
S. JUNG	Sciences Biologiques
N. LADHARI	Sciences Anatomiques et Physiologiques, Occlusodontiques - Biomatériaux - Biophysique - Radiologie
F. OBRY	Odontologie Pédiatrique
R. SERFATY	Odontologie Conservatrice - Endodontie
M. SOELL	Parodontologie
E. WALTMANN	Prothèses

**Equipes de Recherche**

N. JESSEL	INSERM / Directeur de Recherche
Ph. LAVALLE	INSERM / Directeur de Recherche
H. LESOT	CNRS / Directeur de Recherche
M-H. METZ-BOUTIGUE	INSERM / Directeur de Recherche
P. SCHAAF	UdS / Professeur des Universités / Directeur d'Unité
B. SENGER	INSERM / Directeur de Recherche

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Florent MEYER,

Merci de nous faire l'honneur de présider ce Jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Olivier HUCK,

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce Jury. Merci également pour votre bonne humeur lors des vacances du lundi matin au service de parodontologie.

A Monsieur le Docteur Fabien BORNERT,

Merci de faire partie de ce Jury de thèse et de m'avoir confié ce sujet. Merci pour votre disponibilité sans pareille, pour votre humour et votre joie de vivre lors des enseignements théoriques et au sein du service de médecine et chirurgie buccales.

A Madame le Docteur Sylvia RIEMENSCHNEIDER-CHILLES,

Merci de m'avoir fait confiance en acceptant de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre aide et vos précieux encouragements durant toute cette période. Enfin, merci pour vos conseils et votre encadrement au service de médecine et chirurgie buccales.

A mes parents Martine et Maurice, à mon frère Arnaud et à Rachel, merci de m'avoir toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, merci pour votre amour et votre soutien, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

A Damien, merci pour tout ce que tu m'apportes depuis presque 3 ans, merci de me supporter jour après jour et de me soutenir quoi qu'il arrive. Je t'aime.

A Michèle et Daniel, mes beaux-parents, merci d'être aussi présents malgré la distance.

A mes amis :

Marie, David et Stéphane, la « dream team », merci pour toutes ces soirées, ces barbecues et tous ces moments de rigolades. Que cette amitié dure encore longtemps.

Maud, Aline, Cindy, Anaïs, et Claire, merci pour tous les moments passés ensemble pendant ces cinq années. Merci pour toutes ces soirées d'anniversaire et tous ces fous rires. Que cela continue malgré la distance.

Nono, Alex et Claire, merci d'être là dans ma nouvelle vie bas-rhinoise.

Au Docteur Talia Weindling-Guivante et à Laura, merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet et d'avoir égayé mes mercredis pendant un peu plus de 8 mois.

Au Docteur Catherine Busch et à Stéphanie, merci de m'avoir donné une chance et de me permettre de travailler dans un cadre aussi agréable. Merci de votre confiance.

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2016

N° 23

**THESE**

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire  
le 13 octobre 2016

par

RISS Hélène

Née le 26 janvier 1992 à MULHOUSE

TUMEURS NEUROENDOCRINES DE LA CAVITE BUCCALE :  
MISE AU POINT

Président : Professeur MEYER Florent

Assesseurs : Docteur HUCK Olivier

Docteur BORNERT Fabien

Docteur RIEMENSCHNEIDER-CHILLES Sylvia

# Table des matières

1	Présentation du système neuroendocrine au sein de l'organisme .....	6
1.1	Description du système neuroendocrine .....	6
1.1.1	Historique.....	6
1.1.2	Système de cellules neuroendocrines .....	7
1.1.3	Histologie des cellules neuroendocrines.....	7
1.1.4	Mode d'action des cellules neuroendocrines .....	8
1.2	Les Tumeurs neuroendocrines .....	11
1.2.1	Généralités.....	11
1.2.2	Classifications.....	13
1.2.3	Diagnostic et traitement des tumeurs neuroendocrines .....	16
2	Deux tumeurs neuroendocrines bien décrites dans la littérature .....	22
2.1	Les tumeurs neuroendocrines cutanées : carcinome à cellules de Merkel..	22
2.1.1	Epidémiologie .....	22
2.1.2	Facteurs étiologiques.....	23
2.1.3	Diagnostic .....	25
2.1.4	Traitement et pronostic .....	27
2.2	Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires.....	31
2.2.1	Carcinome à petites cellules .....	31
2.2.2	Carcinome neuroendocrine à grandes cellules .....	35
2.2.3	Tumeurs carcinoïdes .....	39
3	Le réseau TENpath : réseau français des TNE (76) .....	44
3.1	Objectifs et champ d'action .....	44
3.2	Organisation du réseau .....	45
3.2.1	Organisation nationale et régionale .....	45
3.2.2	Les experts du réseau TENpath .....	45

3.2.3	Les échanges entre centres et entre réseaux .....	46
3.3	Fonctionnement du réseau TENpath.....	46
3.3.1	Comment soumettre un cas .....	46
3.3.2	Les 3 types de cas rencontrés .....	47
3.4	Résultats .....	47
3.4.1	Réalité et données épidémiologiques .....	47
3.4.2	Discordances décelées par le réseau .....	48
4	Les TNE au niveau de la tête et du cou et au niveau buccal .....	49
4.1	Revue de littérature .....	49
4.1.1	Différents types de tumeurs neuroendocrine au niveau tête et cou .....	50
4.1.2	Epidémiologie .....	54
4.1.3	Diagnostic .....	55
4.1.4	Traitement et pronostic .....	56
4.2	Présentation d'un cas clinique .....	58
4.2.1	Motif de consultation .....	58
4.2.2	Examen clinique.....	58
4.2.3	Examen radiographique .....	59
4.2.4	Prise en charge.....	61
4.2.5	Anatomopathologie .....	62
4.2.6	Examens complémentaires.....	65
4.2.7	Evolution .....	66
4.2.8	Discussion : lésion primitive ou secondaire .....	67
4.2.9	Conclusion .....	69

## Liste des figures

Figure 1 :	Schéma du mode d'action endocrine .....	9
Figure 2 :	Schéma du mode d'action neuroendocrine .....	9
Figure 3 :	Schéma du mode d'action paracrine .....	10
Figure 4 :	Schéma du mode d'action autocrine .....	10
Figure 5 :	Vue endobuccale de la lésion entourant la dent 27 .....	59
Figure 6 :	Panoramique dentaire initial .....	60
Figure 7 :	Cone-beam initial.....	60
Figure 8 :	Vues de la pièce et du site opératoires.....	61
Figure 9 :	Vue en microscopie optique (grossissement x10) .....	62
Figure 10 :	Vue en microscopie optique (grossissement x40) .....	63
Figure 11 :	Vue microscopique (grossissement x10).....	64
Figure 12 :	Vue microscopique (grossissement x10).....	64
Figure 13 :	Tomographie par émission de positons .....	65
Figure 14 :	Photographie endobuccale à 9 mois post-biopsie .....	66
Figure 15 :	Photographies à 9 mois post-biopsie.....	67

## Introduction

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe hétérogène de tumeurs, issues des cellules du système neuroendocrine diffus, peu rencontré dans la pratique clinique et notamment au niveau buccal.

Elles diffèrent par leur localisation, ou encore par leur comportement biologique, mais partagent tout de même des caractéristiques communes morphologiques, immunohistochimiques et structurales.

Malgré le fait qu'elles soient bien décrites dans certaines localisations, notamment pulmonaire, et qu'elles aient été découvertes il y a plus d'un siècle, les tumeurs neuroendocrines restent une entité très mal comprise. Ainsi, en raison du manque de connaissances sur ce type de tumeurs ainsi que de leur comportement clinique non spécifique, la maladie atteint souvent un stade avancé lorsque le diagnostic est établi, et la guérison n'est alors plus possible.

L'objectif de cette thèse est d'apporter un éclairage sur le diagnostic, le comportement clinique ainsi que sur la prise en charge de ce type de tumeurs en ciblant les formes retrouvées au niveau buccal.

Il s'agira alors dans un premier temps de présenter de manière globale le système de cellules neuroendocrines au sein de l'organisme. Puis, dans un deuxième temps nous étudierons deux tumeurs neuroendocrines bien décrites dans la littérature, à savoir les tumeurs neuroendocrines cutanées et les tumeurs neuroendocrines pulmonaires. Le réseau TENpath, réseau national d'expertise anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines, sera présenté dans une troisième partie. Enfin, la quatrième et dernière partie se focalisera sur la revue de littérature des localisations cervico-céphaliques et buccales, et sera illustrée par un cas clinique pris en charge au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et présentant une localisation gingivale.

# **1 Présentation du système neuroendocrine au sein de l'organisme**

## **1.1 Description du système neuroendocrine**

### **1.1.1 Historique**

Le concept de cellules neuroendocrines a vu le jour en 1870. En effet, Heidenhain décrit une population de cellules chromaffines (colorées par des sels de chrome) dans l'intestin grêle, suggérant que le tube digestif puisse avoir une fonction endocrine (1–3).

En 1914, Masson montre que certaines de ces cellules sont argentaffines (colorées par des sels d'argent), et Hamperl décrit une autre population de cellules qui sont argyrophiles (1–3).

Ainsi, la mise en évidence de ces deux types de cellules dans d'autres organes tels que la thyroïde, le thymus et le système respiratoire, a permis à Feyrter de décrire un « système de cellules claires », ou système endocrinien diffus (1–3).

Puis à la fin des années 60, Pearse a introduit le concept de système APUD (pour Amine Precursor Uptake Decarboxylation). Ce fut un progrès colossal car ce concept permettait de classer ces tumeurs selon des critères biochimiques. En effet, il a montré que les cellules claires décrites précédemment par Feyrter pouvaient capter les précurseurs d'amines biogènes dans le sang et les décarboxyler, ce qui aboutit à la production de la forme active des amines et à des peptides. Par exemple, la décarboxylation du 5-hydroxytryptophane conduit à la formation de la 5-hydroxytryptamine c'est-à-dire de la sérotonine (1–5).

Le système APUD inclut les cellules de plusieurs organes : l'hypophyse, la médullo-surrénale, les ganglions sympathiques, les cellules C de la thyroïde, le pancréas endocrine, et les cellules neuroendocrines du tube digestif, de la trachée et des bronches. Les tumeurs issues du système APUD ont alors été qualifiées d'APUDOME. Aujourd'hui ce terme a été abandonné en faveur du terme « neuroendocrine » (4).

### 1.1.2 Système de cellules neuroendocrines

Le système neuroendocrine est issu de deux concepts : le système nerveux et le système endocrinien. Ces deux systèmes ont pu être liés par plusieurs observations : certains neurones ont des propriétés sécrétoires alors que certaines cellules épithéliales ont des caractéristiques semblables à celles des cellules du système nerveux central.

Il existe donc des cellules ayant à la fois des caractéristiques du système nerveux et du système endocrinien, ce qui a servi de base au système neuroendocrine (4).

Le terme « neuroendocrine » décrit actuellement des cellules qui ont des propriétés sécrétoires communes : elles expriment des marqueurs neuroendocrines généraux et des produits de sécrétion spécifique. Ce terme ne se base donc ni sur la localisation des cellules, ni sur leur origine embryologique (1–3).

Les cellules neuroendocrines se présentent sous différentes formes : sous forme d'organe ou de partie d'organe (l'hypothalamus, l'antéhypophyse, la médullosurrénale, la parathyroïde), sous forme d'amas cellulaires (le pancréas endocrine), ou encore sous forme de cellules distribuées de manière diffuse (la thyroïde, le tube digestif, les poumons, le thymus et l'appareil urogénital) (1–4,6).

### 1.1.3 Histologie des cellules neuroendocrines

Les cellules neuroendocrines présentent un noyau uniforme avec un cytoplasme abondant, granulaire ou clair. Elles sont présentes en tant que groupe ou dispersées parmi d'autres cellules et sont alors difficiles à reconnaître à la coloration à l'hématoxyline-éosine. L'immunomarquage permet alors leur identification. Au niveau ultrastructural, elles présentent des granules de sécrétion de diamètre supérieur à 80nm, et contiennent aussi de petites vésicules claires d'un diamètre compris entre 40 et 80 nm, qui correspondent aux vésicules synaptiques des neurones. En fonction de la localisation des cellules neuroendocrines dans l'organisme, les granules de sécrétion et les vésicules contiennent des hormones (par exemple la calcitonine dans les cellules de la thyroïde), des amines (par exemple des amines vasopressives dans la médullosurrénale), des peptides (par exemple le CGRP calcitonine gene-related

peptide dans la thyroïde) ou des neurotransmetteurs (par exemple la sérotonine dans le tube digestif) (3,6).

#### 1.1.4 Mode d'action des cellules neuroendocrines

Les cellules neuroendocrines libèrent donc des produits de sécrétion grâce à des granules et des vésicules présentes dans la cellule, selon un mode constitutif ou régulé. Le mode constitutif étant la voie « par défaut » et le mode régulé permettant de sécréter des substances « sur commande ». Ce dernier étant en cause dans la plupart des sécrétions hormonales normales (3).

Les cellules neuroendocrines ont plusieurs modes d'action : le mode endocrine, neuroendocrine, paracrine et autocrine.

Dans le mode endocrine, c'est la circulation sanguine systémique qui permet d'acheminer les peptides jusqu'à l'organe cible (figure 1).

Dans le mode neuroendocrine, les neurones libèrent des peptides qui cheminent via un système circulatoire local pour agir sur d'autres tissus endocrines (figure 2).

Dans le mode paracrine, les peptides produits par des cellules neuroendocrines agissent localement sur des cellules voisines en diffusant dans les espaces extracellulaires (figure 3).

Enfin, dans le mode autocrine les peptides agissent sur la cellule même qui les a produits (cela concerne surtout les cellules neuroendocrines néoplasiques) (figure 4) (3).

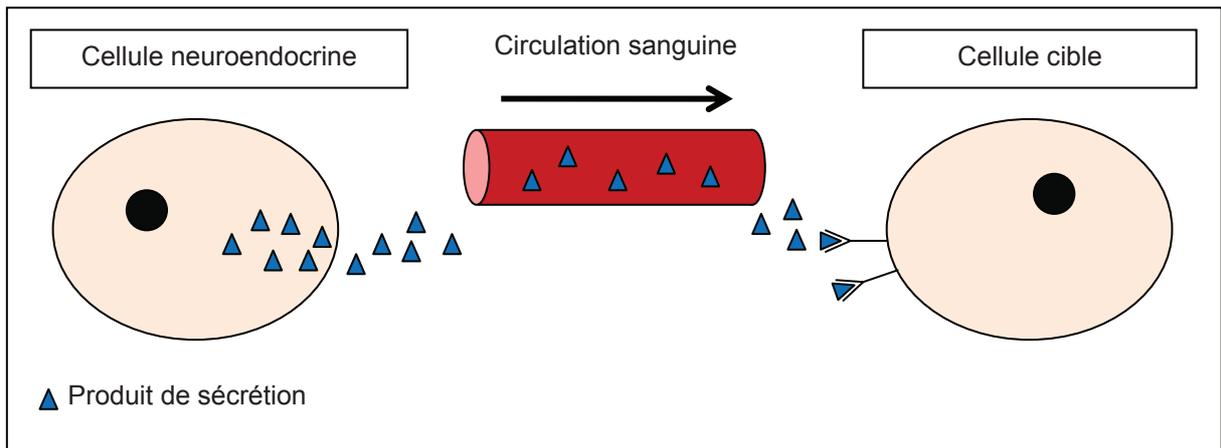


Figure 1 : Schéma du mode d'action endocrine

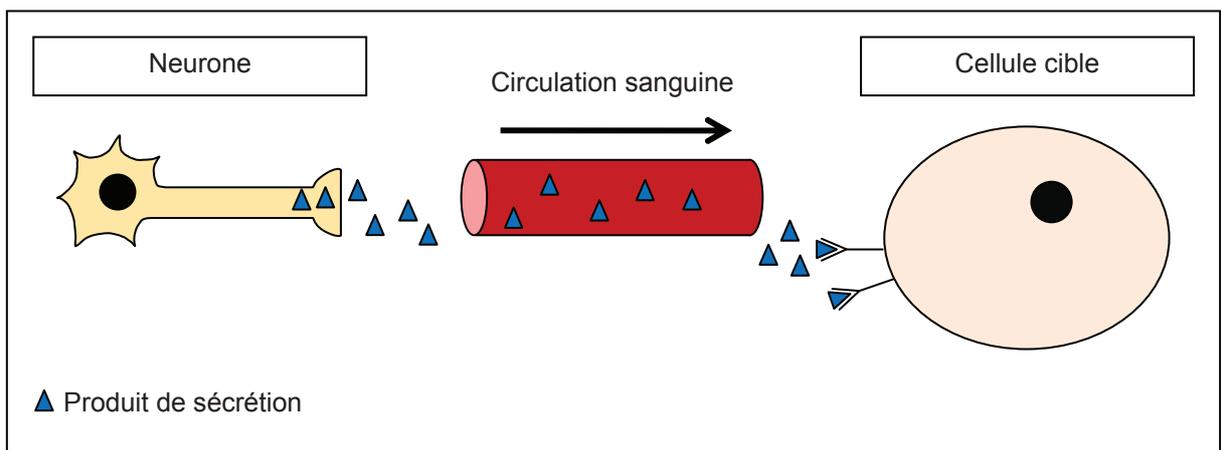


Figure 2 : Schéma du mode d'action neuroendocrine

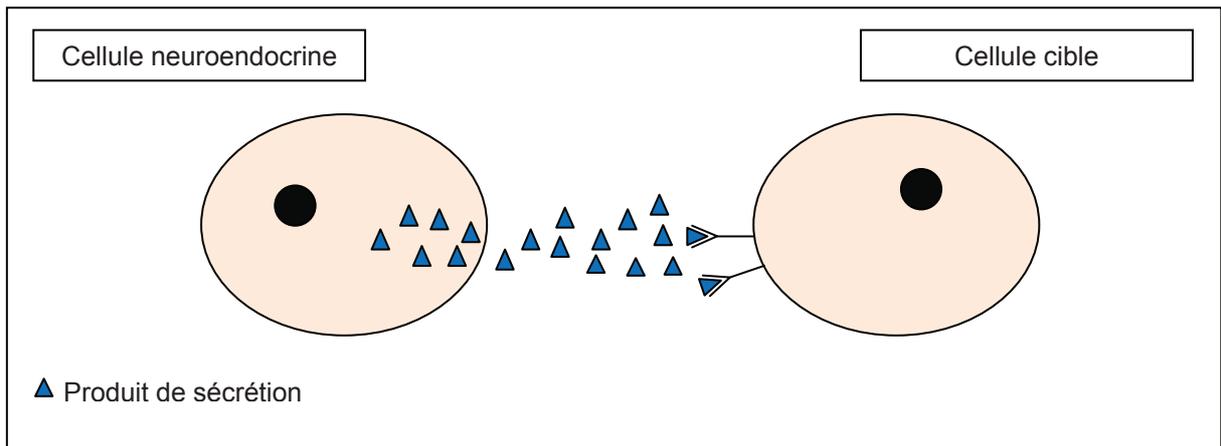


Figure 3 : Schéma du mode d'action paracrine

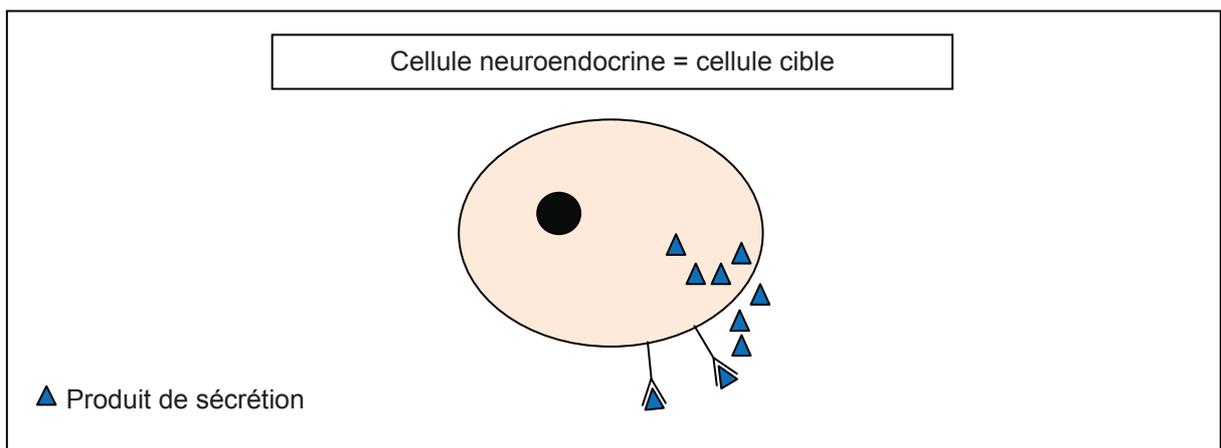


Figure 4 : Schéma du mode d'action autocrine

## 1.2 Les Tumeurs neuroendocrines

### 1.2.1 Généralités

#### 1.2.1.1 Définition

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe hétérogène de tumeurs issues des cellules du système neuroendocrine diffus (7,8).

Elles diffèrent par leur localisation, leur origine embryologique, leur degré de différenciation, leur comportement biologique, leur activité fonctionnelle et leur taille, mais partagent tout de même des caractéristiques morphologiques, immuno-histochimiques et structurales communes (4,9,10).

En effet, les cellules des tumeurs neuroendocrines sont caractérisées par l'expression de marqueurs neuroendocrines généraux et de produits de sécrétion spécifiques (1).

#### 1.2.1.2 Localisation

Ce sont des tumeurs rares mais elles peuvent être rencontrées dans la plupart des localisations, y compris celles où des cellules neuroendocrines normales n'ont pas été mises en évidence (1–3,11). Elles sont le plus souvent trouvées dans le tube digestif mais peuvent aussi apparaître dans d'autres zones de l'organisme telles que le pancréas, les poumons, ovaires, la thyroïde etc. (11).

#### 1.2.1.3 Diagnostic

Bien qu'elles aient été découvertes il y a plus d'un siècle, les tumeurs neuroendocrines restent une pathologie très mal comprise (11).

Les comportements cliniques des tumeurs neuroendocrines sont multiples. En effet, certaines tumeurs sont associées à un syndrome de sécrétion hormonales (le plus souvent la sérotonine), et entraînent donc des symptômes systémiques non spécifiques tel qu'un syndrome cholinergique associant diarrhée, bronchospasme, bouffées de chaleur etc. (1,11). Cependant, beaucoup de tumeurs neuroendocrines

sont cliniquement silencieuses (1). Le comportement clinique silencieux ainsi que le manque de connaissances sur ce type de tumeurs sont souvent à l'origine d'un diagnostic tardif, ce qui compromet alors les chances de guérison (11).

#### 1.2.1.4 Epidémiologie

Des études épidémiologiques sur les tumeurs neuroendocrines ont reporté une augmentation de leur incidence au cours des dernières décennies.

En effet, une étude rétrospective portant sur des patients atteints de tumeur neuroendocrine a été menée dans la province de l'Ontario au Canada. Hallet *et al.* (11) ont conclu à une augmentation de l'incidence de ces tumeurs. Celle-ci est passée de 2,48 cas pour 100 000 par an à 5,86 cas pour 100 000 par an entre 1994 et 2009, soit une augmentation de 2,36 fois de l'incidence des tumeurs neuroendocrines en 15 ans.

Parallèlement, Hauso *et al.* (12) ont également décrit une augmentation de l'incidence suite à une étude portant sur des cas de tumeur neuroendocrine aux Etats-Unis et en Norvège entre 1993 et 2004. L'incidence de ces tumeurs est passée de 2,35 pour 100 000 pendant la période 1993-1997 à 4,06 pour 100 000 pendant la période 2000-2004 en Norvège, de 4,22 à 5,79 pour 100 000 dans la population blanche des Etats-Unis, et de 5,48 à 7,67 pour 100 000 dans la population noire des Etats unis entre les années 1993-1997 et 2000-2004. Cela représente une augmentation de l'incidence des tumeurs neuroendocrines de 1,72, de 1,37 et de 1,40 fois dans la population norvégienne, blanche américaine et noire américaine, respectivement.

Il reste encore à déterminer si l'augmentation de l'incidence des tumeurs neuroendocrines est due à l'amélioration des connaissances parmi les médecins et à l'amélioration des techniques de diagnostique, ou bien s'il s'agit d'une réelle augmentation de l'incidence de ces tumeurs. Les raisons de cette augmentation restent incertaines (11,12). Cependant, l'amélioration de l'imagerie diagnostique, notamment en tomодensitométrie, ainsi que l'endoscopie gastro-intestinale ont permis d'identifier des lésions plus petites et asymptomatiques, ce qui permettrait d'expliquer l'augmentation de l'incidence (11). De plus, l'utilisation de marqueurs neuroendocrines plus sensibles et plus spécifiques depuis quelques années a permis

de diagnostiquer des tumeurs peu différenciées, pour lesquelles une différenciation neuroendocrine n'aurait pas été mise en évidence auparavant (12).

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence globale des tumeurs neuroendocrines, on note une diminution de la proportion des cas diagnostiqués au stade métastatique. Ainsi, l'augmentation de l'incidence globale s'accompagne d'une stabilité de l'incidence des tumeurs neuroendocrine avancées, ce qui suggère également que cette augmentation est due à une meilleure détection de ces tumeurs (12).

D'autre part, dans l'étude de Hauso *et al.* (12) on constate que l'incidence des tumeurs neuroendocrines est plus élevée au sein de la population afro-américaine que pour les autres populations étudiées. En effet, les différences ethniques ont une influence dans l'apparition de cancers, et également dans le cas des tumeurs neuroendocrines, mais les facteurs génétiques impliqués ne sont pas bien connus (12).

## 1.2.2 Classifications

Il existe plusieurs classifications des tumeurs neuroendocrines (10). En effet, les tumeurs neuroendocrines représentent un groupe hétérogène de tumeurs avec des différences au niveau de leur morphologie, de leur localisation ou encore de leur comportement clinique. Il y a donc une confusion dans la littérature concernant leur classification (13,14).

### 1.2.2.1 Classifications de l'OMS

#### - Au niveau pulmonaire :

Selon la classification de l'OMS de 2004 (15), les tumeurs neuroendocrines pulmonaires sont divisées en 4 catégories : les carcinoïdes typiques, carcinoïdes atypiques, carcinomes à petites cellules et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. Cette classification est basée sur le nombre de mitoses ainsi que sur la présence et l'étendue des foyers de nécrose (16). Ainsi, le carcinoïde typique compte moins de 2 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et pas de nécrose, le carcinoïde atypique présente 2 à 10 mitoses pour 10 champs et/ou des foyers de

nécrose ponctuels, et les carcinomes neuroendocrines à petites cellules et à grandes cellules présentent plus de 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et de vastes foyers de nécrose (17). Cette classification offre des avantages représentés par sa simplicité et son utilisation répandue, cependant les limites entre les catégories peuvent être imprécises, notamment entre carcinoïde typique et atypique, et entre carcinome neuroendocrine à petites cellules et à grandes cellules (17).

- Au niveau tête et cou :

Au niveau tête et cou, différentes classifications ont été utilisées pour classer les tumeurs neuroendocrines, toutes basées sur le nombre de mitose et la présence ou non de foyers de nécrose, proposant différents termes tels que carcinoïde typique/carcinoïde atypique/carcinome à petites cellules, carcinome neuroendocrine de grade 1/2/3, ou encore carcinome neuroendocrine bien/moyennement/peu différencié (16). Dans la classification 2004 de l'OMS (18), les tumeurs neuroendocrines de la tête et du cou sont classés en 3 catégories : carcinoïde typique, carcinoïde atypique et carcinome à petites cellules. Cette classification ne considère pas le carcinome neuroendocrine à grandes cellules comme une catégorie à part (10,13,19).

### 1.2.2.2 Autres classifications

- Travis et al. (1991) pulmonaire :

La classification morphologique des tumeurs neuroendocrines pulmonaires proposée par Travis *et al.* (20) en 1991 peut être utilisée pour toutes les tumeurs neuroendocrines, même si au niveau extrapulmonaire elle est insuffisante pour déterminer le potentiel évolutif des tumeurs neuroendocrines.

Elle est basée sur plusieurs critères : l'examen au microscope optique (nombre de mitoses, présence ou non de foyers de nécrose, caractéristiques histologiques des cellules), l'examen au microscope électronique (caractéristiques ultrastructurales des cellules), et sur l'immunohistochimie (réaction aux différents marqueurs neuroendocrines).

Elle repose sur 4 catégories : le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique (ces deux catégories étant des tumeurs de bas grade de malignité), le carcinome

neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome neuroendocrine à petites cellules (tous deux de haut grade de malignité) (2).

Cette classification est limitée lorsqu'on veut définir le pronostic des tumeurs neuroendocrines. D'autres informations telles que la taille de la tumeur, la sécrétion prédominante, la présence d'invasion vasculaire et le stade de la tumeur doivent être utilisées pour déterminer le potentiel évolutif de la tumeur (2,3). On distingue alors 3 catégories en fonction du pronostic : les TNE de pronostic favorable (tumeur bien différenciée de moins de 2cm et sans invasion vasculaire), les TNE de pronostic intermédiaire (tumeur bien différenciée de plus de 2cm et/ou avec invasion vasculaire et/ou métastases ganglionnaires), et les TNE de haut grade de malignité (tumeur ayant la morphologie d'un carcinome neuroendocrine) (2,3).

- Mills (2002) tête et cou :

La classification des TNE de la tête et du cou proposée par Mills (21) en 2002, et basée sur les caractéristiques au microscope optique, remplace les termes carcinoïde typique, atypique, et carcinome neuroendocrine à petites cellules par les termes carcinome neuroendocrine bien, moyennement et peu différencié, respectivement. La dernière catégorie étant elle même divisée en carcinome à petites cellules et carcinome à grandes cellules.

- Moran *et al.* (2009) pulmonaire :

Etant donné les difficultés à distinguer les carcinomes neuroendocrines à petites cellules et à grandes cellules, Moran *et al.* (22) ont proposé en 2009 un schéma simplifié pour classer les tumeurs neuroendocrines pulmonaire, en fonction du nombre de mitoses et de la présence de nécrose. Cette classification se fait en 3 catégories : les carcinomes neuroendocrines de grade I (moins de 3 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et sans nécrose, correspondant aux carcinoïdes typiques), les carcinomes neuroendocrines de grade II (3 à 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et des foyers de nécrose ponctuels, correspondant aux carcinoïdes atypiques), et les carcinomes neuroendocrines de grade III (plus de 10 mitoses pour 10 champs à fort grossissement et une nécrose extensive, correspondant aux carcinomes neuroendocrines à petites cellules et à grandes cellules).

- Rindi et al. (2014) :

Plus récemment, *Rindi et al.*(23) ont proposé une autre classification des tumeurs neuroendocrines pulmonaires en fonction du nombre de mitoses pour 10 champs à fort grossissement (0-2, >2-47, >47), de la nécrose (absence, <10%, >10%), et de l'immunomarquage par Ki67 (0-<4%, 4-25%, >25%). Selon ces paramètres, les TNE sont classés dans les 3 catégories suivantes : grade 1, 2 ou 3 si au moins deux des trois paramètres sont respectivement au grade 1, 2 ou 3.

Cependant, la classification des tumeurs neuroendocrines de l'OMS reste la norme contre laquelle toutes les propositions doivent être testées (17).

### 1.2.3 Diagnostic et traitement des tumeurs neuroendocrines

#### 1.2.3.1 Diagnostic

Le diagnostic de tumeur neuroendocrine est réalisé grâce à étude anatomopathologique poussée de la lésion. Il se base sur différents examens, représentés essentiellement par la microscopie optique, la microscopie électronique et l'immunohistochimie (4,10).

Cette dernière joue ainsi un rôle essentiel dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines grâce à la mise en évidence de marqueurs neuroendocrines (4,8).

##### 1.2.3.1.1 Microscopie

Il s'agit de la méthode de référence pour caractériser les cellules neuroendocrines. Elle permet d'observer la présence de granules de sécrétion et de petites vésicules claires, et donc de mettre en évidence les cellules et les tumeurs neuroendocrines (1–3). Cette technique permet également d'observer différents éléments au sein des cellules tels que leur taille, leur forme, ainsi que la présence ou non de mitoses et de foyers de nécrose, ce qui va permettre de faire le diagnostic différentiel entre les différents types de tumeurs neuroendocrines (24).

On distingue alors 4 types de tumeurs neuroendocrines : le carcinoïde typique, le carcinoïde atypique, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules.

Le carcinoïde typique présente des cellules de taille modérée, monomorphes, avec un rapport nucléo-cytoplasmique peu élevé, une chromatine finement granuleuse dans le noyau, de rares mitoses (moins de 2 mitoses pour 2mm<sup>2</sup>), et pas de nécrose. Le carcinoïde atypique possède des caractéristiques cellulaires proches de celles du carcinoïde typique, cependant le polymorphisme cellulaire est plus marqué. Le nombre de mitoses est compris entre 2 et 10 pour 2mm<sup>2</sup> et on peut observer de petits foyers de nécrose.

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules possède des cellules de grande taille, avec un rapport nucléo-cytoplasmique bas, une chromatine grossièrement granuleuse dans le noyau, et des nucléoles toujours présents. Le nombre de mitoses est élevé (plus de 10 mitoses pour 2mm<sup>2</sup>), et on observe de larges foyers de nécrose.

Enfin, le carcinome à petites cellules présente des cellules rondes de petite taille, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. On trouve une chromatine grossièrement granuleuse dans le noyau, et les nucléoles sont absents ou à peu visibles. Le nombre de mitoses est élevé (supérieur à 10 pour 2mm<sup>2</sup>) et la nécrose est constante (1–3)

#### 1.2.3.1.2 Immunohistochimie

L'immunohistochimie est essentielle pour mettre en évidence les cellules ou les tumeurs neuroendocrines (8).

Elle est basée sur l'utilisation d'anticorps pour détecter la présence de 2 types de marqueurs neuroendocrines : des marqueurs neuroendocrines généraux (permettant d'affirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine) et les marqueurs neuroendocrines spécifiques (permettant de caractériser les produits de sécrétion) (1–3).

Les tumeurs neuroendocrine présentent alors une immunoréactivité pour un ou plusieurs marqueurs neuroendocrines parmi lesquels on retrouve la chromogranine A, la synaptophysine, ou encore l'énolase neurospécifique (NSE) (8,25–27).

#### 1.2.3.1.2.1 Les marqueurs neuroendocrines généraux

Ils peuvent être regroupés en 3 grandes catégories de spécificité variable : (1–3)

- Les marqueurs cytosoliques
- Les marqueurs associés aux petites vésicules sécrétoires
- Les marqueurs associés aux granules de sécrétion

##### - Marqueurs cytosoliques :

Il s'agit essentiellement de l'énolase neurospécifique (NSE), qui est le plus connu des marqueurs cytosoliques (6). Le plus gros avantage de ce marqueur est que la positivité de la cellule n'est pas liée à son contenu en granules sécrétoires. Son principal inconvénient est son manque de spécificité. En effet, il est reconnu dans un bon nombre de cellules et de tumeurs non-neuroendocrines (1–3,6).

La seule positivité à l'énolase neurospécifique ne suffit donc pas à confirmer le caractère neuroendocrine de la tumeur (26).

Les autres marqueurs cytosoliques ne sont pas utilisés en pratique courante : on peut citer la PGP 9.5, une protéase cytoplasmique qui est également peu spécifique des tumeurs neuroendocrines (2,3).

##### - Marqueurs associés aux petites vésicules :

Il s'agit de la synaptophysine, une glycoprotéine membranaire qui apparaît dans les vésicules présynaptiques des neurones et dans les petites vésicules des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Elle est exprimée indépendamment des autres marqueurs neuroendocrines. De la même façon que l'énolase neurospécifique, l'expression de la synaptophysine ne dépend pas non plus du contenu de la cellule en granules de sécrétion (1–3,6).

##### - Marqueurs associés aux granules de sécrétion :

Les chromogranines sont des protéines solubles situées dans la matrice des granules de sécrétion de la majorité des cellules neuroendocrines. Les anticorps anti-chromogranines sont des marqueurs très spécifiques des tumeurs neuroendocrines, cependant le marquage dépend du type de cellule et du contenu en granules de sécrétion présentes dans la cellule, ce qui pose un problème de sensibilité pour les tumeurs neuroendocrines très peu différenciées (1–3,6).

#### - Autres marqueurs neuroendocrines généraux :

La N-CAM est une molécule d'adhérence présente à la surface de la majorité des cellules neuroendocrines, et exprimée par la plupart des tumeurs neuroendocrines. Elle est cependant retrouvée dans un grand nombre d'autres tumeurs, et manque donc de spécificité (1–3,6).

Parmi les autres marqueurs généraux on peut citer les facteurs de transcription CDX2 et TTF-1, ainsi que les récepteurs de la somatostatine. Ces marqueurs ne sont pas souvent utilisés en pratique (1,6)

En pratique, le diagnostic des tumeurs neuroendocrines nécessite l'utilisation de plusieurs marqueurs neuroendocrines généraux. Le plus souvent il s'agit d'une association d'anticorps dirigés contre les chromogranines A et B, d'anticorps anti-synaptophysine, et d'anticorps anti-NCAM (1–3).

#### 1.2.3.1.2.2 Les marqueurs spécifiques

Les tumeurs neuroendocrines produisent des peptides et des hormones. Ces tumeurs sécrètent souvent plusieurs molécules, mais dans la majorité des cas il y a une sécrétion prédominante. L'immunohistochimie permet de détecter, grâce à des anticorps spécifiques, la plupart des produits sécrétés par les cellules neuroendocrines normales ou tumorales, et ainsi de mettre en évidence une sécrétion ectopique (1–3).

#### 1.2.3.1.3 Hybridation in situ

L'hybridation in situ est peu indiquée pour diagnostiquer les tumeurs neuroendocrines. Dans de très rares cas, les cellules de la tumeur neuroendocrine ne possèdent pas assez de granules de sécrétion, l'immunohistochimie est donc négative. L'hybridation in situ peut alors mettre en évidence l'ARN messager de la chromogranine et donc permettre de confirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine (2,3).

## 1.2.3.2 Traitement et pronostic

### 1.2.3.2.1 Traitement

Les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares et ont des caractéristiques cliniques et biologiques spécifiques. Il s'agit d'une large gamme de tumeurs, chacune ayant son propre comportement biologique aussi bien en termes d'agressivité que de production hormonale.

Une telle hétérogénéité rend le traitement de ces tumeurs difficile, et les méthodes traditionnelles de traitement des cancers, telles que la chimiothérapie, n'ont pas été fructueuses dans les cas de tumeurs neuroendocrines (28,29).

Le traitement de chaque tumeur neuroendocrine dépend de plusieurs facteurs tels que le siège de la tumeur, son extension, son degré de différenciation, son évolutivité ou encore son pronostic (4).

Dans le cas des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, sans métastases, le traitement de choix est chirurgical. Cette chirurgie peut être curatrice (ablation totale de la tumeur) ou palliative (ablation partielle dans le but de diminuer le volume de la tumeur) (4,29).

Dans le cas de tumeurs neuroendocrines peu différenciées, ou présentant des métastases multiples, un traitement systémique est indiqué. Différents types de traitements systémiques peuvent être mis en place : une chimiothérapie, un traitement utilisant des analogues de la somatostatine ou encore l'interféron (4,14).

Le choix du traitement et son efficacité dépendent de différents critères tels que le degré de différenciation de la tumeur, son siège ainsi que la sécrétion hormonale (4).

Les analogues de la somatostatine, seuls ou associés à l'interféron, jouent un rôle dans le traitement des tumeurs fonctionnelles (c'est-à-dire les tumeurs associées à une hypersécrétion hormonale). En effet, bien que ces molécules ne permettent pas de bloquer la croissance tumorale, elles réduisent les symptômes liés à la perturbation hormonale (29,30).

La rareté et l'hétérogénéité des tumeurs neuroendocrines ainsi que le manque d'études ne permettent pas d'établir le rôle précis des différentes thérapies (14).

Les thérapies multimodales, associant la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie, sont de plus en plus utilisées pour les tumeurs agressives ayant des taux élevés de récurrence locale et de métastases (31).

### 1.2.3.2.2 Pronostic

Le pronostic des tumeurs neuroendocrines varie en fonction de nombreux facteurs, à savoir la localisation tumorale, sa taille, son type histologique, son degré de différenciation, son stade anatomopathologique (invasion vasculaire, présence de métastases), ou encore sa sécrétion prédominante (2,8,29,32).

Sur le plan pronostic, Travis *et al.* (20) distinguent les tumeurs neuroendocrines bien différenciées (considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité), des carcinomes neuroendocrines peu différenciés (considérés comme des tumeurs de haut grade de malignité). Cette classification n'est cependant pas utile à la définition du pronostic (8).

Capella *et al.* (33) ont alors proposé une classification permettant de définir les tumeurs de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable, en se basant sur les critères décrits précédemment.

D'après une étude rétrospective de Hallet *et al.* (11) réalisée dans la province de l'Ontario au Canada entre 1994 et 2009, le taux de survie globale à 3, 5 et 10 ans des patients atteints de tumeur neuroendocrine est respectivement de 68,3%, 61,0 et 46,5%. La présence de métastases a été associée à un moins bon pronostic, avec des taux de survie globale à 10 ans de 68,2% pour les patients ne présentant pas de métastases, de 17,5% pour les patients présentant des métastases lors du diagnostic, et de 18,7% pour les patients ayant développé des métastases après le diagnostic initial. Le taux de survie sans récurrence à 3, 5, et 10 ans étaient respectivement de 75,0%, 71,0% et 64,6%.

## **2 Deux tumeurs neuroendocrines bien décrites dans la littérature**

### **2.1 Les tumeurs neuroendocrines cutanées : carcinome à cellules de Merkel**

Le carcinome à cellules de Merkel a été décrit pour la première fois par Toker en 1972 sous le nom de carcinome trabéculaire de la peau (34). Il est défini comme une tumeur neuroendocrine cutanée rare (35), qui dérive des cellules de Merkel situées dans la couche basale de l'épiderme (36,37).

Le carcinome à cellules de Merkel apparaît le plus souvent au niveau des zones cutanées exposées au soleil chez des patients âgés à peau claire, dont beaucoup ont des ATCD d'autres lésions cutanées associées au soleil (35,38,39).

Le tableau clinique est agressif, avec une forte propension aux récurrences locales, à l'invasion nodale régionale, et aux métastases régionales et à distance (35,38–41). Son diagnostic a été facilité par l'apport de la microscopie électronique et surtout par l'immunohistochimie (37).

Son pronostic est réservé, cette tumeur aboutit au décès du patient dans 33% des cas, et son traitement est surtout chirurgical, bien que les options de traitement varient de la chirurgie seule aux thérapies multimodales (incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie) (37,39,41).

#### **2.1.1 Epidémiologie**

Le carcinome à cellules de Merkel est le plus souvent retrouvé chez les personnes âgées de plus de 65 ans (l'âge moyen variant entre 67 et 75,5 ans (37)) à peau claire, et en particulier au niveau des zones cutanées exposées au soleil de la région tête et cou (26,36,39,41–43).

En effet, la concentration de cellules de Merkel normales est plus importante dans cette région, il n'est donc pas étonnant que le carcinome à cellules de Merkel y soit

plus fréquent, et en particulier dans la zone péri-buccale et périoculaire. Cette tumeur est plus rare au niveau du scalp, des extrémités et du tronc (39).

Le faible nombre de cas reportés et l'ambiguïté des critères diagnostic rendent la définition des critères épidémiologiques des carcinomes à cellules de Merkel difficile (39).

Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur très rare, son incidence varie selon les études mais est généralement estimée autour de 0,17-0,34 / 100 000 habitants aux Etats-Unis, dans la population générale (37,39,44). L'incidence estimée pour les patients de 70-75 ans est nettement supérieure, s'élevant à environ 1,71 / 100 000 (39).

Cependant l'incidence générale est en augmentation en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'exposition solaire (44).

Par ailleurs, une augmentation de l'incidence a été observée dans le contexte d'immunosuppression chronique, et en particulier chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe d'organe et chez les patients atteints du virus VIH, ces derniers ayant 13,4 fois plus de risque de développer un carcinome à cellules de Merkel que la population générale (26,37,44).

## 2.1.2 Facteurs étiologiques

Plusieurs facteurs de risques probables des carcinomes à cellules de Merkel ont été décrits dans plusieurs études (41).

### 2.1.2.1 L'exposition solaire

Les patients ont souvent la peau claire, et la tumeur apparaît surtout au niveau des zones cutanées exposées au soleil, une association avec l'exposition aux UV doit donc être discutée (37,45,46). De plus, une association fréquente avec d'autres maladies de peau associées au soleil a été observée, en particulier les kératoses actiniques, les mélanomes et les carcinomes épidermoïdes, ce qui confirme le rôle joué par l'exposition solaire excessive et les rayonnements ultra-violet dans l'apparition de la maladie (37,39,41,42).

Par ailleurs, une augmentation du risque de développer un carcinome à cellules de Merkel en tant que complication post-radiation a aussi été décrite. En effet plusieurs études ont montré que l'incidence des carcinomes à cellules de Merkel était plus élevée chez les patients qui avaient bénéficié d'un traitement par UV-A que dans la population générale (39,42,47).

### 2.1.2.2 L'immunodéficience

Des facteurs immunologiques tels que l'immunosuppression semblent avoir un rôle dans l'apparition et l'agressivité des carcinomes à cellules de Merkel (45).

En effet, les patients suivant un traitement immunosuppresseur suite à une transplantation d'organe ou les patients souffrant d'une immunodépression suite au virus VIH ont un risque plus élevé de développer un carcinome à cellules de Merkel. Ainsi, chez les patients porteurs du VIH, l'âge d'apparition du carcinome est plus précoce que dans la population générale, les localisations tumorales sont plus diverses incluant parfois des zones non exposées au soleil, et le comportement clinique est plus agressif (39,41,44).

Par ailleurs, la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'exposition chronique à l'arsenic ont aussi été liés à l'apparition de carcinomes à cellules de Merkel (39,41).

Une augmentation du nombre carcinomes à cellules de Merkel a également été observée chez des patients ayant des antécédents de myélome, de leucémie lymphoïde chronique, de lymphome non hodgkinien ou de mélanome, suggérant un lien entre les tumeurs des cellules B et l'apparition d'un carcinome à cellules de Merkel (39).

Malgré un comportement agressif, une régression spontanée a été décrite après la reconstitution du système immunitaire, ce qui confirme la relation entre le système immunitaire et le développement du carcinome à cellules de Merkel (44).

### 2.1.2.3 Le virus MCPyV

L'apparition du carcinome à cellules de Merkel a également été liée récemment à un virus : le Merkel cell polyomavirus (MCPyV). L'identification de ce virus dans environ

80% des carcinomes à cellules de Merkel suggère fortement que l'infection par ce virus joue un rôle dans l'apparition de ce carcinome.

Il existe des différences importantes entre les MCPyV dérivés des carcinomes à cellules de Merkel et les virus présents dans les sites dépourvus de ce carcinome. En effet, le MCPyV dérivé de carcinome à cellules de Merkel présente des mutations dans la portion de génome viral codant pour une protéine virale, l'antigène LT. Cette protéine entraîne normalement le passage de la cellule infectée de la phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> (phase arrêtée du cycle cellulaire) à la phase S (phase dans laquelle l'ADN est répliqué en vue de la division cellulaire), et entraîne également la copie de l'ADN viral.

La mutation dans cette portion de génome viral entraîne au contraire la formation d'une protéine qui inhibe les fonctions de suppression tumorale dans la cellule mais n'entraîne pas la réplication virale. Le maintien des lignées cellulaires de carcinome à cellules de Merkel MCPyV-positif dépend donc de la présence de la protéine LT, car sa suppression entraîne l'arrêt de la croissance et la mort cellulaire, ce qui laisse entrevoir un mode de traitement potentiel pour cette tumeur (44).

### 2.1.3 Diagnostic

Le diagnostic se base sur les caractéristiques cliniques ainsi que sur les données retrouvées au microscope et lors de l'étude immunohistochimique.

#### 2.1.3.1 Caractéristiques cliniques

##### Aspect clinique :

Le carcinome à cellule de Merkel se présente comme un petit nodule sous cutané de consistance ferme, bien délimité, en forme de dôme ou sessile, mais parfois en forme de plaque avec de petites lésions satellites. Sa taille est comprise entre 0,2 et 20 cm mais le plus souvent il mesure moins de 2cm. La lésion est en général non douloureuse, sans ulcération, le plus souvent elle est de couleur érythémateuse ou bleu-violacé et la peau autour est intacte (36,37,39,41,42,44,46).

#### Localisation :

La lésion se situe le plus fréquemment au niveau de la peau exposée au soleil de la région tête et cou chez des personnes âgées à peau claire. Les extrémités représentent la deuxième localisation, et les lésions au niveau du tronc sont plus rares (37,44–46).

#### Comportement biologique :

Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur à croissance rapide exprimant un comportement clinique agressif caractérisé par un taux élevé de récurrences locales et une forte propension à l'invasion des ganglions lymphatiques régionaux et aux métastases à distance (35,36,38–41,44,45).

### 2.1.3.2 Histologie

#### Données microscopiques :

La tumeur se développe dans le derme et peut s'étendre dans l'hypoderme (37,39–41).

Les cellules tumorales sont de petites cellules basophiles, indifférenciées, rondes ou ovalaires, avec un taux de mitoses élevé (36,37,39,42). Le rapport nucléocytoplasmique est élevé : le noyau est hyperchromatique, présente une chromatine dispersée, et est entouré par un cytoplasme peu abondant, contenant des granules neurosécrétoires (36,39,40).

Les cellules sont rangées en feuillet ou plus rarement en cordons trabéculaires qui infiltrant les faisceaux de collagène (40).

#### Immunohistochimie :

En plus des caractéristiques cliniques et histologiques qui posent souvent un problème d'identification, le diagnostic de carcinome à cellules de Merkel est confirmé par l'immunohistochimie (37,39,41).

L'expression de marqueurs immunohistochimiques tels que la chromogranine A, la synaptophysine, l'énolase neurospécifique, les neurofilaments ou la cytokératine confirme la différenciation neuroendocrine et permet de faire le diagnostic de carcinome à cellules de Merkel (39,40,45).

La recherche de cytokératines de bas poids moléculaire (CK8, 18, 19, 20) est positive dans presque 100% des carcinomes à cellules de Merkel. La cytokératine 20 est sensible et assez spécifique de cette tumeur mais ne permet pas d'écarter le carcinome à petites cellules du poumon. En effet, 1/3 des carcinomes à petites cellules pulmonaires sont aussi positifs à la cytokératine 20 (36,37). Le facteur de transcription TTF-1 permet en revanche d'écarter le carcinome à petites cellules pulmonaire car celui-ci est positif pour TTF-1 alors que le carcinome à cellule de Merkel y est négatif (36,37,39).

De la même manière, la recherche de protéine S100 est négative pour le carcinome à cellules de Merkel mais est positive dans le mélanome, c'est donc un élément clé pour écarter le diagnostic de mélanome (39).

### 2.1.3.3 Diagnostic différentiel

Il est impossible de distinguer le carcinome à cellules de Merkel des autres tumeurs à petites cellules indifférenciées simplement en utilisant des techniques classiques telles que la coloration à l'hématoxyline-éosine. L'apport de l'immunohistochimie du microscope électronique est nécessaire (42,46).

Les carcinomes à cellules de Merkel sont des tumeurs neuroendocrines, le diagnostic différentiel inclut donc d'autres tumeurs neuroendocrines plus communes comme le carcinome pulmonaire à petites cellules. Il inclut également d'autres tumeurs, entre autres le mélanome, le carcinome peu différencié, le lymphome cutané, le carcinome métastatique etc. (39,46).

## 2.1.4 Traitement et pronostic

### 2.1.4.1 Traitement

Il ne semble pas y avoir de réel consensus sur la conduite thérapeutique à adopter en cas de carcinome à cellules de Merkel (36,37). Le traitement de choix pour ces tumeurs dépend de beaucoup de facteurs, incluant le stade de la tumeur, la localisation, et la comorbidité du patient (41).

#### 2.1.4.1.1 Chirurgie

L'ablation chirurgicale de la lésion reste cependant le traitement de choix pour un carcinome à cellules de Merkel localisé (39,41,45,46,48). Certains experts suggèrent que la chirurgie seule est suffisante dans les stades précoces de la maladie (49–51), et qu'une attitude de surveillance clinique après chirurgie suffit pour les tumeurs locales de moins de 2cm (36).

Pour éviter les récurrences, une marge chirurgicale suffisante doit cependant être adoptée lors de l'ablation de la tumeur, mais sa valeur est incertaine (42,46). En effet, une marge insuffisante constitue une cause de récurrence, et ce, même en cas de radiothérapie adjuvante (46). Il est généralement admis que la marge chirurgicale doit être de 2-3cm de large et 2cm de profondeur (37,39,41,43,45,48).

Un traitement chirurgical avec une telle marge, combinée à une dissection des ganglions lymphatiques régionaux est recommandée si possible (39,46,48).

Certains auteurs préconisent la chirurgie micrographique de Mohs pour améliorer le contrôle locorégional et pour les localisations cervico-céphaliques lorsqu'il est impossible esthétiquement et techniquement de procéder à une ablation large (40,41,45,48). Il s'agit d'une technique conçue par Frédéric E. Mohs dans les années 1930. Elle est basée sur l'ablation de la lésion puis l'évaluation microscopique de la pièce opératoire, ces deux étapes étant répétées jusqu'à obtention de marges saines lors de l'analyse histologique. Elle permet donc de réduire les marges chirurgicales tout en garantissant l'exérèse complète de la tumeur (51,52).

#### 2.1.4.1.2 Radiothérapie

La radiothérapie adjuvante du site primitif et des chaînes lymphatiques primaires a été décrite comme utile par plusieurs auteurs. En effet, compte tenu de la nature agressive du carcinome à cellules de Merkel ainsi que du taux élevé de récurrences locorégionales et de métastases à distance, cette technique réduit le nombre d'échecs locorégionaux comparé à la chirurgie seule et augmente le taux de survie sans récurrence (36,37,39,41,45).

En effet, selon Taner et Sieg (36) le taux de récurrences locorégionales est de 26-65%, dont 75% de récurrences ganglionnaires, lorsque le patient est traité uniquement par chirurgie.

D'après Benessahraoui *et al.* (37), le taux global de récurrence est de 55 à 79%, la plupart de ces récurrences apparaissant 6 mois à 1 an après le diagnostic. Le taux de récurrence locale est de 12-44%, les récurrences ganglionnaires surviennent dans 32-66% des cas et le taux de métastases à distance est de 25-34%.

Par ailleurs, selon Meeuwissen *et al.* (53), sur 38 patients atteints de carcinome à cellules de Merkel et traités uniquement par chirurgie, il a été décrit 100% de récurrences, alors que sur les 34 patients traités par chirurgie et par radiothérapie adjuvante, seuls 10 patients ont récidivé, soit 29,4%.

De même, selon Morrison *et al.* (54), parmi le groupe de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel et traités par chirurgie seule, le taux de récurrence était de 89%, alors qu'il n'était plus que de 33% pour les patients ayant bénéficié d'un traitement alliant chirurgie et radiothérapie du site tumoral et de l'aire ganglionnaire.

Enfin, selon une étude de Medina-Franco *et al.* (55), portant sur plus de 1000 cas, le taux de récurrences locales était de 52,63% pour les patients traités par chirurgie seule, contre 10,45% pour les patients traités par chirurgie et par radiothérapie adjuvante.

Si une radiothérapie adjuvante est mise en œuvre, il faut décider si des marges de 3cm sont nécessaires. Cette décision est prise en fonction de la taille et de la localisation de la tumeur (45). En effet, la région tête et cou étant une localisation fréquente du carcinome à cellules de Merkel, il peut être difficile d'obtenir des marges saines. La radiothérapie peut alors être justifiée si la résection chirurgicale n'est pas possible pour des raisons anatomiques ou cliniques (39,41,46).

Par ailleurs, elle peut être engagée lorsque certains critères sont observés : taille de la lésion supérieure à 1,5 cm, invasion vasculaire, invasion périneurale, marges positives au microscope, maladie résiduelle ou invasion régionale des ganglions lymphatiques (39).

#### 2.1.4.1.3 Chimiothérapie

Le rôle de la chimiothérapie dans le traitement d'une tumeur primitive localisée est difficile à préciser (36,37,39,48).

Le rôle de la chimiothérapie adjuvante est un peu moins flou dans le cas des carcinomes à cellules de Merkel métastatiques, il peut en effet y avoir un bénéfice

lorsqu'elle complète la chirurgie et la radiothérapie (41,48), la chimiothérapie en première intention étant réservée aux patients dont la tumeur est inopérable (41). Les taux de réponse à la chimiothérapie sont de 50-65%, mais ce bénéfice est souvent de courte durée puisque le processus tumoral se remet en route en 3,5 à 12 mois environ (37,40). Le décès du patient étant souvent le résultat des métastases systémiques, l'addition d'une chimiothérapie semble donc être sensée (46).

Les agents utilisés pour le traitement des carcinomes à cellules de Merkel sont semblables à ceux utilisés dans les protocoles de traitement des carcinomes à petites cellules pulmonaires. Ce sont le plus souvent des régimes à base de cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile, doxorubicine, vincristine, épirubicine, étoposide, carboplatine ou encore cisplatine (37,41,46,48).

#### 2.1.4.2 Pronostic

Comparé aux autres cancers de la peau, le carcinome à cellules de Merkel est très agressif et possède un taux élevé de récurrences locorégionales et de métastases à distance. Il a une croissance et une diffusion rapide, ce qui entraîne un mauvais pronostic (36,37).

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, ceux qui sont retrouvés le plus souvent sont le stade de la maladie à sa découverte, la taille importante de la tumeur (supérieure à 2cm), l'invasion du système ganglionnaire, la présence de récurrences locales et/ou régionales, la présence de métastases à distance, le type histologique, l'index mitotique élevé, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, la présence de comorbidités et l'immunodépression (36,37,39,41,45,46).

Le taux de récurrence varie entre 55 et 79% et les récurrences apparaissent en général 6 mois à 1 an après le diagnostic initial (37).

Dans la plupart des études, la cause la plus commune de décès est la présence de métastases à distance. (39)

Le délai moyen entre le diagnostic de la maladie métastatique et le décès du patient est environ de 6 mois (37). Le pourcentage de survie diffère selon les études en raison du manque d'homogénéité dans les traitements entrepris. Par exemple, selon Morrison *et al.* (54), le taux de survie à 5 ans est de 30%. Par ailleurs, d'après une étude réalisée par Allen *et al.* (49), les taux de survie à 5 ans sont de 81% pour une

tumeur au stade I, 67% au stade II, 52% au stade III et 11% lorsque le carcinome est au stade IV. Enfin, selon Eng *et al.* (46), le taux de survie à 5 ans est de 68% et 42% pour une tumeur au stade I et au stade II, respectivement.

## 2.2 Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires

Les cellules neuroendocrines pulmonaires sont situées dans l'épithélium qui tapisse les voies aériennes comprenant le larynx, la trachée et les bronches jusqu'à la jonction bronchoalvéolaire. Ces cellules ont la capacité de réguler les mécanismes responsables de l'altération du tonus bronchomoteur et du tonus vasculaire (56).

Les tumeurs neuroendocrines pulmonaires se développent à partir de ces cellules, et sont classées en 4 types histologiques correspondant à trois grades de malignité et d'agressivité croissante : les carcinoïdes typiques de bas grade, les carcinoïdes atypiques de grade intermédiaire, et les carcinomes à petites et carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, tous deux de haut grade de malignité (15,56–62).

Ces tumeurs constituent une classe distincte de tumeurs qui partagent des caractéristiques morphologiques, ultrastructurales, immunohistochimiques et moléculaires communes (56–58).

Parmi l'ensemble des tumeurs pulmonaires, 25% appartiennent au groupe des tumeurs neuroendocrines (61). Les carcinomes à petites cellules, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes représentent respectivement 25%, 3 à 5% et 1 à 2% des cancers bronchiques (58).

Les carcinomes à petites cellules et les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont souvent liés au tabagisme (58,60,63). En effet, parmi les cas de carcinomes à petites cellules, 95% des patients sont fumeurs (58).

### 2.2.1 Carcinome à petites cellules

Le carcinome à petites cellules est une tumeur neuroendocrine de haut grade de malignité. Il s'agit de la tumeur pulmonaire de plus mauvais pronostic au sein des cancers du poumon (15,56–62).

### 2.2.1.1 Epidémiologie

Le carcinome à petites cellules est la tumeur neuroendocrine la plus fréquemment retrouvée au niveau pulmonaire, il représente environ 25% des cancers bronchiques (58), et environ 20% des carcinomes primitifs du poumon (59).

Les patients atteints de carcinome à petites cellules sont souvent des gros fumeurs, avec une prédominance pour les hommes âgés (17,58,60).

### 2.2.1.2 Facteurs étiologiques

Bien que l'étiologie des carcinomes à petites cellules pulmonaires ne soit pas clairement établie, le tabagisme semble être un facteur de risque dans l'apparition de la maladie. En effet, les patients atteints de carcinome à petites cellules sont, dans la majorité des cas, de gros fumeurs (17,58,60,63).

### 2.2.1.3 Diagnostic

Le diagnostic de carcinome à petites cellules repose sur différents éléments : les caractéristiques cliniques, les données issues de l'examen anatomopathologique, ainsi que sur l'imagerie.

#### 2.2.1.3.1 Caractéristiques cliniques

Le carcinome à petites cellules pulmonaire se présente dans la majorité des cas comme une masse de localisation centrale, intrabronchique. Rapidement, la tumeur évolue au niveau locorégional puis dissémine vers le médiastin. La majorité des patients présentent déjà des métastases au moment du diagnostic (57).

Les symptômes fréquemment observés sont un stridor, une hémoptysie, une dyspnée ou encore une paralysie des cordes vocales. Ils sont liés à l'occlusion bronchique et à l'obstruction de la veine cave supérieure. On peut observer des syndromes paranéoplasiques ainsi que des manifestations cliniques dues aux métastases systémiques (17,57).

### 2.2.1.3.2 Histologie

#### Données microscopiques :

Au microscope optique, le carcinome à petites cellules se caractérise par de vastes plages cellulaires comportant des cellules de petite taille dont les limites sont imprécises. Les noyaux sont ovalaires ou fusiformes et on observe une déformation réciproque des noyaux, qui ont tendance à se mouler les uns sur les autres. Le cytoplasme est peu abondant, le rapport nucléocytoplasmique est ainsi très élevé. La chromatine est dense et granulaire, d'aspect poivre et sel, et les nucléoles sont absents ou peu visibles. L'artefact d'écrasement est très fréquent. L'index mitotique est élevé et la nécrose est abondante (17,57).

#### Immunohistochimie :

Dans un grand nombre de cas le diagnostic de carcinome à petites cellules peut déjà être établi à partir d'une coloration à l'hématoxyline-éosine de bonne qualité. L'immunomarquage n'est nécessaire que dans les cas problématiques (17).

Les marqueurs neuroendocrines les plus utilisés sont la chromogranine, la synaptophysine et CD56. La chromogranine est la plus spécifique et CD56 est le plus sensible mais manque de spécificité (17).

La majorité des carcinomes à petites cellules expriment au moins un marqueur neuroendocrine, à savoir le facteur de transcription TTF-1, la chromogranine, la synaptophysine et CD56 (17,57).

### 2.2.1.3.3 Imagerie

La radiographie du thorax ne permet que rarement de détecter la présence d'un carcinome à petites cellules. A l'imagerie, le carcinome à petites cellules se présente comme une masse centrale, avec envahissement des ganglions lymphatiques médiastinaux. Dans moins de 5% des cas, il prend la forme d'une densité nodulaire périphérique, et correspond alors à la présentation radiologique des autres cancers du poumon. A la tomographie par émission de positons, on peut observer une forte activité métabolique des cellules de cette tumeur (17,57).

#### 2.2.1.3.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du carcinome à petites cellules inclut les autres tumeurs neuroendocrines, ainsi que les carcinomes non à petites cellules de petite taille (57). Il est basé sur l'utilisation de données morphologiques ainsi que sur l'immunohistochimie (61).

Sur les petites biopsies, les carcinomes à petites cellules peuvent être négatifs pour tous les marqueurs neuroendocrines. Dans ce cas, des colorations appropriées doivent être réalisées pour exclure toutes les autres tumeurs (17). Par ailleurs, on peut également observer la présence d'artéfacts d'écrasement sur des petites biopsies de carcinoïdes typiques et atypiques, qui risqueraient alors d'être sur-diagnostiquées en carcinome à petites cellules. Les données microscopiques, radiologiques, ainsi que l'immunomarquage au Ki67 permettent alors de corriger le diagnostic (17).

Dans certains cas, le diagnostic différentiel doit être fait avec le carcinome épidermoïde, et en particulier sa forme basaloïde qui peut ressembler au carcinome à petites cellules. Dans ce cas, l'utilisation de marqueurs tels que TTF-1 ainsi que p63 et p40 est utile. En effet, p63 est toujours positif dans les carcinomes épidermoïdes et peut être positif dans certains cas de carcinomes à petites cellules, alors que p40 est toujours négatif dans les carcinomes à petites cellules (17).

#### 2.2.1.4 Traitement et pronostic

Le carcinome à petites cellules est le plus agressif des cancers pulmonaires. La survie est généralement si courte qu'on ne peut pas définir de réels facteurs pronostiques mis à part le stade limité ou avancé de la tumeur (57). Les taux de survie à 5 et 10 ans sont respectivement de 5 et de 1-2% (17).

Dans les stades limités de la maladie, la chirurgie est recommandée autant que possible. Dans les stades avancés, une approche multimodale, incluant chimiothérapie et radiothérapie, est au contraire nécessaire (17). La majorité des patients répondent bien à la chimiothérapie, et les protocoles à base d'étoposide et de cisplatine entraînent une réponse partielle chez 80% des patients, dont 40% de réponse complète (17,57).

La réponse tumorale étant définie selon les critères de l'Union Internationale Contre le Cancer comme suit : une réponse complète correspond à la disparition totale de toute lésion connue pendant au moins 1 mois. Une réponse partielle est la diminution de la taille d'au moins 50% des lésions tumorales pendant 1 mois, et l'absence d'apparition de nouvelles lésions. La stabilisation de la maladie est la diminution de moins de 50% ou l'augmentation de moins de 25% des lésions mesurables. Enfin, la progression est définie comme une augmentation de la taille d'au moins 25% des lésions, ou l'apparition de nouvelles lésions (64,65). Cependant, malgré une réponse clinique rapide, on observe des récurrences locorégionales et une dissémination systémique dans les 12 à 24 mois chez presque tous les patients (17).

## 2.2.2 Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est une tumeur de haut grade de malignité (15,56–62,66), qui fut décrite pour la première fois par Travis *et al.* (20) en 1991. Il s'agit d'une tumeur neuroendocrine peu différenciée qui partage plusieurs caractéristiques morphologiques et biologiques avec le carcinome à petite cellule, et dont le pronostic est sombre (66).

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules représente environ 3% de tous les cancers pulmonaires (58,66).

### 2.2.2.1 Epidémiologie

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est une tumeur agressive, réservant un pronostic défavorable (15,56–62,66). C'est une tumeur rare, qui représente 1 à 3% de tous les cancers pulmonaires (17,56,57), et environ 40% des tumeurs neuroendocrines pulmonaires (56).

La majorité des patients atteints de carcinome neuroendocrine à grandes cellules sont de gros fumeurs (17,56,57), en effet 85 à 98% des patients ont des antécédents de tabagisme (56). On observe une prédominance pour les hommes âgés, l'âge moyen étant d'environ 65 ans et les hommes étant plus touchés que les femmes (17,56,57).

La maladie a souvent déjà atteint un stade avancé au moment du diagnostic, avec des formes étendues au stade III ou IV (56,57).

### 2.2.2.2 Facteurs étiologiques

De la même manière que pour le carcinome à petites cellules, le tabagisme semble être un facteur étiologique du carcinome neuroendocrine à grandes cellules, la grande majorité des patients présentant des antécédents de tabagisme (17,56–58,60,63).

### 2.2.2.3 Diagnostic

Le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules se base sur les trois composantes suivantes : les données cliniques, histologiques et radiologiques.

Il repose sur la coprésence de trois éléments : un phénotype neuroendocrine à l'examen histologique, des caractéristiques correspondant aux tumeurs de haut grade (index mitotique élevé et présence de nécrose), et des éléments le distinguant du carcinome à petites cellules (17,56,66).

#### 2.2.2.3.1 Caractéristiques cliniques

La présentation clinique et l'évolution du carcinome neuroendocrine à grandes cellules est semblable à celle du carcinome pulmonaire à petites cellules. Mais contrairement à ce dernier, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules se présente comme une masse circonscrite, située généralement dans la périphérie du poumon et les lobes supérieurs, et non dans la région centrale (56,57).

Les patients peuvent ne présenter aucun symptôme ou diverses manifestations telles que des douleurs dans la poitrine, une toux, des syndromes pseudo-grippaux, une hémoptysie ou encore une dyspnée (56). Mais contrairement au carcinome à petites cellules, ces manifestations cliniques ainsi que les syndromes paranéoplasiques sont rares dans les cas de carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (17,56).

### 2.2.2.3.2 Histologie

#### Données microscopiques :

Au microscope, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules présente des cellules de grande taille, polygonales, avec un cytoplasme abondant. Le rapport nucléocytoplasmique est donc bas (57,62). Le nucléole est toujours présent et de grande taille, et on observe la présence de granules sécrétoires dans le cytoplasme (57). Un artéfact d'écrasement est fréquemment présent (10). L'index mitotique est élevé (supérieur à 10 pour 2mm<sup>2</sup>) et on note la présence de vastes zones de nécrose (10,57,62).

#### Immunohistochimie :

Pour confirmer le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules, le phénotype neuroendocrine doit être mis en évidence par immunohistochimie. On doit observer une nette réactivité pour au moins un marqueur neuroendocrine (chromogranine A, synaptophysine, NCAM/CD56) (17,56,57).

De plus, les colorations utilisant le facteur de transcription TTF-1 sont utiles, car environ 50% des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules expriment TTF-1 (56,57).

### 2.2.2.3.3 Imagerie

L'examen radiologique du thorax, la tomодensitométrie et la tomographie par émission de positons sont indiqués lors du diagnostic du carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Ils révèlent généralement une masse périphérique, d'une taille d'environ 3-4 cm (56). Comme pour le carcinome à petites cellules pulmonaire, les cellules du carcinome neuroendocrine à grandes cellules présentent une forte activité métabolique à la tomographie par émission de positons (17).

#### 2.2.2.3.4 Diagnostic différentiel

Comme pour le carcinome à petites cellules, le diagnostic différentiel du carcinome neuroendocrine à grandes cellules comprend les autres tumeurs neuroendocrines (57).

Dans la plupart des cas, on distingue aisément le carcinome neuroendocrine à grandes cellules des tumeurs carcinoïdes en raison des caractéristiques propres aux tumeurs de haut grade (index mitotique élevé et nécrose abondante dans le cas du carcinome neuroendocrine à grandes cellules, mitoses rares et nécrose rare ou absente dans le cas des tumeurs carcinoïdes). Certains cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules ressemblent aux carcinoïdes atypiques, mais présentent cependant un nombre de mitoses légèrement supérieur à 10 pour 10 champs à fort grossissement, ce qui exclut le diagnostic de carcinoïde atypique (17). De la même manière que pour le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde peut parfois simuler un carcinome neuroendocrine à grandes cellules. L'utilisation des marqueurs neuroendocrines permet alors de faire le diagnostic différentiel (17).

#### 2.2.2.4 Traitement et pronostic

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules est une tumeur agressive et de mauvais pronostic (15,56–62,66), avec des taux de survie globale à 5 ans allant de 13 à 57% selon l'avancée de la maladie (17,56).

Il n'existe pas d'information claire au sujet du traitement à entreprendre dans les cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules (57). Différentes modalités peuvent être mises en jeu, incluant l'ablation chirurgicale de la tumeur, la chimiothérapie et la radiothérapie. La plupart des cas de carcinome neuroendocrine ne pouvant pas être traités par chirurgie en raison du stade avancé impliquant une diffusion locale et la présence de métastases à distance (56). Parmi les protocoles de chimiothérapie, ceux à base de cisplatine et d'étoposide, utilisés pour les carcinomes à petites cellules, semblent également être efficaces pour les cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules (17). Peu de données existent sur l'intérêt de la radiothérapie dans le traitement d'une telle tumeur (17).

## 2.2.3 Tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes sont divisées en deux catégories : les carcinoïdes typiques, qui sont considérés comme des tumeurs neuroendocrines de bas grade de malignité et les moins agressives des tumeurs neuroendocrines, ainsi que les carcinoïdes atypiques, de grade intermédiaire (15,56–62).

### 2.2.3.1 Epidémiologie

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs rares, qui représentent 1 à 2% des cancers pulmonaires (57,58,67,68).

Contrairement aux carcinomes à petites cellules et aux carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques sont considérées comme des tumeurs de bas grade et de grade intermédiaire de malignité, respectivement. Cependant, elles restent des tumeurs malignes en raison de leur tendance à métastaser à distance (57).

Les tumeurs carcinoïdes touchent des patients d'âge très différents, allant de la petite enfance à la 9<sup>e</sup> décennie. Cependant, ces patients sont globalement plus jeunes que ceux atteints de tumeurs neuroendocrines de haut grade. En effet, la moyenne d'âge est d'environ 47 ans, bien que les carcinoïdes atypiques aient tendance à apparaître chez des patients plus âgés (57,63).

Les tumeurs carcinoïdes touchent autant les hommes que les femmes (57,63).

Par ailleurs, les patients atteints de tumeurs carcinoïdes sont le plus souvent non-fumeurs (57,63). Cependant il existe une possible relation entre carcinoïde atypique et tabagisme, le tabagisme n'étant pas considéré comme un facteur étiologique pour les carcinoïdes typiques (57).

### 2.2.3.2 Facteurs étiologiques

Contrairement aux carcinomes à petite cellules et aux carcinomes neuroendocrines à grandes cellules pulmonaires, le tabagisme n'est pas considéré comme un facteur de risque pour les carcinoïdes typiques. Cependant, un lien est possible entre le tabagisme et l'apparition d'un carcinoïde atypique (57).

Une autre étiologie des tumeurs carcinoïdes est la néoplasie endocrinienne multiple (NEM1). En effet, ce syndrome (familial ou sporadique) peut être à l'origine de diverses pathologies tumorales parmi lesquelles on retrouve, dans de rares cas, les carcinoïdes pulmonaires. Ce syndrome est lié à une mutation et à une délétion au niveau du gène NEM1, situé sur le locus 11q13. Ces modifications entraînent l'inactivation de la protéine codée par le gène NEM1, ce qui est à l'origine du syndrome NEM1 (1–3,57).

### 2.2.3.3 Diagnostic

Le diagnostic des tumeurs carcinoïdes du poumon se base sur les données cliniques ainsi que sur l'examen histologique et l'imagerie.

#### 2.2.3.3.1 Caractéristiques cliniques

Les tumeurs carcinoïdes se présentent comme des tumeurs molles de 0,5 à 8cm de diamètre. Elles sont généralement localisées au niveau des bronches principales et des bronches lobaires, et ont donc une localisation centrale. Cependant, 16 à 40% de ces tumeurs se développent au niveau de la périphérie du poumon (57,67).

Ces tumeurs ont tendance à disséminer au niveau locorégional mais également à distance. En effet, environ 10-15% des patients atteints de carcinoïde typique et 40-50% des patients atteints de carcinoïde atypique présentent des métastases ganglionnaires lors du diagnostic. De même, 5-10% des cas de carcinoïdes typiques et 20% des carcinoïdes atypiques présentent des métastases à distance au moment du diagnostic (57).

Les symptômes observés chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes sont la toux, une hémoptysie et un wheezing, c'est-à-dire un bruit respiratoire lors de l'inspiration et de l'expiration. Ces symptômes sont dus à l'obstruction des bronches par la tumeur. Par ailleurs, 20% des cas sont asymptomatiques (57).

### 2.2.3.3.2 Histologie

#### Données microscopiques :

Au microscope, les tumeurs carcinoïdes présentent des cellules monomorphes, polygonales, cubiques ou fusiformes, possédant un noyau rond ou ovalaire, et un cytoplasme éosinophile ou pale. La chromatine est finement granuleuse, et le nucléole est unique et de petite taille (57). La taille du nucléole ainsi que le polymorphisme cellulaire sont plus prononcés dans les carcinoïdes atypiques que dans les carcinoïdes typiques (10,57).

Le stroma est richement vascularisé tant dans les carcinoïdes typiques que dans les carcinoïdes atypiques. Les cellules possèdent de très nombreux granules sécrétoires, bien qu'ils soient moins nombreux et plus petits dans les carcinoïdes atypiques (57).

L'index mitotique est bas : il est inférieur à 2 pour 10 champs à fort grossissement dans les cas de carcinoïdes typiques, et compris entre 2 et 10 pour les carcinoïdes atypiques. La nécrose est absente pour les carcinoïdes typiques, et présente en petits foyers dans les cas de carcinoïdes atypiques (10,57,62).

#### Immunohistochimie :

L'expression des marqueurs neuroendocrines diffère entre les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs neuroendocrines de haut grade (63). La chromogranine A, la synaptophysine et la NCAM/CD56 sont toutes identifiables dans les tumeurs carcinoïdes (57). Cependant, la chromogranine A et la synaptophysine sont plus fréquemment exprimées dans les cas de tumeurs carcinoïdes que dans les tumeurs neuroendocrines de haut grade (63). Au contraire, NCAM/CD56 est plus utile pour les tumeurs neuroendocrines de haut grade que pour les tumeurs carcinoïdes (63).

Environ 80% des tumeurs carcinoïdes sont positives pour les cytokératines, en particulier la cytokératine 8, 18 et 19 (57). Par ailleurs, le facteur de transcription TTF-1 n'y est en général pas exprimé (57), bien que certains auteurs aient décrit l'expression de ce facteur dans un tiers des carcinoïdes atypiques (69–71).

#### 2.2.3.3.3 Imagerie

A l'imagerie, les tumeurs carcinoïdes se présentent comme des nodules bien circonscrits, le plus souvent de localisation endobronchique. Contrairement aux tumeurs neuroendocrines de haut grade, les tumeurs carcinoïdes sont négatives à la tomographie par émission de positons puisqu'elles ne métabolisent pas le marqueur utilisé (le fluorodesoxyglucose) (57).

#### 2.2.3.3.4 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des tumeurs carcinoïdes doit d'abord se faire avec les autres tumeurs neuroendocrines du poumon, à savoir le carcinome à petites cellules et le carcinome neuroendocrine à grandes cellules. En effet, sur de petites biopsies les tumeurs carcinoïdes peuvent ressembler à un carcinome à petites cellules en raison de l'artéfact d'écrasement. Les données histologiques ainsi que la radiographie permettent d'exclure le diagnostic de carcinome à petites cellules (17,63). De même, dans certains cas le carcinome neuroendocrine à grandes cellules peut s'apparenter à une tumeur carcinoïde. Le nombre de mitoses permet alors de différencier ces deux types de tumeurs (17).

Le diagnostic différentiel doit également se faire avec les tumorlets (57). Ces derniers sont des proliférations de cellules neuroendocrines, localisées dans le système respiratoire et mesurant moins de 5mm. Ces lésions sont considérées comme bénignes (72), bien que de rares cas de métastases ganglionnaires aient été décrits (73–75), suggérant le potentiel malin de ces lésions. La taille permet de différencier les tumeurs carcinoïdes d'un tumorlet, en effet une taille de plus de 5mm permet d'exclure un tumorlet (57).

D'autres tumeurs peuvent aussi ressembler aux carcinoïdes typiques et atypiques. Parmi ces tumeurs on peut citer l'hémangiome sclérosant et l'adénocarcinome, qui peuvent être exclus lorsqu'on observe une positivité aux marqueurs neuroendocrines et l'absence d'expression de TTF-1 (57,63), les paragangliomes qui n'expriment pas les cytokératines (57), ou encore les cancers métastatiques du sein et de la prostate (63).

#### 2.2.3.4 Traitement et pronostic

Les carcinoïdes typiques et les carcinoïdes atypiques sont des tumeurs de bas grade et de grade intermédiaire de malignité, respectivement (15,56–62).

Le pronostic des patients atteints de carcinoïde typique est différent de celui des patients atteints de carcinoïdes atypiques (57,62,63). En effet, la survie à 5 et 10 ans des patients atteints de carcinoïdes typiques est de 90% et de 85%, respectivement, alors que la survie à 5 et 10 ans des patients atteints de carcinoïdes atypiques est moins bonne, à savoir de 61% et 35%, respectivement (57,63).

Un index mitotique élevé dans les cas de carcinoïdes typiques est lié à un moins bon pronostic (57).

Le traitement des tumeurs carcinoïdes dépend du type de tumeur, de la présence de métastases et de l'état du patient, mais le traitement de choix reste chirurgical et consiste en une résection complète de la tumeur, tout en préservant au maximum le tissu pulmonaire sain (67,68). Cette ablation est en général complétée par un curage ganglionnaire. Dans certains cas la résection de la tumeur se fait par voie endoscopique (67).

L'intérêt de la chimiothérapie et de la radiothérapie n'est pas clair. La chimiothérapie n'est envisagée qu'en complément du traitement chirurgical ou pour les stades avancés avec présence de métastases multiples (67).

### **3 Le réseau TENpath : réseau français des TNE** **(76)**

Les tumeurs neuroendocrines sont rares et leurs mécanismes de carcinogénèse et d'évolution ne sont pas encore bien connus, ce qui a un impact sur le diagnostic et la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines.

Pour améliorer la prise en charge des tumeurs rares, l'Institut National du Cancer a créé plusieurs réseaux, parmi lesquels le réseau TENpath conçu en 2010.

Il s'agit d'un réseau d'expertise anatomopathologique, qui a pour but d'aider au diagnostic et à la prise en charge des tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte.

Il est associé à un réseau clinique : le réseau RENATEN.

#### **3.1 Objectifs et champ d'action**

Le réseau TENpath répond à plusieurs demandes.

La demande principale était de créer un groupe de travail, dans le but d'améliorer le diagnostic des cas de tumeurs neuroendocrines et de mieux comprendre leurs mécanismes.

Une autre demande était de regrouper des experts des différents organes pour permettre les échanges entre les différentes spécialités.

L'Institut National du Cancer a décidé de créer une double lecture anatomopathologique systématique pour tous les nouveaux cas de tumeurs rares diagnostiquées en France.

Le réseau TENpath a donc du répondre à cette demande, tout en maintenant ses objectifs de départ.

Le cahier des charges du réseau TENpath réside en cinq points :

- effectuer une double lecture de tous les nouveaux cas de tumeurs neuroendocrines malignes de l'adulte diagnostiqués en France
- créer une base de données regroupant des informations sur ces tumeurs
- organiser un accès aux ressources biologiques
- rédiger des recommandations sur la prise en charge des tumeurs neuroendocrines
- développer la formation.

Le champ d'action du réseau TENpath inclut toutes les tumeurs neuroendocrines de l'adulte, ainsi que les carcinomes médullaires de la thyroïde, les paragangliomes extrasurrénaux et les carcinomes de Merkel. En revanche, les carcinomes neuroendocrines à petites cellules de localisation thoraciques ne sont pas compris dans le champ d'action.

## 3.2 Organisation du réseau

### 3.2.1 Organisation nationale et régionale

Le réseau TENpath est organisé en centres régionaux répartis sur l'ensemble du territoire, coordonnés par un centre national.

Chaque centre régional comporte un ou plusieurs experts.

### 3.2.2 Les experts du réseau TENpath

Chaque centre régional peut comporter plusieurs experts, spécialisé dans un ou plusieurs organes. En effet, les tumeurs neuroendocrines peuvent se développer dans toutes les localisations, même les organes qui ne possèdent pas de cellules neuroendocrines à l'état normal.

La classification et le mécanisme de ces tumeurs diffèrent en fonction de l'organe touché.

Les experts du réseau TENpath ne peuvent pas connaître la totalité des tumeurs neuroendocrines quelle qu'en soit leur localisation, d'où la nécessité d'avoir des spécialistes de chaque organe.

### **3.2.3 Les échanges entre centres et entre réseaux**

Les différents experts peuvent se réunir et échanger des informations via un réseau virtuel accessible en ligne. Ceci est intéressant lorsqu'un avis de plusieurs experts est nécessaire, notamment dans les cas difficiles.

Par ailleurs, il existe aussi des échanges avec des réseaux spécialisés d'autres tumeurs.

## **3.3 Fonctionnement du réseau TENpath**

### **3.3.1 Comment soumettre un cas**

Il est possible de soumettre un cas à n'importe quel centre du réseau TENpath. Pour cela, le pathologiste initial doit transmettre une fiche de renseignements, les lames qui ont permis d'aboutir au diagnostic de tumeur neuroendocrine, et le compte-rendu initial.

Le premier expert récolte alors ces informations et transmet son diagnostic au demandeur. Il doit également rentrer le cas dans la base de données du réseau TENpath. Les informations relatives à ce cas seront alors accessibles à tous les membres du réseau.

Le premier expert peut éventuellement demander une expertise aux autres experts grâce au réseau virtuel si le cas pose problème.

Le délai de réponse moyen est de 12,5 jours, mais il varie beaucoup d'un cas à l'autre.

### 3.3.2 Les 3 types de cas rencontrés

Il existe trois types de cas expertisés par le réseau TENpath :

- Les cas internes : diagnostiqués dans un centre du réseau
- Les cas soumis par un pathologiste ne faisant pas partie du réseau, et souhaitant un deuxième avis.
- Les cas soumis par un pathologiste ne faisant pas partie du réseau, et souhaitant avoir une validation de son diagnostic.

## 3.4 Résultats

### 3.4.1 Réalité et données épidémiologiques

Grace au recueil des informations et à l'archivage de tous les nouveaux cas de tumeurs neuroendocrines diagnostiquées en France à partir de 2010, le réseau TENpath a pu dégager des données sur le nombre de cas et la répartition des tumeurs neuroendocrines en fonction de la localisation.

Ces données ont donc pu être comparées aux données épidémiologiques existant sur ces tumeurs.

Ainsi, il a été établi que la répartition des tumeurs neuroendocrines correspond aux données épidémiologique : forte prédominance des localisations gastroentéropancréatique et rareté des localisations extradigestives et extrathoraciques.

Sur le plan quantitatif, les proportions de localisation gastroentéropancréatique et thoracique sont respectivement supérieure et inférieure à celle des données épidémiologiques. En effet, d'après les données recueillies par le réseau TENpath les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques représentent environ 80% des tumeurs neuroendocrines au lieu des 70% attendus. Parallèlement, les localisations pulmonaires ne représentent qu'environ 13% des cas de tumeurs neuroendocrines, contre 25 à 30% selon les données épidémiologiques. Par exemple en 2011, le nombre total de cas de tumeurs neuroendocrines déclarés au réseau TENpath était de 1350, parmi lesquels on comptait près de 1000 cas de

localisation gastro-entéro-pancréatique et moins de 200 cas de localisation thoracique.

En ce qui concerne les localisations extradigestives et extrathoraciques, les proportions restent conformes à l'épidémiologie.

### 3.4.2 Discordances décelées par le réseau

En répertoriant les cas de tumeurs neuroendocrines et en examinant les cas difficiles, le réseau TENpath a pu mettre en évidence des discordances et les analyser.

Ces discordances peuvent être de deux types : majeures (qui ont une répercussion sur la prise en charge des patients), ou mineures.

Les discordances majeures ont deux causes principales. La première cause est une erreur de diagnostic : la lésion n'est en réalité pas une tumeur neuroendocrine. Cette erreur peut avoir deux origines : soit la lésion simule une tumeur neuroendocrine, soit le profil immunohistochimique a été sur-interprété (en réalité la lésion n'exprime pas assez de marqueur neuroendocrine pour être qualifiée de tumeur neuroendocrine).

La deuxième cause de discordance majeure, et la plus fréquente, est une mauvaise évaluation du stade de différenciation de la tumeur. En effet, une tumeur neuroendocrine peu différenciée signifie que le pronostic est très mauvais, et nécessite donc une chimiothérapie en urgence. Il s'agit d'un traitement agressif et toxique.

Un sur-diagnostic de tumeur neuroendocrine peu différenciée entraîne donc la mise en place d'un traitement trop agressif, alors qu'un sous-diagnostic engendre une perte de chance pour le patient, qui recevrait un traitement inapproprié.

Les discordances mineures n'ont quant à elles pas de répercussion sur le patient. Il s'agit souvent d'une mauvaise évaluation du grade histologique.

## **4 Les TNE au niveau de la tête et du cou et au niveau buccal**

### **4.1 Revue de littérature**

Les cancers de la tête et du cou représentent environ 5% de tous les cancers, le plus fréquent étant le carcinome épidermoïde (66).

Les tumeurs neuroendocrines primitives sont retrouvées dans de nombreuses localisations de l'organisme telles que l'abdomen et les poumons, mais également dans la région tête et cou (56). Cependant les tumeurs neuroendocrines de la tête et du cou sont rares (66,77,78), et présentent un spectre histopathologique varié ce qui pose donc des difficultés de diagnostic et de traitement (13,66,78).

Leur localisation la plus fréquente au niveau tête et cou est représentée par le larynx, les glandes salivaires arrivant en deuxième position (10,13,24,25). Au niveau de la glande parotide, on peut retrouver des carcinomes neuroendocrines primitifs, ainsi que des carcinomes à cellules de Merkel et des carcinomes à petites cellules pulmonaires métastatiques (79).

Les tumeurs neuroendocrines primitives de la cavité buccale et des mâchoires sont exceptionnelles (9,10,24,26). Les cellules neuroendocrines de la cavité buccale sont une composante sous-évaluée du système neuroendocrine, avec différentes populations cellulaires dont le rôle est difficile à déterminer (26). Ces tumeurs offrent un large spectre de lésions, pouvant être divisées en carcinomes à cellules de Merkel, carcinomes neuroendocrines à petites cellules, carcinomes neuroendocrines à grandes cellules, carcinoïdes typiques et carcinoïdes atypiques (26). Ainsi le traitement et le pronostic varient largement selon le type de tumeur neuroendocrine, un diagnostic rigoureux est donc essentiel (13,66).

Par ailleurs il existe des cas de métastases au niveau tête et cou de primitif indéterminé, et il est très difficile de savoir si une tumeur neuroendocrine est primitive ou métastatique (13). Ainsi, il est nécessaire que les différents spécialistes des tumeurs neuroendocrines travaillent conjointement. L'utilisation de la microscopie électronique, de l'immunohistochimie ainsi que de l'imagerie est très utile pour déterminer l'origine de la tumeur et pour rechercher des éventuelles métastases. Il

est donc important d'inclure les lésions métastatiques des TNE dans le diagnostic différentiel des tumeurs affectant la région tête et cou (13).

#### 4.1.1 Différents types de tumeurs neuroendocrine au niveau tête et cou

##### 4.1.1.1 Tumeurs neuroendocrines primitives

###### 4.1.1.1.1 Carcinome à cellules de Merkel

Le carcinome à cellules de Merkel est une tumeur neuroendocrine rare de la peau, décrite pour la première fois par Toker en 1972. La plupart des carcinomes à cellules de Merkel sont localisées dans la région tête et cou ou au niveau des extrémités (36,38,40,43,80,81).

Les cellules de Merkel font partie du système neuroendocrine diffus et sont à l'origine de cette tumeur (26,40). Elles sont présentes de façon normale au niveau de l'épiderme, du derme, des ongles et de la muqueuse buccale (26,38,40,80).

Dans la cavité buccale, les cellules de Merkel sont distribuées le long de la couche basale de l'épithélium du palais dur, de la gencive, et au niveau du vermillon de la lèvre (26,80).

Ce sont les cellules neuroendocrines les plus identifiées dans la cavité orale, il est donc légitime de penser que des carcinomes à cellules de Merkel puissent se développer à ce niveau (26,79).

Bien que cette tumeur soit relativement fréquents au niveau tête et cou, sa localisation intra-orale reste rare (25,35,38,42,80,81).

Au niveau de la peau et de la lèvre inférieure, son étiologie la plus fréquente est l'exposition aux rayonnements ultraviolets (26,35,38,40,79). Pour les carcinomes à petites cellules de localisation intra-orale, les facteurs environnementaux prédisposants ne sont pas encore bien identifiés (26), mais il semblerait que les cas situés au niveau de la muqueuse orale se développent suite à une exposition carcinogène, classiquement le tabagisme ou la consommation d'alcool (79).

#### 4.1.1.1.2 Carcinome à petites cellules

Le carcinome neuroendocrine à petites cellules est une tumeur de haut grade de malignité qui apparaît chez des patients âgés ayant des antécédents de tabagisme (13).

La tumeur est très agressive, les atteintes ganglionnaires et les métastases à distances sont fréquentes (13,31)

Les carcinomes à petites cellules primitifs sont rares dans la cavité buccale (79), les localisations extrapulmonaires représentant 2,5 à 4% des carcinomes à petites cellules (31). Très peu de cas sont décrits dans la littérature, on peut notamment citer Benning *et al.* (82) avec un cas localisé au niveau du trigone rétromolaire, ainsi que Yoshida *et al.* (83) qui ont rapporté un cas de carcinome à petites cellules au niveau de la langue.

Les cas de carcinomes neuroendocrines à petites cellules apparaissant dans la région tête et cou sont très agressifs et offrent un pronostic défavorable (31).

#### 4.1.1.1.3 Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Le carcinome neuroendocrine à grandes cellules a été décrit pour la première fois par Travis *et al.* (20) en 1991. C'est une tumeur peu différenciée, de haut grade de malignité, qui partage plusieurs caractéristiques avec le carcinome à petites cellules et le carcinoïde atypique (19). Comme pour le carcinome à petites cellules, les patients sont souvent de gros fumeurs (13).

Le poumon est le site le plus fréquent des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules primitifs (10,19), mais d'autres localisations anatomiques sont possibles (19). En effet, des cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules ont été rapportés dans différents sites de la région tête et cou, telles que les glandes submandibulaires, les sinus, ou le pharynx, le site le plus fréquent étant le larynx (66).

Cette tumeur est rarement décrite dans les voies aérodigestives supérieures (77). Hui *et al.* (84) ont décrit le premier cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules au niveau de la glande parotide, et Greene *et al.* (85) ont décrit le premier cas de localisation laryngée. Lewis *et al.* (86) ont publié une série de dix cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules du larynx. Enfin, Kusafuka *et al.* (87)

ont rapporté huit cas dans la sphère ORL, dont quatre au niveau du larynx, trois de l'oropharynx, et un hypopharyngé.

Cependant le carcinome neuroendocrine à grandes cellules de la tête et du cou, et à fortiori au niveau buccal, reste une entité rare (10,19,79). Peu de cas ont été décrits : un cas de carcinome neuroendocrine à grandes cellules au niveau de la base de la langue et au niveau du trigone rétromolaire a été décrit par Kusafuka *et al.* (88) et par Krishnamurthy *et al.* (89), respectivement.

#### 4.1.1.1.4 Tumeurs carcinoïdes

Les tumeurs carcinoïdes sont divisées en deux catégories : les carcinoïdes typiques, qui sont considérés comme des tumeurs neuroendocrines de bas grade de malignité et les moins agressives des tumeurs neuroendocrines, ainsi que les carcinoïdes atypiques, de grade intermédiaire (15,56–62).

Les carcinoïdes typiques sont des lésions très rares au niveau tête et cou, caractérisées par une agressivité locale (13). Au niveau du larynx ce sont les tumeurs les moins fréquentes, et ne présentent pas de lien avec le tabagisme (10). Au niveau de la cavité buccale, elles sont extrêmement rares, peu de cas ont été décrits (10). Coleman *et al.* (9) ont rapporté un cas de carcinoïde typique au niveau du corps de la mandibule ; Yang *et al.* (90) ont décrit un cas au niveau du trigone rétromolaire.

Les carcinoïdes atypiques sont au contraire les tumeurs neuroendocrine les plus fréquentes au niveau du larynx, elles sont 5 à 15 fois plus fréquentes que les carcinoïdes typiques. La plupart des patients ont des antécédents de tabagisme intensif et il y a une prédilection pour les hommes d'environ 60 ans (10,13). Le comportement clinique de la tumeur est agressif, et les métastases régionales et à distances sont fréquentes (13). Trois cas de carcinoïde atypique ont été décrits dans la littérature : Baker *et al.* (91) avec un cas de carcinoïde atypique du plancher buccal, Abiko *et al.* (92) avec un cas au niveau de la gencive, et Goldman et Barnes (93) qui ont décrit un cas de carcinoïde atypique au niveau de la luette.

#### 4.1.1.2 Tumeurs neuroendocrines métastatiques

Les tumeurs métastatiques provenant de sites à distance et apparaissant au niveau oral et maxillo-facial représentent une très faible proportion des tumeurs orales et maxillo-faciales, de 1 à 8% (13,94).

Presque tous les cancers peuvent métastaser dans la région tête et cou (94). Les cancers du sein étant ceux qui métastasent le plus dans les mâchoires (13). Les cancers pulmonaires peuvent métastaser au niveau des ganglions intrathoraciques mais présentent également des métastases à distance. Au niveau tête et cou, les cancers du poumon sont ceux qui métastasent le plus souvent dans les tissus mous de la cavité buccale (13,56).

Les métastases touchent le plus souvent les tissus durs, l'implication des tissus mous étant rarement rapportée (56,94). Parmi les tissus durs, la mandibule est atteinte dans 80% des cas de métastases osseuses craniofaciales, le plus souvent au niveau de la région prémolo-molaire (13,56,94). Les lésions se présentent alors comme un élargissement de cette région, avec une invasion locale, qui progresse rapidement. Une douleur ainsi qu'un déchaussement des dents peuvent être associés (56).

Au niveau des tissus mous, les métastases touchent le plus souvent la gencive (56,94).

Les mécanismes de métastase dans la région orale et maxillo-faciale ne sont pas bien définis mais il semblerait que la voie hématogène soit plus souvent impliquée que la voie lymphatique (56,94).

Les métastases orales et maxillo-faciales sont la manifestation initiale de la maladie dans environ 25% à un tiers des cancers (56,94), et dans certains cas le site primitif reste inconnu en dépit des examens complémentaires (94). Ces cancers ont alors généralement un mauvais pronostic (94).

Peu de cas de tumeurs neuroendocrines métastatiques apparaissant dans la région tête et cou ont été rapportés (13,56), les carcinomes neuroendocrine de haut grade d'origine pulmonaire étant ceux le plus souvent retrouvés (79).

Salama *et al.* (13) ont décrit quatre cas de tumeurs neuroendocrines métastatiques au niveau de la tête et du cou. Il s'agissait de trois femmes et un homme, âgés de 48 à 82 ans. Pour deux cas, les métastases étaient localisées au niveau des mâchoires, les deux autres étant situées au niveau de la glande parotide. Trois de ces cancers

trouvaient leur origine au niveau pulmonaire et un au niveau du sein. Pour deux des cas, les métastases étaient la manifestation initiale de la maladie.

Li *et al.* (44) ont décrit un cas de carcinome à cellules de Merkel métastatique. Le patient était un homme de 55 ans, HIV positif, qui présentait une métastase gingivale d'un carcinome à cellule de Merkel de la jambe gauche, traité un an auparavant.

#### 4.1.2 Epidémiologie

Les tumeurs neuroendocrines apparaissant dans la région tête et cou, et au niveau de la cavité buccale sont rares. Cependant il semblerait qu'elle soient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe-ratio qui varie selon les études, mais pouvant atteindre 6 :1 au niveau de la cavité buccale, et jusqu'à 11 :1 pour les tumeurs intéressant la muqueuse orale (24,26). Les patients sont généralement âgés d'une cinquantaine ou d'une soixantaine d'années (26).

Concernant les tumeurs apparaissant au niveau des tissus mous, le site le plus fréquemment atteint est la gencive (56,94).

Parmi les tumeurs neuroendocrines apparaissant au niveau de la muqueuse buccale, le carcinome à cellules de Merkel est le type histologique le plus fréquent (26). Au niveau de la lèvre, la distinction entre carcinome à cellules de Merkel cutanée et muqueuse est difficile. Alors que l'exposition solaire est fortement impliquée dans le développement de ce type de tumeur au niveau de la peau et de la lèvre inférieure, les facteurs étiologiques ne sont pas clairement définis pour les cas intra-oraux (26), bien que le tabagisme et la consommation d'alcool soit évoquée dans les cas localisés au niveau de la muqueuse orale (79).

Comme pour les carcinomes à cellules de Merkel cutanés, les cas oraux apparaissent préférentiellement chez des personnes âgées de plus de cinquante ans, l'âge moyen étant d'environ 75 ans (81).

Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules de la cavité buccale apparaissent surtout chez des patients âgés avec des antécédents de tabagisme intensif (13). De la même manière, les patients atteints de carcinome neuroendocrine à grandes cellules au niveau buccal sont souvent de gros fumeurs (10,13).

Les carcinoïdes typiques sont les tumeurs les moins fréquentes au niveau de la tête et du cou (13,24), et contrairement aux tumeurs de haut grade elles ne présentent pas de lien avec le tabagisme (10).

Enfin, les carcinoïdes atypiques sont plus fréquentes que les carcinoïdes typiques au niveau tête et cou, notamment au niveau du larynx où on les retrouve 5 à 15 fois plus souvent que les carcinoïdes typiques. Elles touchent préférentiellement les hommes d'une soixantaine d'année ayant des antécédents de tabagisme (10,13).

### 4.1.3 Diagnostic

Les tumeurs neuroendocrines posent souvent un problème de diagnostic lors des examens standards : les examens microscopiques de routine sont insuffisants pour déterminer le diagnostic final (10,26). L'immunohistochimie est nécessaire pour déterminer l'origine de la tumeur : les marqueurs neuroendocrines tels que la chromogranine A, la synaptophysine et CD56 sont souvent utilisés, la positivité à l'énolase neurospécifique seule ne permet pas de confirmer la différenciation neuroendocrine de la tumeur (10,13).

Un examen clinique complet ainsi qu'une anamnèse poussée sont nécessaires pour confirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine. Des signes cliniques et des symptômes tels qu'une paresthésie au niveau de la mandibule doivent évoquer la présence d'une tumeur : c'est le premier signe de la présence d'une métastase chez environ 30% des patients (13).

Des clichés radiographiques (radiographies périapicales, clichés panoramiques), le CBCT (Cone Beam Computed Tomography), le scanner, l'IRM et la tomographie par émission de positons sont utiles pour évaluer l'étendue des lésions. La biopsie par aspiration à l'aiguille fine de la lésion peut s'avérer utile dans l'établissement d'un diagnostic préopératoire. Cependant, ce n'est pas toujours concluant et l'étude immunohistochimique est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic de tumeur neuroendocrine (13).

## 4.1.4 Traitement et pronostic

### 4.1.4.1 Traitement

La prise en charge varie largement en fonction du type de tumeur (13,66). La chirurgie est la base du traitement des tumeurs neuroendocrines de tous les sites anatomiques, cependant elle n'est suffisante que pour de très rares cas de tumeurs de la tête et du cou (25,78).

Pour les carcinomes à cellules de Merkel, la chirurgie reste la base du traitement, et des marges chirurgicales de 2 à 3 cm sont habituellement recommandées au niveau des troncs et des membres (37,39,41,43,45,48). Au niveau tête et cou, lorsque de telles marges ne peuvent pas être effectuées, une simple exérèse chirurgicale complétée par une radiothérapie de la zone opératoire et du réseau lymphatique régional permettent de réduire le nombre d'échecs locorégionaux (26,40). Par ailleurs, certains auteurs conseillent la chirurgie micrographique de Mohs pour les localisations cervico-céphaliques lorsqu'il est impossible de réaliser une ablation large (40,41,45,48). La chimiothérapie peut être utilisée en complément de la chirurgie et de la radiothérapie dans les cas de carcinomes à cellules de Merkel métastatiques ou dans les cas de tumeurs extensives inopérables (40).

Dans les cas de carcinomes neuroendocrines de haut grade de malignité, une approche multimodale est souvent préconisés, compte tenu de leur agressivité (13,25,83). La nature hautement invasive et rapidement fatale de ces tumeurs, tant au niveau pulmonaire qu'au niveau cervico-facial et buccal, justifie un diagnostic précoce et précis afin qu'un traitement approprié puisse être fourni (83). Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules ainsi que les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules sont pris en charges par une association de chimiothérapie et de radiothérapie. Les protocoles à base de sels de platine et d'étoposide sont les plus utilisés (77,78).

La rareté des carcinoïdes au niveau tête et cou ne permet pas d'établir des recommandations de traitement différentes de celles existant dans le reste de l'organisme (78). Le traitement des carcinoïdes typiques apparaissant au niveau cervico-céphalique consiste en une exérèse chirurgicale, la radiothérapie et la chimiothérapie n'étant pas indiquées (13). Pour les carcinoïdes atypiques, la

chirurgie ainsi que le curage des ganglions régionaux sont recommandés en première intention. La radiothérapie peut être utilisée en complément (13).

#### 4.1.4.2 Pronostic

Le pronostic des tumeurs neuroendocrines varie en fonction du type de tumeur, du stade mais aussi de sa localisation (13,26). Ces tumeurs sont reconnues comme agressives, la majorité des patients développant des métastases régionales et à distance (25,79).

Dans les cas de carcinomes à cellules de Merkel de localisation cervico-céphalique, l'indicateur pronostic le plus important est le stade de la tumeur, les taux de survie étant moins bons pour les stades avancés avec présence de métastases régionales ou à distance (43). Par ailleurs, le pronostic est meilleur pour les lésions localisées au niveau tête et cou que pour les cas localisées au niveau du tronc et des membres, ce qui peut être dû au fait que les lésions sont souvent plus petites au moment du diagnostic lorsqu'elles sont situées au niveau de la tête ou du cou (40). D'autre part, les carcinomes à cellules de Merkel oraux semblent être plus agressifs qu'au niveau cutané (26,81), avec deux tiers des carcinomes à cellules de Merkel oraux ayant abouti au décès du patient dans les deux ans suivant le diagnostic initial (26).

Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont associés aux plus mauvais pronostics et taux de survie, malgré la mise en place d'une approche multimodale. En effet, les carcinomes à petites cellules ainsi que les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules de la cavité buccale ont un comportement clinique très agressif et rapidement évolutif. Leur pronostic est très sombre, la survie moyenne est de 9,8 mois après le diagnostic initial, la plupart des patients ne survivant pas aux métastases à distance (13,26,77). Dans la série de Lewis *et al.* (86), parmi les 10 cas décrits, 8 sont décédés dans les 3 ans. La durée moyenne entre le diagnostic et le décès du patient était de 1,2 an. Pour la série de Kusafuka *et al.* (87), 50% des patients sont décédés, après 31 mois en moyenne.

Enfin, les carcinoïdes atypiques présentent des taux de survie à 5 et 10 ans de 48% et 30% respectivement, tandis que les carcinoïdes typiques ont un comportement clinique moins agressif (13).

## 4.2 Présentation d'un cas clinique

### 4.2.1 Motif de consultation

Un patient de 70 ans a été adressé par son praticien traitant au service de médecine et chirurgie buccale du CHU de Strasbourg, en juin 2014, pour un avis concernant une lésion gingivale suspecte entourant la dent 27. Les antécédents du patient étaient une embolie pulmonaire en 2002 traitée par Previscan<sup>®</sup> et un adénocarcinome pulmonaire gauche avec métastase pleurale diagnostiqué en février 2013 et traité initialement par plusieurs lignes de chimiothérapie (carboplatine-pemetrexed). Le patient présentait un tabagisme à 60 paquet-années sevré depuis plusieurs années. Il bénéficiait d'un traitement d'entretien par chimiothérapie à base d'Erlotinib, un inhibiteur du facteur EGFR au moment de la consultation initiale.

### 4.2.2 Examen clinique

L'examen clinique intrabuccal a révélé la présence d'une lésion gingivale hyperplasique, volumineuse mais non douloureuse, autour de la dent numéro 27, apparue environ 1 mois auparavant. La dent était vitale et ne présentait pas de mobilité. Par ailleurs, aucun saignement n'avait été observé au niveau de la lésion gingivale, et le patient n'avait jamais présenté aucune autre lésion buccale avant cela.

L'examen exobuccal montrait une adénopathie sous-mandibulaire gauche non douloureuse.



Figure 5 : Vue endobuccale de la lésion entourant la dent 27

Source : Dr Bornert, Département de Chirurgie buccale, HUS

### 4.2.3 Examen radiographique

L'examen radiographique consistait en un panoramique dentaire. En dehors de la présence de multiples foyers infectieux dentaires, cet examen a permis de constater la présence d'une alvéolyse généralisée, mais pas spécifiquement en rapport avec la lésion gingivale au niveau de la dent numéro 27.

Un cone-beam complémentaire a été réalisé le jour même. Cet examen a montré l'absence de signes d'ostéolyse au niveau de la lésion.

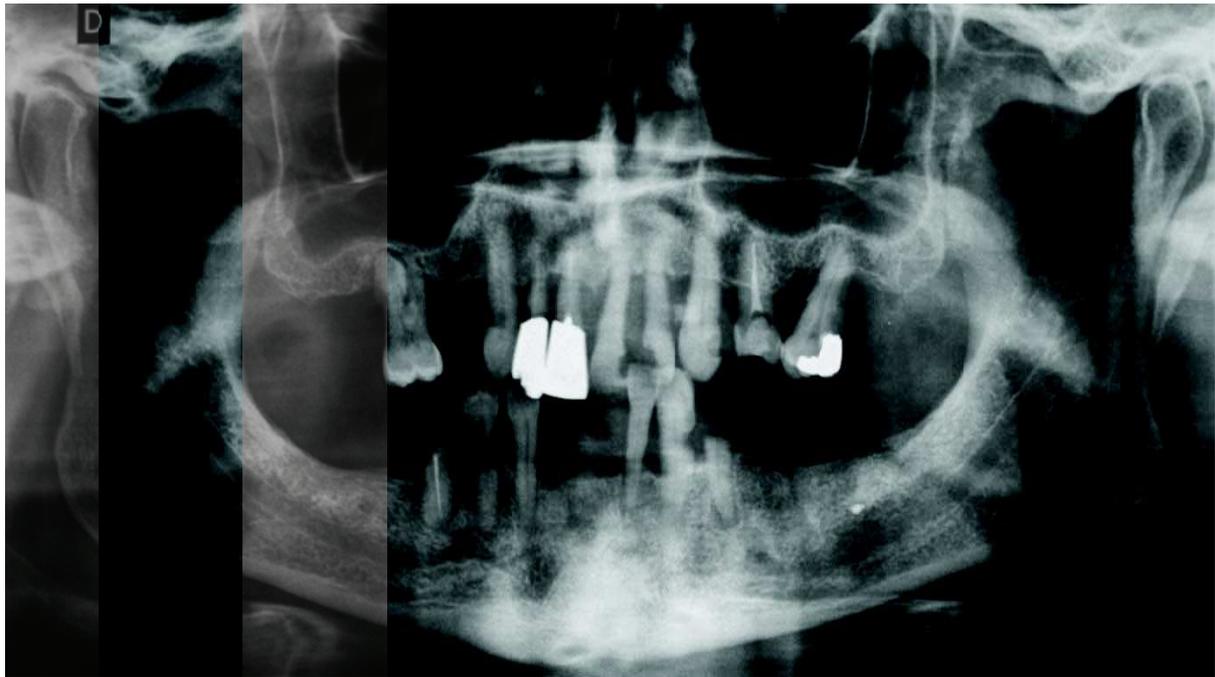


Figure 6 : Panoramique dentaire initial

Présence de multiples foyers infectieux dentaires. Alvéolyse généralisée.

Source : Unité de radiologie, Pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires, HUS

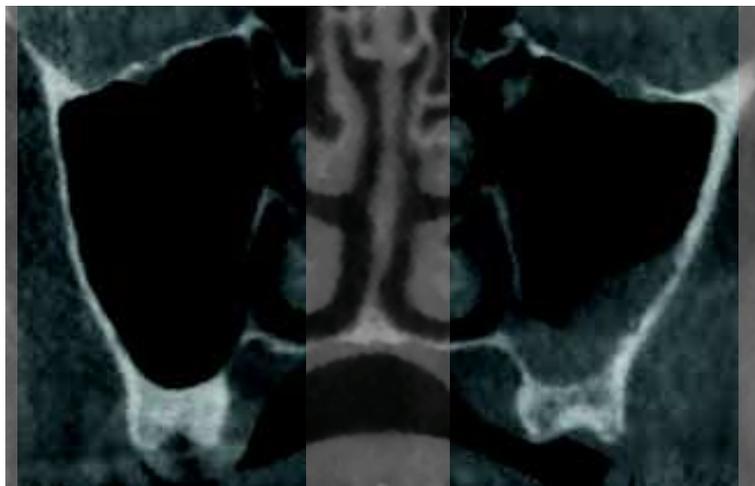


Figure 7 : Cone-beam initial

Absence de signes d'ostéolyse au niveau du bas fond sinusien gauche.

Source : Unité de radiologie, Pôle de Médecine et de Chirurgie bucco-dentaires, HUS

#### 4.2.4 Prise en charge

La prise en charge a consisté en l'avulsion de la dent numéro 27, en un curetage de l'alvéole, puis en l'exérèse de la lésion gingivale dans la même séance sous anesthésie locale.

La pièce opératoire a ensuite été envoyée au laboratoire pour un examen anatomopathologique.

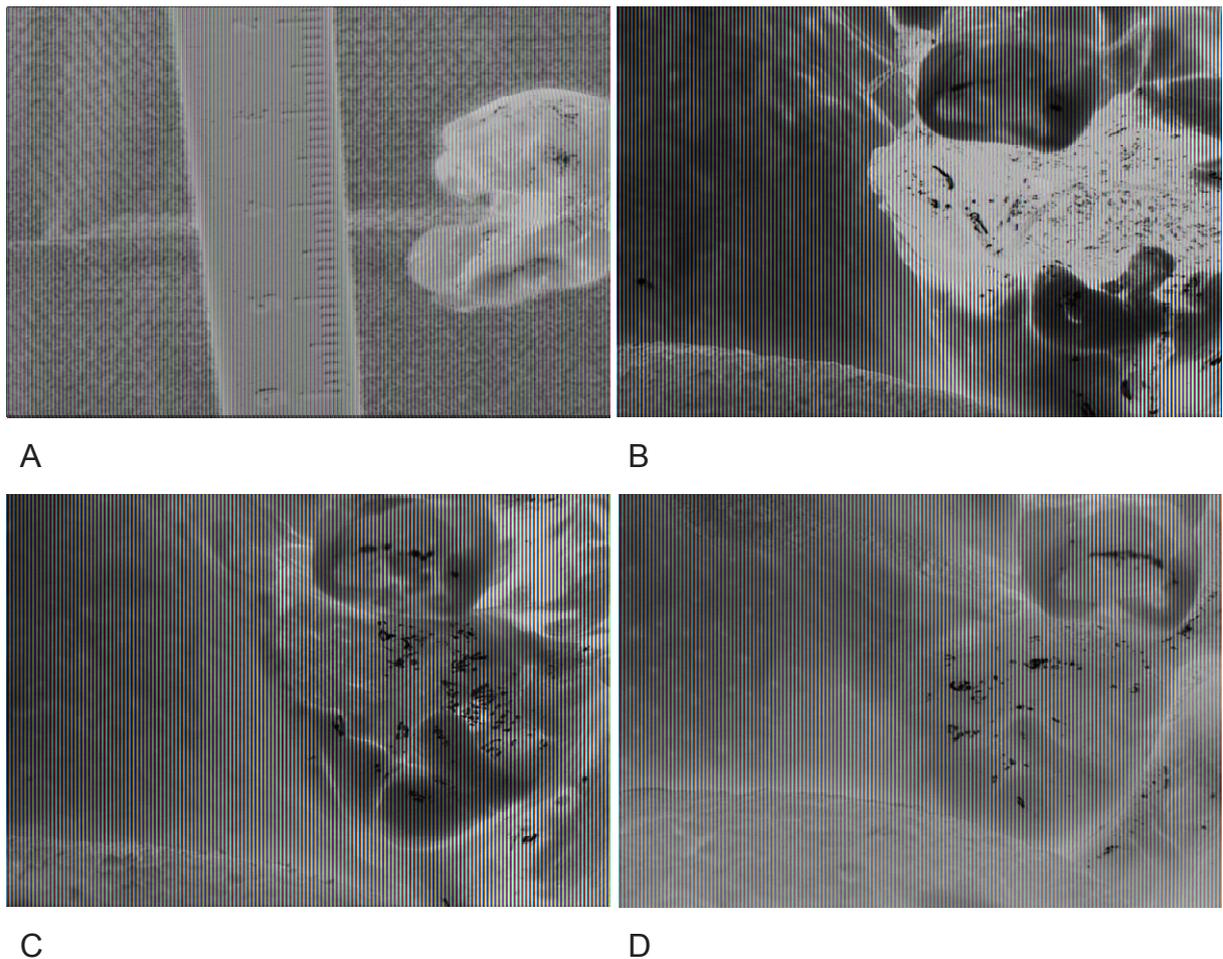


Figure 8: Vues de la pièce et du site opératoires.

A pièce opératoire ; B vue post-opératoire immédiate, utilisation de surgicel\*et sutures pour l'hémostase ; C et D aspect post-opératoire à 1 semaine et 3 semaines.

Source : Dr Bornert, Département de Chirurgie buccale, HUS

## 4.2.5 Anatomopathologie

### 4.2.5.1 Histologie

L'examen histologique de la pièce opératoire a mis en évidence un épithélium bordé par un revêtement malpighien pluristratifié, focalement ulcéré, et un chorion massivement infiltré par une prolifération de cellules carcinomateuses de grande taille, organisées en travées, et très rarement autour de la lumière glandulaire.

Les cellules carcinomateuses présentent un noyau ovalaire, irrégulier, à chromatine mouchetée « poivre et sel », et un cytoplasme éosinophile.

De nombreuses mitoses peuvent être observées, mais aucun foyer de nécrose.

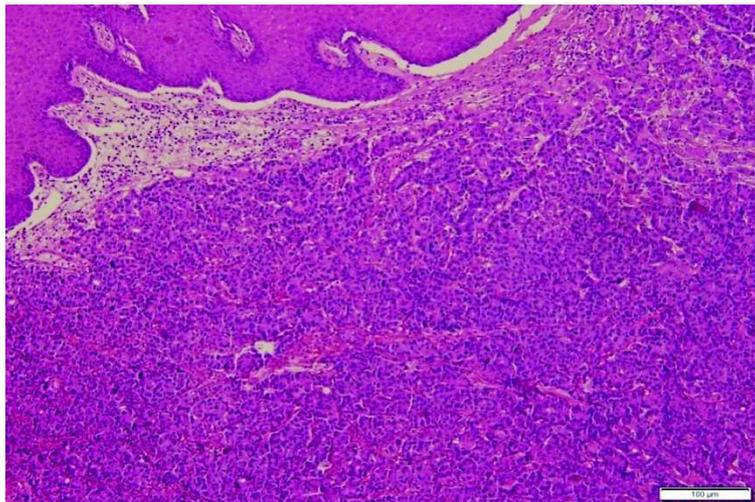


Figure 9: Vue en microscopie optique (grossissement x10)

Coloration Hématoxyline-éosine

Source : Département de Pathologie, HUS

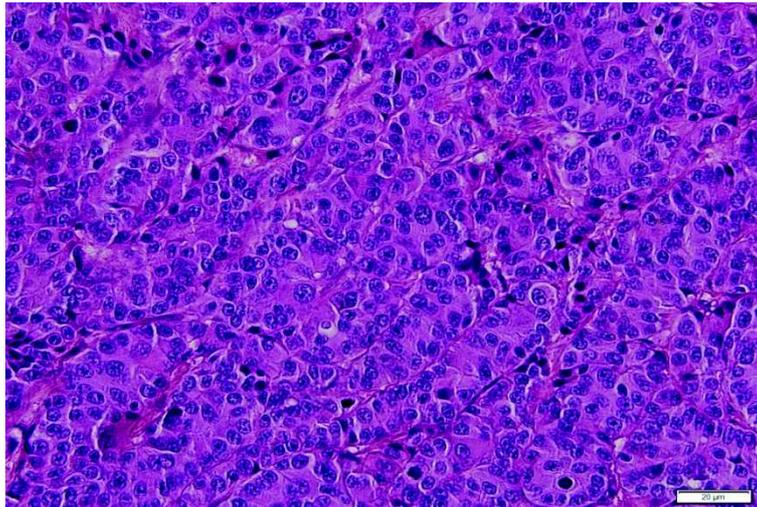


Figure 10 : Vue en microscopie optique (grossissement x40)

Coloration Hématoxyline-éosine

Présence de grandes cellules dans le chorion avec de nombreuses mitoses

Source : Département de Pathologie, HUS

#### 4.2.5.2 Immunohistochimie

L'étude immunohistochimique a démontré que les cellules tumorales étaient positives pour Cytokératine 7, Chromogranine A, Synaptophysine, et CD56. En revanche, elles étaient négatives pour le facteur de transcription TTF-1, et la cytokératine 20.

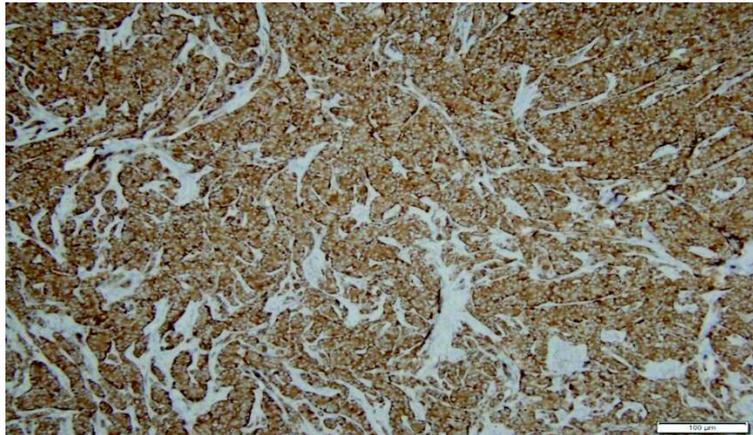


Figure 11 : Vue microscopique (grossissement x10)

Marquage à la synaptophysine

Immunohistochimie positive intracytoplasmique diffuse à la synaptophysine

Source : Département de Pathologie, HUS

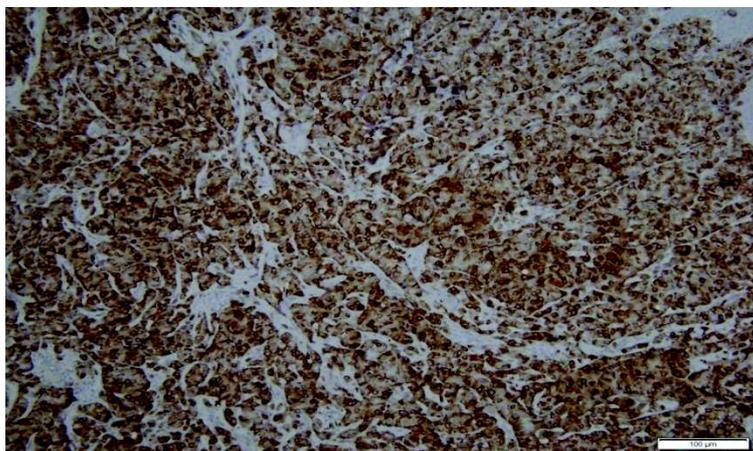


Figure 12 : Vue microscopique (grossissement x10)

Marquage à la chromogranine A

Immunohistochimie positive intracytoplasmique diffuse à la chromogranine A

Source : Département de Pathologie, HUS

#### 4.2.5.3 Diagnostic

L'examen d'anatomopathologie a conclu à « un carcinome neuroendocrine à grandes cellules de grade 3 plutôt secondaire »

#### 4.2.6 Examens complémentaires

Une tomographie par émission de positons a été réalisée environ 2 mois après la biopsie de la lésion gingivale. Elle a mis en évidence une évolution métastatique de la maladie, avec présence de métastases au niveau cervico-céphalique et au niveau thoracique.

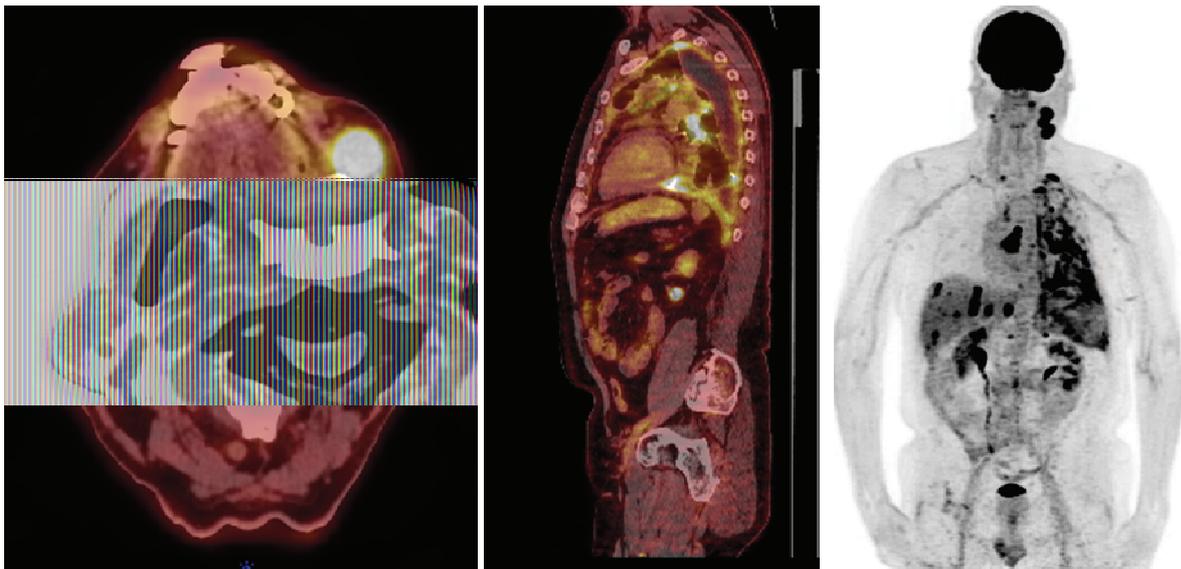


Figure 13 : Tomographie par émission de positons

Présence de métastases au niveau cervico-céphalique et au niveau thoracique.

Source : Service de médecine Nucléaire de Chirurgie, HUS

### 4.2.7 Evolution

Suite au diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules, un traitement par chimiothérapie, basé sur l'association carboplatine-étoposide et sur le paclitaxel, a été remis en place chez ce patient dans le but d'obtenir une régression des lésions métastatiques. Malgré cela, la lésion endobuccale a rapidement récidivé en arrière de la dent numéro 25, et s'est étendue au niveau jugal.

Malgré la chimiothérapie les métastases n'ont pas régressé, et le patient est décédé environ un an après la découverte de la lésion gingivale.



Figure 14 : Photographie endobuccale à 9 mois post-biopsie

Signe de récidence de la lésion au niveau gingival

Source : Dr Bornert, Département de Chirurgie buccale, HUS

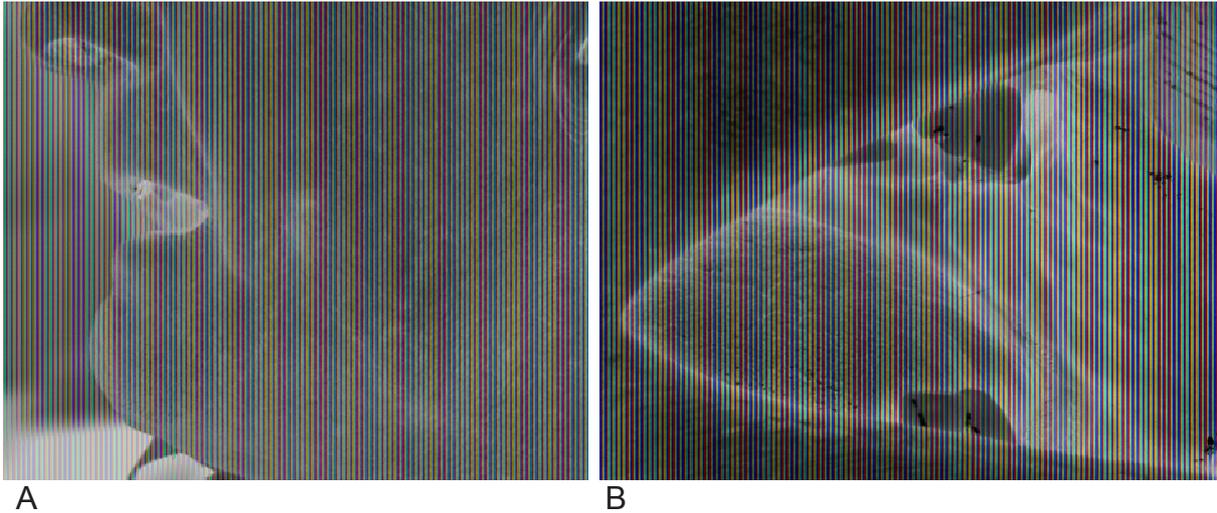


Figure 15 : Photographies à 9 mois post-biopsie

Extension de la lésion au niveau jugal face externe (A) et interne (B)

Source : Dr Bornert, Département de Chirurgie buccale, HUS

#### 4.2.8 Discussion : lésion primitive ou secondaire

L'examen d'anatomopathologie a permis de poser le diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Cependant, compte tenu des antécédents du patient, il s'agissait encore de déterminer si la lésion était un carcinome neuroendocrine primitif de la gencive, ou s'il s'agissait d'une métastase gingivale d'un carcinome pulmonaire composite comportant un contingent adénocarcinomateux et un contingent neuroendocrine à grandes cellules.

Une relecture du prélèvement pleural qui avait permis de diagnostiquer l'adénocarcinome pulmonaire un an et demi auparavant a alors été effectuée. Cet examen avait mis en évidence la présence de cellules positives pour TTF-1 et pour les cytokératines 7, et négatives pour les cytokératines 20. Par ailleurs, il n'avait pas mis en évidence de différenciation neuroendocrine, seul un composant adénocarcinomateux avait alors été retrouvé alors que la lésion gingivale avait clairement été diagnostiquée en carcinome neuroendocrine à grandes cellules. Rappelons que la biopsie de la lésion gingivale révélait que les cellules étaient positives pour différents marqueurs neuroendocrines, à savoir la chromogranine A, la synaptophysine, la cytokératine 7, ainsi que CD56, et négatives pour le facteur de

transcription TTF-1 et pour la cytokératine 20. Cela laisse supposer que le carcinome pulmonaire et la lésion gingivale sont deux entités bien distinctes, et donc que le carcinome gingival est une lésion primitive.

Cependant, bien que les carcinomes neuroendocrines puissent être retrouvés dans presque tout l'organisme, les tumeurs neuroendocrines primitives de la cavité buccale sont très rares, avec moins d'une dizaine de cas décrits dans la littérature (9,10,19,24,26,79). Il est donc très peu probable que la lésion gingivale soit une lésion primitive.

Par ailleurs, dans les cas de carcinomes composites, un des contingents peut être absent lors de l'examen histologique (60). De plus, seul 50% des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules pulmonaires sont positifs pour TTF-1 (56,57). On peut alors supposer que le carcinome pulmonaire ait été un carcinome composite avec un contingent adénocarcinomateux (dont les cellules étaient positives pour TTF-1), et un contingent neuroendocrine (négatif pour TTF-1) qui était absent lors du premier examen histologique. La lésion gingivale serait alors une métastase de ce carcinome composite au niveau buccal, qui ne posséderait que le contingent neuroendocrine, ce qui expliquerait alors que les cellules soient négatives pour le facteur de transcription TTF-1.

De plus, le poumon est le site le plus fréquent des carcinomes neuroendocrines à grandes cellules primitifs (10,19), notamment chez les patients ayant des antécédents de tabagisme. En effet, la majorité des patients atteints de carcinome neuroendocrine à grandes cellules pulmonaires (85 à 98%) sont de gros fumeurs (56), et les carcinomes neuroendocrines pulmonaires sont ceux qui métastasent le plus souvent au niveau des tissus mous de la cavité buccale (13,19,56,79). Ces deux arguments sont en faveur de la théorie selon laquelle la lésion buccale est en réalité une métastase gingivale d'un carcinome composite comportant un contingent adénocarcinomateux et un contingent neuroendocrine à grandes cellules.

Enfin, le patient a bénéficié d'un traitement par Erlotinib après le diagnostic de son cancer pulmonaire en 2013. Il s'agit d'un inhibiteur du facteur de croissance épithélial (un anti-EGFR). Or dans le cas d'un carcinome composite, il serait possible que le contingent neuroendocrine puisse apparaître suite à un traitement anti-EGFR (95), ce qui conforterait l'hypothèse de la métastase.

#### 4.2.9 Conclusion

Ainsi, en confrontant les données issues des différents examens avec celles de la littérature, et compte tenu de la chronologie d'apparition des lésions, il est possible d'affirmer que la lésion gingivale était en réalité une métastase gingivale d'un carcinome pulmonaire composite non à petites cellules, associant un contingent adénocarcinomateux et un contingent neuroendocrine à grandes cellules.

Un seul cas a été décrit dans la littérature pour l'instant.

Malgré la prise en charge de la lésion gingivale, d'autres métastases sont rapidement apparues chez ce patient, et le traitement par chimiothérapie n'a pas permis de stopper l'évolution de la maladie. Le patient est décédé près d'un an après la découverte de la lésion gingivale.

## Conclusions

Ce travail constitue une mise au point sur la place des tumeurs neuroendocrines dans la pathologie tumorale de la cavité buccale.

Bien qu'elles soient rarement rencontrées au niveau buccal, il est tout de même indispensable de mieux comprendre les facteurs d'apparition des tumeurs neuroendocrines afin d'en améliorer le diagnostic.

Leur présentation clinique peu spécifique contribue à retarder l'établissement du diagnostic. En effet, la majorité des tumeurs neuroendocrines sont cliniquement silencieuses. Certaines tumeurs sont cependant associées à un syndrome de sécrétion hormonale, induisant des symptômes systémiques non spécifiques tels que diarrhée, bronchospasme ou bouffées de chaleur...

En France, le réseau d'expertise anatomopathologique TENpath fondé en 2010, et le réseau clinique RENATEN ont pour but d'aider au diagnostic, à la prise en charge ainsi qu'au référencement des tumeurs neuroendocrines de l'adulte. Ces réseaux ont permis de montrer une augmentation de leur incidence au cours des dernières années, et concourent à l'amélioration des moyens diagnostiques et des connaissances des soignants concernant ces tumeurs. D'autre part, des données sur la répartition de ces tumeurs au sein de l'organisme ont pu être dégagées, les localisations gastro-entéro-pancréatiques et thoraciques restant les plus fréquentes. Le pronostic des tumeurs neuroendocrines varie en fonction de plusieurs facteurs. Le caractère peu différencié de la tumeur, un grade histologique élevé ainsi que la présence de métastases à distance sont à l'origine d'un pronostic plus défavorable.

Au niveau de la cavité buccale, les tumeurs neuroendocrines, qu'elles soient primitives ou métastatiques, sont extrêmement rares.

L'utilisation de moyens de diagnostic adéquats est indispensable pour déterminer l'origine de la tumeur et rechercher systématiquement d'éventuelles métastases. Les examens d'anatomo-pathologie doivent combiner les colorations classiques et les marquages immunohistochimiques (permettant d'identifier l'énolase neurospécifique, la synaptophysine, les chromogranines, la molécule N-CAM et des marqueurs

neuroendocrines spécifiques), afin de mettre en évidence la morphologie des cellules tumorales et de confirmer leur caractère neuroendocrine. Les examens d'imagerie, et notamment la tomographie par émission de positons, permettent alors d'observer l'activité métabolique des cellules tumorales, et ainsi d'objectiver la présence d'éventuelles métastases.

Ainsi, au travers d'une revue de la littérature, nous avons pu mettre en évidence que les tumeurs neuroendocrines de la cavité buccale présentent un spectre histopathologique varié, ce qui implique une grande variabilité, tant dans le traitement à entreprendre que dans le pronostic de la tumeur. Les patients souffrant d'une tumeur neuroendocrine de la cavité buccale sont généralement des hommes âgés d'une cinquantaine ou d'une soixantaine d'années. Les facteurs étiologiques les plus souvent impliqués dans l'apparition d'une telle tumeur au niveau buccal sont l'exposition solaire et le tabagisme. Les carcinomes neuroendocrines métastatiques de haut grade de malignité d'origine pulmonaire sont les tumeurs les plus fréquemment retrouvées, comme le témoigne le cas clinique présenté. Les métastases touchent alors le plus souvent les tissus durs, notamment la mandibule, alors que les tissus mous semblent plus rarement atteints. Le cas clinique a pu nous montrer que l'approche diagnostique apparaît complexe. Il est donc nécessaire d'établir une collaboration active entre les différents spécialistes des tumeurs neuroendocrines. Malgré la mise en place d'un traitement adapté, le pronostic de telles lésions reste sombre, et la plupart des patients ne survivent pas plus d'un an suite à la découverte de la maladie.

Il paraît indispensable d'améliorer la connaissance des soignants concernant les tumeurs neuroendocrines et de faire appel aux réseaux d'experts mis en place en cas de suspicion de l'une d'entre elles. Tout cela permettrait de diagnostiquer des lésions à un stade précoce dans le but d'améliorer le pronostic de la maladie.

## SIGNATURE DES CONCLUSIONS

Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : RISS Hélène

Titre de la thèse : Tumeurs neuroendocrines de la cavité buccale : mise au point.

Directeur de thèse : Docteur RIEMENSCHNEIDER-CHILLES Sylvia

VU

Strasbourg, le : 30.05.2016

Le Président du Jury,



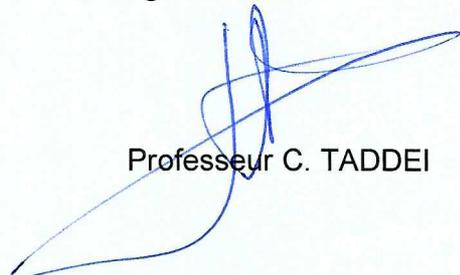
Professeur F. MEYER

VU

07 JUIN 2016

Strasbourg, le :

Le Doyen de la Faculté  
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,



Professeur C. TADDEI

1. Saint-André J-P, Valo I, Guyétant S. Anatomie pathologique des tumeurs neuro-endocrines. *E-Mém Académie Natl Chir.* 2003;2(3):47–52.
2. Saint-André JP, Dupré F, Chenue F, Guyétant S. [Histopathology of neuroendocrine tumors]. *Ann Endocrinol.* 1997;58(2):101–11.
3. Saint-André J-P, Guyétant S. Système de cellules neuroendocrines. *Encycl Méd Chir Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris Tous Droits Réservés Endocrinol-Nutr.* 10-001-L-10, 2000, 9p.
4. Schlumberger M, Baudin E. [Neuroendocrine tumors]. *Ann Endocrinol.* 1997;58(2):95–9.
5. Pearse AG, Takor T. Embryology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc.* 1979 Aug;38(9):2288–94.
6. Klöppel G. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;21(1):15–31.
7. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, et al. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2003 Jul;14(7):1135–41.
8. Oudidi A, Hachimi H, El Alami MN. [Neuroendocrine carcinoma of the parotid gland]. *Ann Endocrinol.* 2006 Sep;67(4):360–3.
9. Coleman H, Kennedy M, Altini M, Crooks J, Tsakiris P. Neuroendocrine (carcinoid) tumor of the mandible: a case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996 Jan;81(1):74–8.
10. Wu B-Z, Gao Y, Yi B. Primary neuroendocrine carcinoma in oral cavity: two case reports and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2014 Mar;72(3):633–44.
11. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015 Feb 15;121(4):589–97.
12. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008 Nov 15;113(10):2655–64.
13. Salama AR, Jham BC, Papadimitriou JC, Scheper MA. Metastatic neuroendocrine carcinomas to the head and neck: report of 4 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Aug;108(2):242–7.

14. Cassier PA, Walter T, Eymard B, Ardisson P, Perol M, Paillet C, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer*. 2009 Aug 1;115(15):3392–9.
15. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris CC, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. IARC Press. Lyon; 2004. 344 p.
16. Said-Al-Naief N, Sciandra K, Gnepp DR. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma (atypical carcinoid) of the parotid gland: report of three cases with contemporary review of salivary neuroendocrine carcinomas. *Head Neck Pathol*. 2013 Sep;7(3):295–303.
17. Rossi G, Bisagni A, Cavazza A. High-grade neuroendocrine carcinoma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014 Jul;20(4):332–9.
18. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press. Lyon; 2005. 430 p. (World Health Organization Classification of Tumours).
19. Kusafuka K, Ferlito A, Lewis JS, Woolgar JA, Rinaldo A, Slootweg PJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol*. 2012 Mar;48(3):211–5.
20. Travis WD, Linnoila RI, Tsokos MG, Hitchcock CL, Cutler GB, Nieman L, et al. Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 1991 Jun;15(6):529–53.
21. Mills SE. Neuroectodermal neoplasms of the head and neck with emphasis on neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2002 Mar;15(3):264–78.
22. Moran CA, Suster S, Coppola D, Wick MR. Neuroendocrine carcinomas of the lung: a critical analysis. *Am J Clin Pathol*. 2009 Feb;131(2):206–21.
23. Rindi G, Klersy C, Inzani F, Fellegara G, Ampollini L, Ardizzoni A, et al. Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Feb;21(1):1–16.
24. Kurohara K, Uzawa N, Michi Y, Harada K. A neuroendocrine tumor in the maxilla. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2012 Nov;70(11):e679–82.
25. Cymerman JA, Kulkarni R, Gouldsbrough D, McCaul J. Small cell neuroendocrine tumour of the anterior tongue: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(8):753–5.

26. Mahomed F. Neuroendocrine cells and associated malignancies of the oral mucosa: a review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2010 Feb;39(2):121–7.
27. Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2001;12 Suppl 2:S69–72.
28. Zarebczan B, Chen H. Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Dec;39(4):801–10.
29. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2002 Apr;13(4):614–21.
30. Naraev BG, Strosberg JR, Halfdanarson TR. Current status and perspectives of targeted therapy in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncology*. 2012;83(3):117–27.
31. Hosokawa S, Okamura J, Takizawa Y, Mineta H. Long-term survival of a patient with primary small cell neuroendocrine carcinoma of the maxillary sinus: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2013 Aug;71(8):e248–52.
32. Mochizuki Y, Omura K, Sakamoto K, Nakanishi S, Satoh K, Marukawa E, et al. A case of primary combined neuroendocrine carcinoma with squamous cell carcinoma in the upper gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Apr;109(4):e34–9.
33. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch Int J Pathol*. 1995;425(6):547–60.
34. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol*. 1972 Jan;105(1):107–10.
35. Yom SS, Rosenthal DI, El-Naggar AK, Kies MS, Hessel AC. Merkel cell carcinoma of the tongue and head and neck oral mucosal sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Jun;101(6):761–8.
36. Taner C, Sieg P. Merkel cell carcinoma of the face: follow-up report of 10 cases in Germany. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jul;48(5):378–82.
37. Benessahraoui M, Dalstein V, Lorchel F, Algros M-P, Puzenat E, Louvat P, et al. [Merkel cell carcinoma: descriptive study of 24 cases (1993-2001)]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2003 Sep;24(9):560–8.
38. Prabhu S, Smitha RS, Punnya VA. Merkel cell carcinoma of the alveolar mucosa in a young adult: a rare case report. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Jan;48(1):48–50.

39. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Goytia V, Jones WE, Joyner M, et al. A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2007 Dec;30(6):624–36.
40. Lawenda BD, Thiringer JK, Foss RD, Johnstone PA. Merkel cell carcinoma arising in the head and neck: optimizing therapy. *Am J Clin Oncol*. 2001 Feb;24(1):35–42.
41. Ramahi E, Choi J, Fuller CD, Eng TY. Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2013 Jun;36(3):299–309.
42. Longo F, Califano L, Mangone GM, Errico ME. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the oral mucosa: report of a case with immunohistochemical study and review of the literature. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1999 Feb;28(2):88–91.
43. Blythe JNSJ, Macpherson D, Reuther WJ, Ethunandan M, Ilankovan V, Sharma S, et al. Management of early stage cutaneous Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Nov;52(9):806–9.
44. Li M, Saghafi N, Freymiller E, Basile JR, Lin Y-L. Metastatic Merkel cell carcinoma of the oral cavity in a human immunodeficiency virus-positive patient and the detection of Merkel cell polyomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 May;115(5):e66–71.
45. Eich HT, Eich D, Staar S, Mauch C, Stützer H, Groth W, et al. Role of postoperative radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2002 Feb;25(1):50–6.
46. Eng TY, Boersma MGK, Fuller CD, Cavanaugh SX, Valenzuela F, Herman TS. Treatment of merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2004 Oct;27(5):510–5.
47. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 1998 Oct 22;339(17):1247–8.
48. Eng TY, Naguib M, Fuller CD, Jones WE, Herman TS. Treatment of recurrent Merkel cell carcinoma: an analysis of 46 cases. *Am J Clin Oncol*. 2004 Dec;27(6):576–83.
49. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2300–9.
50. Mann GB, Allen PJ, Coit DG. Merkel cell carcinoma. *Aust N Z J Surg*. 1999 Feb;69(2):87.
51. Boyer JD, Zitelli JA, Brodland DG, D'Angelo G. Local control of primary Merkel cell carcinoma: review of 45 cases treated with Mohs micrographic surgery with and without adjuvant radiation. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Dec;47(6):885–92.

52. Patel TN, Patel SB, Franca K, Chacon AH, Nouri K. Mohs micrographic surgery: history, technique, and advancements. *Skinmed*. 2014 Oct;12(5):289–92.
53. Meeuwissen JA, Bourne RG, Kearsley JH. The importance of postoperative radiation therapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Jan 15;31(2):325–31.
54. Morrison WH, Peters LJ, Silva EG, Wendt CD, Ang KK, Goepfert H. The essential role of radiation therapy in securing locoregional control of Merkel cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Sep;19(3):583–91.
55. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, Heslin MJ, Bland KI, Beenken SW. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. *Ann Surg Oncol*. 2001 Apr;8(3):204–8.
56. Schneider KM, Martinez AY, Guglielmi M. Large cell neuroendocrine carcinoma: topic review and a unique case of metastasis to the mandible. *J Maxillofac Oral Surg*. 2015 Mar;14(Suppl 1):120–6.
57. Brambilla E, Lantuejoul S. [Thoracic neuroendocrine tumors]. *Ann Pathol*. 2005 Dec;25(6):529–44.
58. Brambilla E. [Large-cell neuroendocrine carcinoma: a new clinicopathologic entity]. *Rev Pneumol Clin*. 2000 Nov;56(5):283–5.
59. Han G, Wang Z, Guo X, Wang M, Wu H, Liu D. Extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinoma of the paranasal sinuses: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2012 Oct;70(10):2347–51.
60. Yamada K, Maeshima AM, Tsuta K, Tsuda H. Combined high-grade neuroendocrine carcinoma of the lung: clinicopathological and immunohistochemical study of 34 surgically resected cases. *Pathol Int*. 2014 Jan;64(1):28–33.
61. Mairinger FD, Walter RFH, Werner R, Christoph DC, Ting S, Vollbrecht C, et al. Activation of angiogenesis differs strongly between pulmonary carcinoids and neuroendocrine carcinomas and is crucial for carcinoid tumourgenesis. *J Cancer*. 2014;5(6):465–71.
62. Brambilla E. [Classification of broncho-pulmonary cancers (WHO 1999)]. *Rev Mal Respir*. 2002 Sep;19(4):455–66.
63. Yeh Y-C, Chou T-Y. Pulmonary neuroendocrine tumors: study of 90 cases focusing on clinicopathological characteristics, immunophenotype, preoperative biopsy, and frozen section diagnoses. *J Surg Oncol*. 2014 Mar;109(3):280–6.
64. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer*. 1993 Nov 15;72(10):3099–105.

65. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1977 Mar;35(3):292–8.
66. Ferlito A, Strojan P, Lewis JS, Perez-Ordoñez B, Rinaldo A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck: a distinct clinicopathologic entity. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2014 Aug;271(8):2093–5.
67. Noel-Savina E, Descourt R. Focus on treatment of lung carcinoid tumor. *OncoTargets Ther*. 2013;6:1533–7.
68. Dahabreh J, Stathopoulos GP, Koutantos J, Rigatos S. Lung carcinoid tumor biology: treatment and survival. *Oncol Rep*. 2009 Mar;21(3):757–60.
69. Folpe AL, Gown AM, Lamps LW, Garcia R, Dail DH, Zarbo RJ, et al. Thyroid transcription factor-1: immunohistochemical evaluation in pulmonary neuroendocrine tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1999 Jan;12(1):5–8.
70. Oliveira AM, Tazelaar HD, Myers JL, Erickson LA, Lloyd RV. Thyroid transcription factor-1 distinguishes metastatic pulmonary from well-differentiated neuroendocrine tumors of other sites. *Am J Surg Pathol*. 2001 Jun;25(6):815–9.
71. Du EZ, Goldstraw P, Zacharias J, Tiffet O, Craig PJ, Nicholson AG, et al. TTF-1 expression is specific for lung primary in typical and atypical carcinoids: TTF-1-positive carcinoids are predominantly in peripheral location. *Hum Pathol*. 2004 Jul;35(7):825–31.
72. He P, Gu X, Wu Q, Lin Y, Gu Y, He J. Pulmonary carcinoid tumorlet without underlying lung disease: analysis of its relationship to fibrosis. *J Thorac Dis*. 2012 Dec;4(6):655–8.
73. D'Agati VD, Perzin KH. Carcinoid tumorlets of the lung with metastasis to a peribronchial lymph node. Report of a case and review of the literature. *Cancer*. 1985 May 15;55(10):2472–6.
74. Dogan R, Kara M, Gundogdu AG, Firat P. An underrated potential risk of bronchiectasis: lymph node metastasis of a pulmonary tumorlet. *Acta Chir Belg*. 2009 Feb;109(1):109–11.
75. Hausman DH, Weimann RB. Pulmonary tumorlet with hilar lymph node metastasis. Report of a case. *Cancer*. 1967 Sep;20(9):1515–9.
76. Scoazec J-Y, les membres du réseau TENpath. [TENpath network, an expertise pathology network dedicated to sporadic and inherited adult neuroendocrine tumors: first evaluation and first lessons]. *Ann Pathol*. 2014 Feb;34(1):34–9.

77. Elloumi F, Fourati N, Siala W, Ghorbell L, Jlidi R, Ghorbel A, et al. [Large cell neuroendocrine carcinoma of the nasopharynx: A case report]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol*. 2014 Jun;18(3):208–10.
78. Barker JL, Glisson BS, Garden AS, El-Naggar AK, Morrison WH, Ang KK, et al. Management of nonsinonasal neuroendocrine carcinomas of the head and neck. *Cancer*. 2003 Dec 1;98(11):2322–8.
79. Lewis JS, Duncavage E, Klonowski PW. Oral cavity neuroendocrine carcinoma: a comparison study with cutaneous Merkel cell carcinoma and other mucosal head and neck neuroendocrine carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Aug;110(2):209–17.
80. Mir R, Sciubba JJ, Bhuiya TA, Blomquist K, Zelig D, Friedman E. Merkel cell carcinoma arising in the oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Jan;65(1):71–5.
81. Vigneswaran N, Müller S, Lense E, Stacey B, Hewan-Lowe K, Weathers DR. Merkel cell carcinoma of the labial mucosa. An immunohistochemical and ultrastructural study with a review of the literature on oral Merkel cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Aug;74(2):193–200.
82. Benning TL, Vollmer RT, Crain BJ, Shelburne JD. Neuroendocrine carcinoma of the oral cavity. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 1990 Sep;3(5):631–4.
83. Yoshida H, Onizawa K, Hirohata H. Neuroendocrine carcinoma of the tongue: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1995 Jul;53(7):823–7.
84. Hui KK, Luna MA, Batsakis JG, Ordóñez NG, Weber R. Undifferentiated carcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Jan;69(1):76–83.
85. Greene L, Brundage W, Cooper K. Large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a case report and a review of the classification of this neoplasm. *J Clin Pathol*. 2005 Jun;58(6):658–61.
86. Lewis JS, Spence DC, Chiosea S, Barnes EL, Brandwein-Gensler M, El-Mofty SK. Large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: definition of an entity. *Head Neck Pathol*. 2010 Sep;4(3):198–207.
87. Kusafuka K, Abe M, Iida Y, Onitsuka T, Fuke T, Asano R, et al. Mucosal large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck regions in Japanese patients: a distinct clinicopathological entity. *J Clin Pathol*. 2012 Aug;65(8):704–9.
88. Kusafuka K, Asano R, Kamijo T, Iida Y, Onitsuka T, Kameya T, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the tongue base: case report of an unusual location with immunohistochemical analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Mar;38(3):296–9.

89. Krishnamurthy A, Vaidhyanathan A, Majhi U. Large cell neuroendocrine carcinoma of the retromolar trigone. *J Cancer Res Ther.* 2011 Sep;7(3):343–6.
90. Yang S, Chen S, Chen X, Long X. Primary typical carcinoid tumour in the retromolar region with prominent squamous differentiation: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Sep;40(9):991–4.
91. Baker P, Alguacil-Garcia A. Moderately differentiated neuroendocrine carcinoma in the floor of the mouth: a case report. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1999 Sep;57(9):1143–7.
92. Abiko Y, Ogawa I, Hattori Y, Kusano K, Nishimura M, Ohuchi T, et al. Atypical carcinoid (neuroendocrine carcinoma) of the gingiva: counterpart of a laryngeal tumor. *Pathol Int.* 2004 Feb;54(2):97–100.
93. Goldman NC, Barnes RE. Atypical carcinoid (moderately differentiated neuroendocrine carcinoma) of the uvula. *Ear Nose Throat J.* 2012 Feb;91(2):75–6.
94. Shen M-L, Kang J, Wen Y-L, Ying W-M, Yi J, Hua C-G, et al. Metastatic tumors to the oral and maxillofacial region: a retrospective study of 19 cases in West China and review of the Chinese and English literature. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2009 Apr;67(4):718–37.
95. Yanagisawa S, Morikawa N, Kimura Y, Nagano Y, Murakami K, Tabata T. Large-cell neuroendocrine carcinoma with epidermal growth factor receptor mutation: possible transformation of lung adenocarcinoma. *Respirol Carlton Vic.* 2012 Nov;17(8):1275–7.