

Les tumeurs neuroendocrines gastriques

Objectifs pédagogiques

- Connaître leur localisation, leur histologie et le pronostic

Les tumeurs neuroendocrines gastriques ont longtemps été considérées comme rares. L'augmentation du nombre des examens endoscopiques et les progrès effectués dans la connaissance et la détection de ces lésions ont montré que leur incidence réelle est beaucoup plus élevée qu'elle n'était estimée auparavant. Selon les données épidémiologiques les plus récentes [1], les tumeurs neuroendocrines gastriques représentent environ 25% de toutes les tumeurs neuroendocrines digestives ; elles ne représentent cependant qu'environ 10% des tumeurs malignes.

Les tumeurs neuroendocrines gastriques forment un groupe hétérogène, très largement dominé par les tumeurs dérivées des cellules dites entérochromaffin-like (ECL), c'est-à-dire les cellules endocrines spécialisées dans la sécrétion de l'histamine et localisées au sein de la muqueuse fundique, à la partie profonde des glandes [2,3]. La très grande majorité des tumeurs à cellules ECL surviennent dans un contexte d'hypergastrinémie. Il s'agit le plus souvent d'une hypergastrinémie secondaire à l'achlorhydrie induite par une gastrite chronique atrophique touchant la muqueuse fundique (notamment dans le cadre d'une maladie de Biermer). Beaucoup plus exceptionnellement, il s'agit d'une hypergastrinémie primaire, due à la

sécrétion inappropriée de gastrine par un gastrinome, duodénal ou pancréatique, dans le cadre d'un syndrome de Zollinger-Ellison. Rarement, les tumeurs ECL peuvent être sporadiques : elles sont alors similaires aux rares tumeurs neuroendocrines gastriques à cellules non-ECL.

Selon leur contexte de survenue, les tumeurs ECL sont classées en trois types (2-4) : (a) le type I, le plus fréquent, qui représente 70 à 80% des cas, correspond aux tumeurs développées dans un contexte d'hypergastrinémie secondaire ; (b) le type II, qui représente environ 5% des cas, correspond aux tumeurs associées à une hypergastrinémie primaire ; (c) le type III, qui représente environ 15 à 20% des cas, correspond aux tumeurs sporadiques. Il est extrêmement important de savoir reconnaître chacun de ces types car la conduite à tenir, le pronostic et la stratégie thérapeutique sont très différents d'un type à l'autre (tableau 1). De plus, les types I et II surviennent toujours dans un contexte d'hyperplasie endocrine préexistante : il est donc important de savoir reconnaître ces lésions hyperplasiques et de savoir les distinguer des lésions authentiquement néoplasiques, afin d'adapter la surveillance et le traitement.

La démarche diagnostique d'une lésion neuroendocrine gastrique comporte donc plusieurs étapes :

- comme pour toute autre tumeur neuroendocrine digestive :

Jean-Yves Scoazec

- a) l'identification de la nature neuroendocrine de la lésion ;
- b) la détermination de sa classification, de son grade et de son stade ;
 - de façon spécifique à cette localisation ;
- c) dans tous les cas, l'identification de son type ;
- d) le cas échéant, la distinction entre lésion encore hyperplasique et lésion déjà néoplasique.

Dans la première partie de cette mise au point, nous rappellerons les principales caractéristiques des différents types de tumeurs neuroendocrines digestives. La deuxième partie sera consacrée à la démarche diagnostique pratique à adopter devant une lésion neuroendocrine gastrique.

Les différents types de tumeurs neuroendocrines gastriques

Les tumeurs à cellules ECL de type I

Les tumeurs à cellules ECL de type I se définissent par leur contexte de survenue : elles sont toujours associées à une gastrite chronique atrophique touchant la muqueuse fundique. De façon typique, elles se présentent comme des lésions polypoïdes multiples, de petite taille, dispersées dans la muqueuse fundique. Elles sont découvertes soit de façon fortuite, à l'occasion d'une endoscopie haute, soit devant des symptômes cliniques, notamment une anémie chronique.

■ Jean-Yves Scoazec (✉), Hospices Civils de Lyon, Hôpital Édouard-Herriot, Anatomie Pathologique, 69437 Lyon cedex 03 ; Université Lyon 1, 69622 Villeurbanne ; Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM U1052/CNRS UMR5286, 69008 Lyon.

Pas de conflit d'intérêt.

Tableau 1. Comparaison des trois types de tumeurs neuroendocrines gastriques
(tiré de la référence 4)

	Incidence (%)	Taille ≤ 2 cm (%)	Invasion limitée à la sous-muqueuse (%)	Métastases ganglionnaires/ à distance (%)	Décès liés à la tumeur (%)
Type I	80	99	91	2/2	0
Type II	6	82	91	30/10	< 10
Type III	14	67	24	71/69	25-35

Si l'anémie est macrocytaire, le diagnostic de maladie de Biermer est facilement évoqué, mais il peut aussi s'agir, de façon plus trompeuse, d'une anémie hypochrome hyposidérémique, secondaire à la diminution de l'absorption du fer provoquée par l'achlorhydrie [5].

Pathogénie

La pathogénie des tumeurs ECL de type I est bien connue [4]. Ces tumeurs sont dues à la stimulation excessive et prolongée des cellules ECL par une hypergastrinémie secondaire. Les cellules ECL, caractéristiques de la muqueuse fundique, sécrètent de l'histamine, qui stimule la sécrétion acide gastrique, via les récepteurs H2 des cellules pariétales. Les cellules ECL sont elles-mêmes placées sous le contrôle de la gastrine, sécrétée dans l'antrum gastrique (et accessoirement le duodénum) par une autre population de cellules endocrines, les cellules G : la gastrine stimule la sécrétion d'histamine par les cellules ECL. À l'état normal, il existe une boucle de rétro-contrôle entre cellules à gastrine et cellules ECL. La sécrétion acide gastrique régule la sécrétion de gastrine et donc, indirectement, celle d'histamine : l'augmentation de la sécrétion acide gastrique inhibe la sécrétion de gastrine et, inversement, une diminution de la sécrétion gastrique entraîne une stimulation de la sécrétion de gastrine. En cas de gastrite chronique atrophique, la réduction du nombre de cellules pariétales entraîne une stimulation supraphysiologique des cellules à gastrine et une hypergastrinémie chronique. Or, en plus de sa capacité

à stimuler directement la sécrétion d'histamine par les cellules ECL, la gastrine peut aussi exercer un effet trophique sur ces mêmes cellules. Cet effet trophique ne devient cliniquement significatif qu'en cas d'hypergastrinémie chronique prolongée. Il se traduit par une hyperplasie réactionnelle des cellules ECL qui, à son tour, favorise l'émergence de clones néoplasiques et le développement progressif de tumeurs authentiques : ce processus séquentiel de tumorigenèse endocrine est particulièrement bien décrit grâce à la combinaison d'études cliniques et expérimentales [4,6].

Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques

Les tumeurs neuroendocrines gastriques de type I sont habituellement de petite taille (habituellement inférieure à 1 cm et presque toujours inférieure à 2 cm) et se présentent comme des formations polypoïdes multiples disséminées dans la partie haute de l'estomac. À l'examen histologique, elles correspondent à des tumeurs de morphologie bien différenciée, d'architecture solide ou trabéculaire (Figure 1) ; elles sont presque toujours localisées, superficielles, limitées à la muqueuse et à la sous-muqueuse, et non invasives (Figure 2). La démonstration de la nature neuroendocrine de la lésion repose sur les arguments histologiques et immunohistochimiques habituels : les cellules tumorales expriment les marqueurs neuroendocrines classiques, incluant la chromogranine A et la synaptophysine.

La démonstration de la nature ECL de la tumeur n'est pas de pratique courante. En effet, contrairement à celle des hormones peptidiques conventionnelles, la démonstration immunohistochimique d'une expression d'histamine est difficile : l'histamine est un dérivé d'acide aminé, donc une très petite molécule ; comme pour toutes les très petites molécules, son identification immunohistochimique nécessite des anticorps préparés de manière très spécifique, généralement non accessibles dans le commerce. Faute de pouvoir démontrer direc-

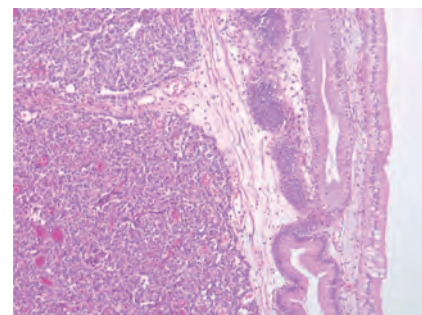


Figure 1. Aspect typique d'une tumeur neuroendocrine gastrique de type I, après exérèse par polypectomie: petite masse nodulaire bien mise en évidence par l'immunodétection de la chromogranine A. Immunoperoxydase, grandissement original x 80

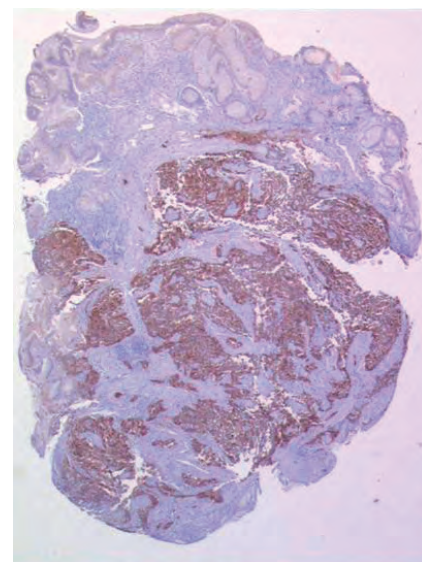


Figure 2. Tumeur neuroendocrine de type I, de morphologie bien différenciée HES, grandissement original x 110

tement la synthèse d'histamine, des alternatives peuvent être utilisées. Certains ont proposé l'étude de l'expression de l'enzyme histidine décarboxylase, spécifique des cellules ECL et nécessaire à la production d'histamine à partir de son précurseur, l'histidine. Actuellement, la stratégie la plus utilisée est la mise en évidence d'un marqueur caractéristique des cellules ECL, la protéine VMAT-2 (vesicular monoamine transporter type 2), impliquée dans le transport des acides aminés à travers la membrane des granules de sécrétion [7]. Ces outils, disponibles dans des centres spécialisés, ne sont habituellement pas utilisés en pratique courante.

Lésions associées

Des biopsies en muqueuse fundique endoscopiquement normale sont indispensables pour confirmer l'existence d'une gastrite chronique atrophique, habituellement avec métaplasie intestinale. Elles permettent également de démontrer la présence d'une hyperplasie des cellules ECL. Cette hyperplasie est de degré variable. Plusieurs stades successifs ont été identifiés : leurs critères de diagnostic sont résumés dans le tableau 2 [4,6]. Schématiquement, il faut distinguer les hyperplasies simples ou linéaires, définies par l'augmentation du nombre de cellules ECL, qui conservent cependant leur localisation topographique normale, à la partie profonde des glandes fundiques, et les hyperplasies nodulaires ou adénomatoïdes, dans lesquelles les cellules ECL forment des nodules isolés dans le chorion de la muqueuse, voire dans la musculaire muqueuse ou même, la sous-muqueuse (Figure 3). Ces lésions sont d'autant mieux visibles que les glandes normales sont atrophiques ou ont disparu. La présence de ces nodules « ectopiques » ne doit pas être interprétée comme un signe d'invasivité locale ou comme des embols vasculaires. Dans les lésions neuroendocrines gastriques, le passage du stade hyperplasique au stade néoplasique est défini de manière

Tableau 2. Critères de diagnostic des différents types d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique

Type d'hyperplasie	Critères	Distribution des cellules endocrines	Grade
Simple	Augmentation du nombre de cellules endocrines	Dispersées ou en amas de < 5 cellules	Léger à sévère
Linéaire	Au moins deux rangées linéaires de > 5 cellules/mm de muqueuse	Topographie intraglandulaire	Léger (< 10% des glandes) à sévère (> 50%)
Micronodulaire	Amas nodulaires de > 5 cellules	Topographie interglandulaire	Léger (1-2/mm) à sévère (> 5/mm)
Adénomatoïde	Juxtaposition de > 5 nodules adjacents		

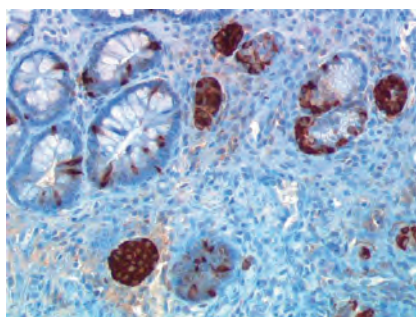


Figure 3. Lésions d'hyperplasie endocrine de la muqueuse fundique adjacente à une tumeur neuroendocrine de type I : hyperplasie micronodulaire développée dans un contexte de gastrite chronique atrophique, bien mise en évidence par l'immunodétection de la chromogranine A
Immunoperoxydase, grandissement original $\times 280$

différente, par l'apparition de lésions dites dysplasiques (le terme est peut-être mal choisi, mais il est entériné par l'usage). Il s'agit de lésions nodulaires de moins de 500 μm de diamètre, formées par des cellules endocrines monomorphes à rapport nucléocytoplasmique élevé et caractérisées par l'existence d'un stroma propre qui est leur meilleur critère de diagnostic (Figure 4) ; ces lésions ne sont pas visibles en endoscopie et ne sont donc découvertes que de manière fortuite sur une biopsie. Des biopsies faites en muqueuse antrale montreraient l'existence constante d'une hyperplasie des cellules à gastrine de l'antra (cellules G) ; cet élément n'est cependant pas nécessaire au diagnostic. Les

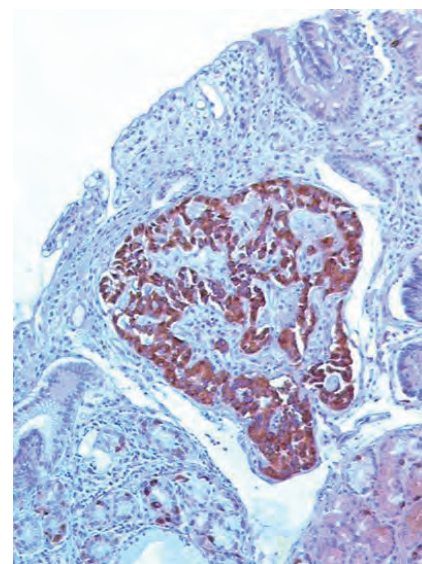


Figure 4. Lésion neuroendocrine « dysplasique » en muqueuse fundique : lésion de 200 μm de diamètre, pourvue d'un stroma conjonctif, soulignée par l'immunodétection de la chromogranine A
Immunoperoxydase, grandissement original $\times 110$

biopsies antrales restent cependant utiles pour dépister une éventuelle infection à *Helicobacter pylori*, difficile à détecter en cas de métaplasie intestinale étendue en muqueuse fundique.

Il est important de souligner que des lésions d'hyperplasie endocrine peuvent aussi s'observer chez des patients prenant des IPP au long cours, en raison de l'hypergastrinémie induite par l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Toutefois, il n'a pas été décrit de cas progressant jusqu'à

l'apparition de lésions dysplasiques et encore moins, jusqu'au développement d'authentiques tumeurs (en dehors de cas exceptionnels, chez des patients atteints d'un syndrome génétique de prédisposition de type NEM1).

Les tumeurs à cellules ECL de type II

Les tumeurs ECL de type II sont beaucoup plus rares que les tumeurs ECL de type I: elles représentent environ 5% des tumeurs neuroendocrines gastriques. Leur pathogénie est identique: seul le mécanisme de l'hypergastrinémie est différent. Il s'agit ici d'une hypergastrinémie primitive, le plus souvent d'origine tumorale, secondaire au développement d'un gastrinome duodénal ou pancréatique, qui peut lui-même être sporadique ou être partie d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). 20 à 30% des patients atteints du syndrome NEM1 présentent un risque de développer une tumeur neuroendocrine gastrique, contre moins de 1% en cas de gastrinome sporadique. Dans ce contexte, la survenue de tumeurs neuroendocrines gastriques s'inscrit donc comme un des éléments d'un syndrome de Zollinger-Ellison.

Les tumeurs à cellules ECL de type II sont similaires par leur présentation endoscopique et histologique aux tumeurs de type I. Elles sont multiples et de petite taille, habituellement localisées à la muqueuse fundique (en dehors de quelques cas exceptionnels d'atteinte antrale, observée uniquement chez les patients NEM1). La principale différence se trouve dans la muqueuse non tumorale; alors que dans les tumeurs endocrines de type I, celle-ci est remaniée par des lésions de gastrite chronique atrophique, elle est ici remaniée par des lésions de gastrite hypertrophique et hypersécrétante typique du syndrome de Zollinger-Ellison (Figure 5). Une hyperplasie des cellules ECL est également présente.

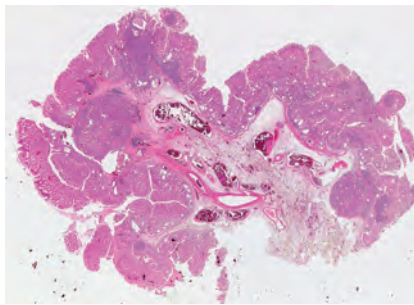


Figure 5. Multiples tumeurs neuroendocrines de type II, développées dans une muqueuse hypertrophique et hypersécrétante, chez un patient présentant un gastrinome duodénal dans un contexte de syndrome NEM1
HES, grandissement original $\times 30$

Comme pour les tumeurs endocrines gastriques de type I, l'évolution des tumeurs de type II est habituellement bénigne et favorable, même si leur risque métastatique est considéré comme plus élevé [4]; le pronostic est dominé par l'évolution du gastrinome sous-jacent.

Les tumeurs à cellules ECL de type III

Les tumeurs neuroendocrines gastriques « sporadiques », incluant les tumeurs à cellules ECL de type III et les tumeurs à cellules non ECL, sont rares: elles représentent 15 à 20% des tumeurs neuroendocrines gastriques. Elles sont découvertes fortuitement ou à l'occasion d'une complication (hémorragie), voire devant un syndrome fonctionnel de type syndrome carcinoïde. Il s'agit habituellement de lésions uniques, volumineuses (de taille habituellement supérieure à 2 cm) et invasives, atteignant ou dépassant la musculature: elles s'opposent donc point par point aux deux autres types. Les tumeurs elles-mêmes sont le plus souvent des lésions bien différenciées, présentant parfois des atypies cytonucléaires ou un index mitotique élevé. La muqueuse non tumorale ne présente pas de signe d'hyperplasie endocrinienne. Le pronostic des tumeurs de type III est beaucoup plus réservé que celui des

tumeurs de type I ou II: les métastases sont fréquentes (Tableau 1).

Les tumeurs endocrines gastriques non à cellules ECL

Ces lésions forment un groupe hétérogène. La présentation clinique et endoscopique est comparable à celle des tumeurs à cellules ECL de type III, puisqu'il s'agit de lésions uniques, volumineuses et invasives. Cependant, à la différence de tumeurs à cellules ECL de type III, elles peuvent survenir dans n'importe quel secteur de l'estomac. Histologiquement, les lésions présentent des degrés de différenciation variables. Elles sont habituellement morphologiquement bien différenciées (Figure 6) mais comportent néanmoins souvent des atypies (pléiomorphisme, index mitotique élevé, foyers de nécrose). Il est possible d'identifier plusieurs types d'hormones dans les cellules tumorales: sérotonine, gastrine, somatostatine, ACTH, selon les cas. Quelques cas de tumeurs peu différenciées, de type à petites cellules, plus souvent à grandes cellules [8], ont été également décrits. Les tumeurs peu différenciées à grandes cellules ne doivent pas être confondues avec un adénocarcinome peu différencié: leur identification et leur diagnostic différentiel reposent essentiellement sur l'étude immunohistochimique qui permet la démonstration de l'expression de marqueurs neuroendocrines par les cellules tumorales.

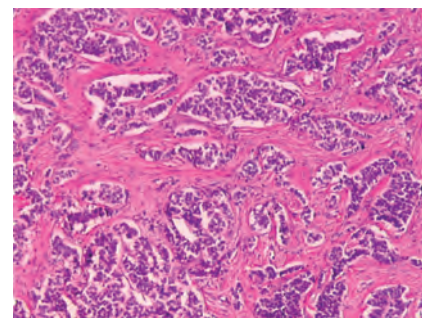


Figure 6. Tumeur à cellules non ECL, d'architecture insulaire
HES, grandissement original $\times 350$

Démarche diagnostique

Devant toute lésion gastrique suspecte de tumeur neuroendocrine, trois points sont essentiels :

- la confirmation de la nature neuroendocrine de la lésion,
- l'établissement de sa classification, de son grade et de son stade,
- l'identification de son type, essentiel pour une prise en charge adaptée.

Identification

de la nature neuroendocrine

Le diagnostic de tumeur neuroendocrine bien différenciée est généralement facile et repose sur les caractères morphologiques des cellules tumorales, l'architecture générale de la prolifération et le caractère hypervasculaire du stroma. La confirmation de la nature neuroendocrine d'une tumeur gastrique par une technique immunohistochimique reste cependant nécessaire. L'immense majorité des tumeurs neuroendocrines gastriques sont des tumeurs bien différenciées qui expriment à la fois la chromogranine A et la synaptophysine. Il n'est habituellement pas utile d'avoir recours à d'autres marqueurs neuroendocrines, sauf dans les exceptionnels cas de tumeurs peu différenciées, notamment à grandes cellules, où le profil immunohistochimique est indispensable pour le diagnostic différentiel avec les carcinomes peu différenciés.

Classification

La classification d'une tumeur neuroendocrine gastrique repose sur les mêmes règles que celles utilisées pour toutes les autres tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques. Il faut déterminer :

- sa classification histologique selon la classification OMS : la version la plus récente (2010) de la classification OMS prévoit quatre catégories principales [9], qui ne correspondent que partiellement aux catégories de la classification précédente (2000) [10] ; le tableau 3 compare ces deux classifications ;

- son grade histologique : celui-ci dépend de l'index mitotique et de l'index de prolifération, déterminé à l'aide de l'anticorps Ki67, selon le schéma proposé initialement par l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) [11] et validé par l'UICC et l'OMS (tableau 4) ;
- son stade TNM : le schéma proposé par l'UICC dans la 7^e édition de sa

classification TNM (2009) [12] est globalement similaire dans cette localisation anatomique aux propositions antérieures de l'ENETS (2006) [11], en dehors de quelques points de détail concernant la définition des stades T3 et T4 et la disparition des « stades » pNX et pMX dans la nouvelle édition de la classification TNM (tableau 5).

Tableau 3. Classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines gastriques et comparaison avec la classification précédente

OMS 2010	OMS 2000
Tumeur neuroendocrine G1 morphologie bien différenciée index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 %	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique < 2 et index Ki67 ≤ 2 % Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique < 2 et à index Ki67 ≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2 morphologie bien différenciée index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2 %	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2 % Carcinome endocrine bien différencié à index mitotique ≥ 2 et/ou index Ki67 > 2 %
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	Carcinome peu différencié à petites cellules
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	<i>Pas de catégorie correspondante</i>
Carcinome adéno-neuroendocrine	Tumeur mixte

Tableau 4. Détermination du grade d'une tumeur neuroendocrine gastrique

Grade	Index mitotique*	Index Ki67**
G1	< 2	≤ 2 %
G2	2-20	3-20 %
G3	> 20	> 20 %

* Déterminé par le comptage du nombre de mitoses dans 40 champs à fort grossissement (équivalent d'une surface de 0,2 mm²) et exprimé par le nombre de mitoses dans les 10 champs avec la valeur la plus élevée.

** Déterminé par le comptage du nombre de cellules tumorales positives, dans un échantillon de 500 à 2000 cellules, choisi dans les zones de la tumeur présentant la densité la plus élevée de cellules marquées, et exprimé comme un pourcentage.

Tableau 5. Classification TNM des tumeurs neuroendocrines gastriques (UICC, 7^e édition, 2009)

T- tumeur primaire
TX, tumeur non évaluable T0, pas de signe de tumeur primitive Tis, tumeur in situ/dysplasie (< 0,5 mm) T1, tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm T2, tumeur envahissant la musculature ou > 1 cm T3, tumeur envahissant la sous-séreuse T4, tumeur envahissant la séreuse ou des structures adjacentes Pour tous les T, ajouter (m) pour les tumeurs multiples
N- ganglions lymphatiques régionaux
N0, absence de métastase ganglionnaire régionale N1, métastase ganglionnaire régionale
M- métastase à distance
M0, absence de métastase à distance M1, métastase à distance

Identification du type

Il est très important de déterminer si la tumeur neuroendocrine gastrique est de type I, II ou III, puisque le type de la tumeur conditionne la prise en charge et le pronostic. Le diagnostic repose sur la présentation endoscopique et sur l'état de la muqueuse gastrique de voisinage. Des lésions multiples développées en muqueuse fundique dans un contexte de gastrite chronique atrophique sont évocatrices d'une tumeur à cellules ECL de type I. Des lésions multiples développées en muqueuse fundique dans un contexte de gastrite hypertrophique sont en faveur d'une tumeur à cellules ECL de type II. Une lésion unique est en faveur d'une tumeur à cellules ECL de type III ou d'une tumeur à cellules non ECL. Le point essentiel pour le diagnostic est donc de pouvoir disposer de biopsies effectuées sur la muqueuse à distance des lésions tumorales : il faut donc que l'endoscopiste ait le réflexe de pratiquer des biopsies à distance de la lésion devant toute lésion polypoïde de l'estomac, notamment en cas de lésions multiples à la partie haute de l'organe ; ces biopsies seront d'ailleurs utiles pour la classification histologique de n'importe quel type de lésion polypoïde, même s'il s'avère qu'il s'agit d'un polype de nature épithéliale ! La réalisation d'un profil hormonal n'est utile que devant une tumeur unique pour identifier les rares formes de tumeurs à cellules non ECL (des cas de tumeurs à gastrine, à somatostatine, voire à sérotonine ont été décrites). En pratique courante, il n'est pas utile de chercher à démontrer la nature ECL des cellules tumorales, qui nécessite le recours à des anticorps spécifiques, globalement peu diffusés.

En résumé

Les informations minimales qui doivent figurer dans le compte-rendu

anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine de l'estomac sont les suivantes :

- caractères macroscopiques (tumeur unique ou multiple, taille),
- arguments diagnostiques, morphologiques et immunohistochimiques,
- degré de différenciation morphologique,
- type de tumeur (I, II ou III), information essentielle pour la prise en charge et l'évaluation du pronostic,
- classification histologique (selon la classification OMS 2010, associée à la correspondance avec la classification précédente, plus familière aux cliniciens en cette période de transition),
- grade histologique,
- stade TNM,
- lésions associées de la muqueuse à distance (hyperplasie endocrine, lésions dysplasiques).

Références

1. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumor Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-18.
2. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-73.
3. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G; Frascati Consensus Conference; European neuroendocrine Tumor Society. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.
4. Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg* 1996;20:168-72.
5. Lagarde S, Jovenin N, Diebold MD, Jaussaud R, Cahn V, Bertin E, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G. Is there any relationship between pernicious anemia and iron deficiency? *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:1245-1249.
6. Solcia E, Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Capella C. Hyperplastic, dysplastic and neoplastic enterochromaffin-like cell proliferations of the gastric mucosa: classification and histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S1-S7.
7. Rindi G, Paolotti D, Fiocca R, Wiedenmann B, Henry JP, Solcia E. Vesicular monoamine transporter 2 as a marker of gastric enterochromaffinlike cell tumors. *Virchows Arch* 2002;436:217-23.
8. Jiang SX, Mikami T, Umezawa A, Saegusa M, Kameya T, Okayasu I. Gastric large cell neuroendocrine carcinomas: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2006;30:945-53.
9. Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, Klöppel G, Bosman FT, Komminoth P, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC; 2010. p. 13-14.
10. Solcia E, Klöppel G, Sobin L. *Histological typing of endocrine tumours*. 2nd edition. New York: Springer Verlag; 2000.
11. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
12. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th Edition. New York: Wiley; 2009.

Les 5 points forts

- ❶ Le pathologiste ne peut pas classer une tumeur neuroendocrine gastrique sans biopsies en muqueuse à distance, qui doivent être systématiquement réalisées.
- ❷ Comme dans les autres localisations digestives, le diagnostic des tumeurs neuroendocrines gastriques repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques.
- ❸ Comme pour toute autre tumeur neuroendocrine, le pathologiste doit indiquer les facteurs histopronostiques et classer la lésion selon les recommandations actuelles, à condition qu'elles puissent s'appliquer au prélèvement dont il dispose.
- ❹ Un point particulier aux tumeurs neuroendocrines gastriques est leur hétérogénéité : elles comportent plusieurs sous-groupes différents par leur évolutivité et leur pronostic.
- ❺ L'identification précise du type de tumeur neuroendocrine gastrique est indispensable pour la prise en charge correcte du patient.

Question à choix unique

Question 1

Toutes les propositions suivantes concernant les tumeurs neuroendocrines gastriques de type I sont vraies, sauf une. Laquelle ?

- A. Elles sont toujours dérivées de cellules ECL
- B. Elles sont toujours de morphologie bien différenciée
- C. Elles sont associées à une hypergastrinémie
- D. Elles sont fréquemment métastatiques
- E. Elles sont associées à une gastrite chronique atrophique fundique

Question 2

Le critère le plus discriminant entre les TNE gastriques de type I, II, et III est :

- A. Le degré de différenciation morphologique de la tumeur
- B. L'aspect de la muqueuse gastrique à distance
- C. Le profil hormonal de la tumeur
- D. L'existence d'une hyperplasie endocrine dans la muqueuse de voisinage
- E. L'existence d'un syndrome de prédisposition génétique

Question 3

Parmi les informations suivantes, indiquer celles qui doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique d'une tumeur neuroendocrine gastrique.

- A. Le grade histologique
- B. La classification TNM
- C. La classification OMS
- D. Le type I, II ou III
- E. La démonstration immunohistochimique de la nature ECL des cellules tumorales