



MISE AU POINT: LES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES

Imaouen M-H.El Ouahabi

Why the Zebra?



**"When you hear hoofbeats, think horses, not zebras."
This phrase is told to medical students throughout their training.**

In medicine, the term "zebra" is used in reference to a rare disease or condition. Doctors are taught to assume that the simplest explanation is usually the best, so as not to go around diagnosing patients with all sorts of exotic illnesses that are highly unlikely. Common diseases are what doctors should expect to encounter.

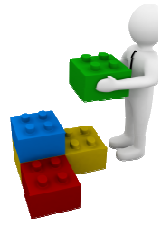
But many doctors seem to forget that "zebras" exist, and so getting a diagnosis and getting treatment can be more difficult for sufferers of rare diseases.



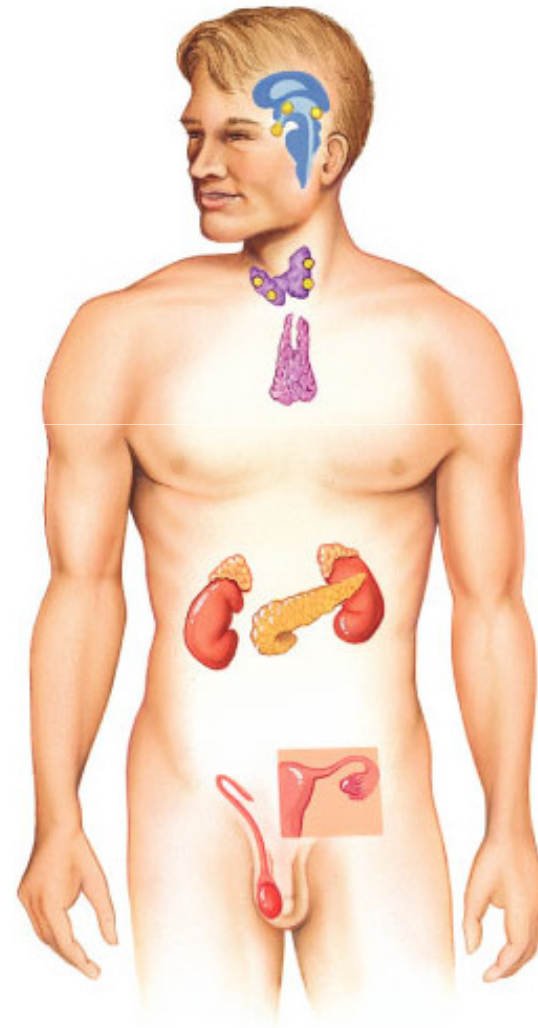
Objectifs

- Définition et épidémiologie des TNE
- Reconnaître les présentations cliniques évocatrices des TNE
- Prescrire les examens complémentaires appropriés pour un diagnostic précoce
- Identifier les différents types de TNE:
Classifications
- Principes thérapeutiques des TNE

Plan



- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- RAPPEL EMBRYOLOGIQUE
- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE
- EPIDEMIOLOGIE
- ELEMENTS DIAGNOTICS
 - PRESENTATIONS CLINIQUES
 - BILAN BIOLOGIQUE
 - BILAN RADIOLOGIQUE
 - ETUDE ANAPATH
 - CLASSIFICATIONS
- ENQUETE FAMILIALE
- PRONOSTIC
- PEC THERAPEUTIQUE



INTRODUCTION

- TNE= Groupe **hétérogène** de tumeurs développées à partir du système neuroendocrinien disséminé (SNED) à caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques communes
- Peu connue et peu fréquente.
- Formes sporadiques; parfois familiales.
- Diagnostic: souvent retardé
 - symptômes peu spécifiques.
 - Evolution lente et de siège varié.
- Dosages hormonaux spécifiques.
- Imagerie: Bilan topographique + Bilan d'extension
- Anapath: +++
 - **GOLD STANDARD**
 - classifications multiples (OMS, TNM, ...)
- PEC multidisciplinaire.

HISTORIQUE



C argentaaffines

Chromaffinité

cellules muqueuse intestinale capables de réduire spontanément une solution alcaline de sels d'argent

C peuvent « émigrer des plexus nerveux, y subir une différenciation, sécréter des substances et [...] former des tumeurs à structure endocrinienne [...] que l'on peut considérer comme des **paragangliomes** »

• **cellules claires**
=système endocrinien diffus

revêtement épithélial du canal pancréatique des cellules à cytoplasmes optiquement vides

• **Système APUD**
(*amine precursor uptake and decarboxylation*)

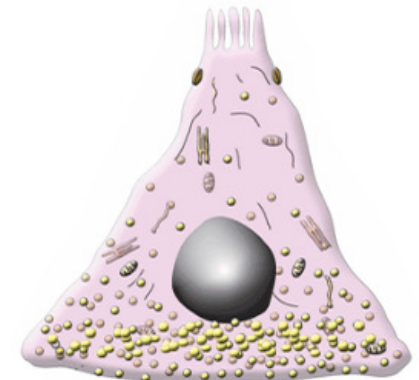
=système de C endocriniennes diverses contenant des amines biogènes + capacités biochimiques nouvelles : captation des précurseurs d'amines et décarboxylation

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:

Le système neuro-endocrine

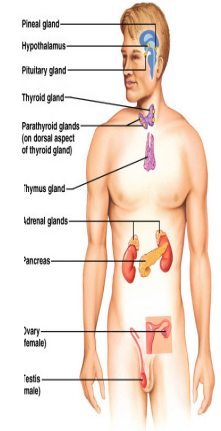
- Le système neuroendocrinien est constitué de cellules **SPECIALISEES**.
- Le mot **neuroendocrinien** réfère à deux qualités de ces cellules :
- **Elles ont une structure similaire à celle des neurones :**
sécrétion de neurotransmetteurs (transmission de signaux ou des impulsions des cellules nerveuses à d'autres cellules nerveuses ou à d'autres cellules spécialisées)
- **Elle produisent des hormones comme les cellules endocrines:**
régulation de certaines fonctions : le métabolisme, la croissance et la reproduction, en réponse à des signaux chimiques envoyés par d'autres cellules ou à des messages du système nerveux.

= **RESEAU** de cellules disséminées dans tout le corps



RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:

Répartition dans l'organisme



Les cellules forment des organes ou des parties d'organe



- Hypothalamus
- Anté-hypophyse
- **Parathyroïdes**
- Médullosurrénale

Les cellules forment des amas cellulaires microscopiques isolés ou inclus dans le parenchyme d'un organe



- **Paraganglions cervico-céphaliques**
- Paraganglions somatiques
- Pancréas endocrine

Les cellules sont dispersées au sein d'un organe ou souvent d'un tissu de revêtement



- **Neuroblastes cervico-faciaux**
- Neuroblastes somatiques
- **Cellules C thyroïdiennes**
- **Peau (cellules de Merkel, mélanocytes)**
- **Axe laryngo-trachéo-bronchique**
- Tube digestif

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE:

Profil hormonal

Localisation et type

Principales hormones

Hypophyse

ACTH, TSH, PRL, GH, FSH/ LH

Parathyroïde

Carcinoïde

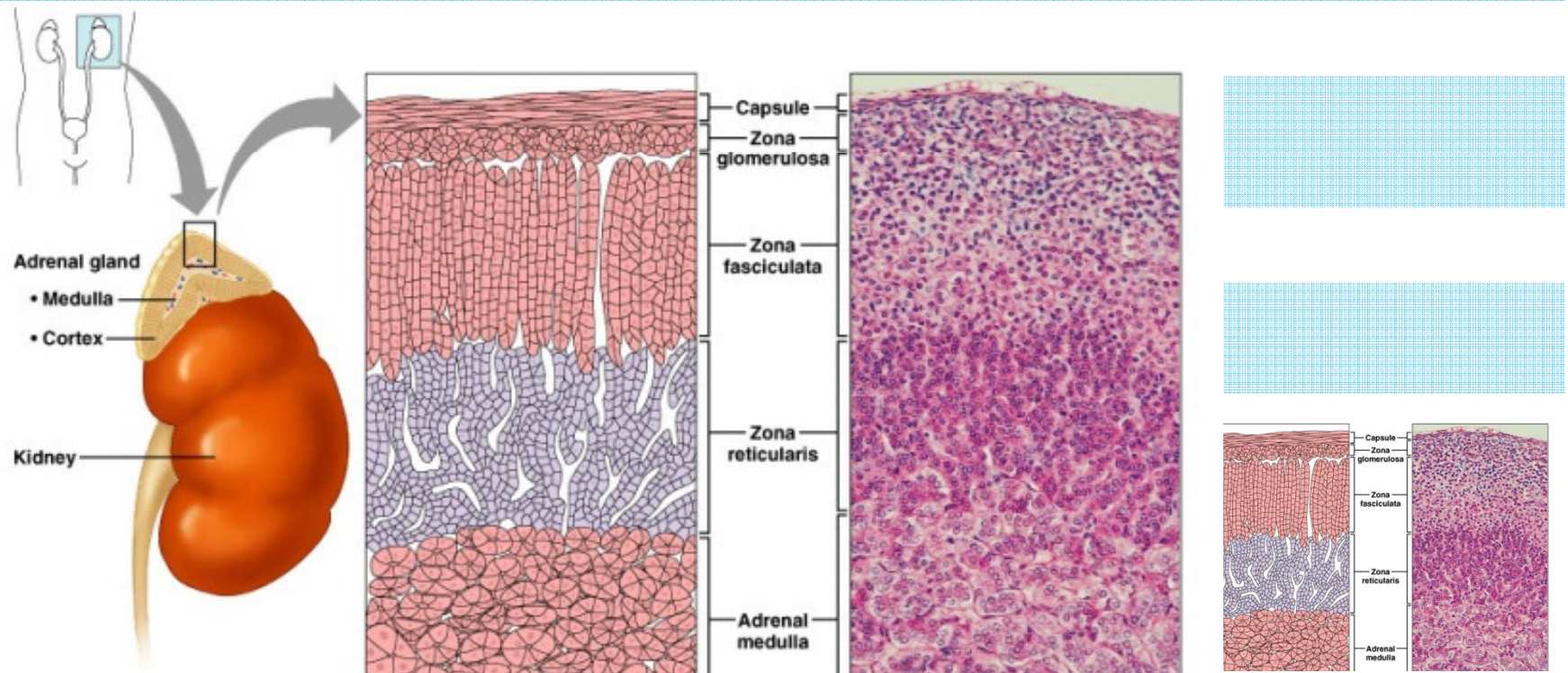
Thymus

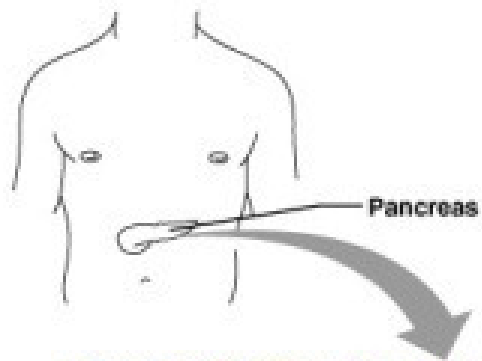
Poumon

Paraganglions
parasympathiques

Phéochromocytome

Corticoïde





Localis

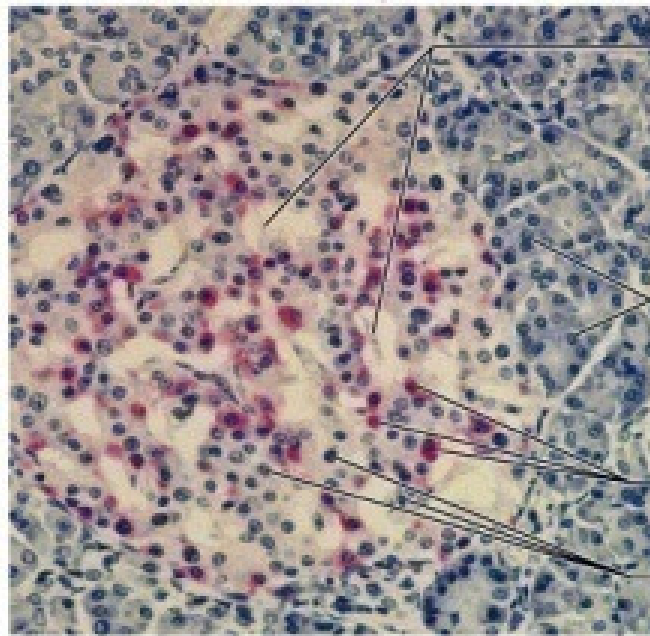
Duodé

Jéjunu

estoma

Appen

Colon



(a)

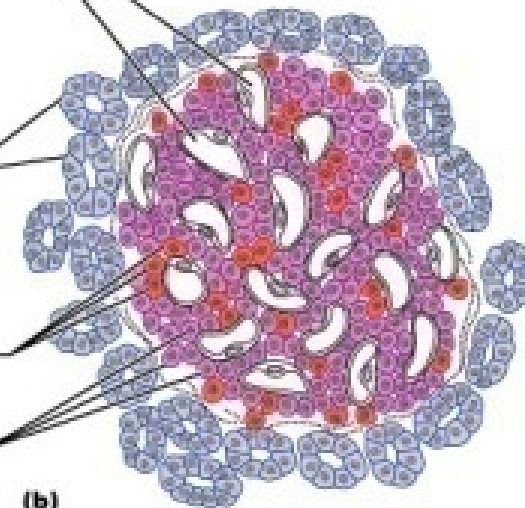
Capillaries

Exocrine acini
of pancreas

**Pancreatic
islets**

Alpha (α) cells,
secrete glucagon

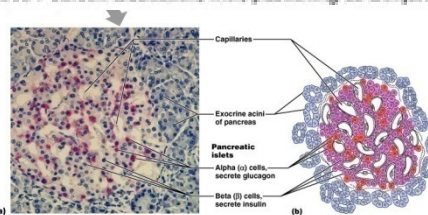
Beta (β) cells,
secrete insulin



(b)

Copyright © 2005 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Pancréas



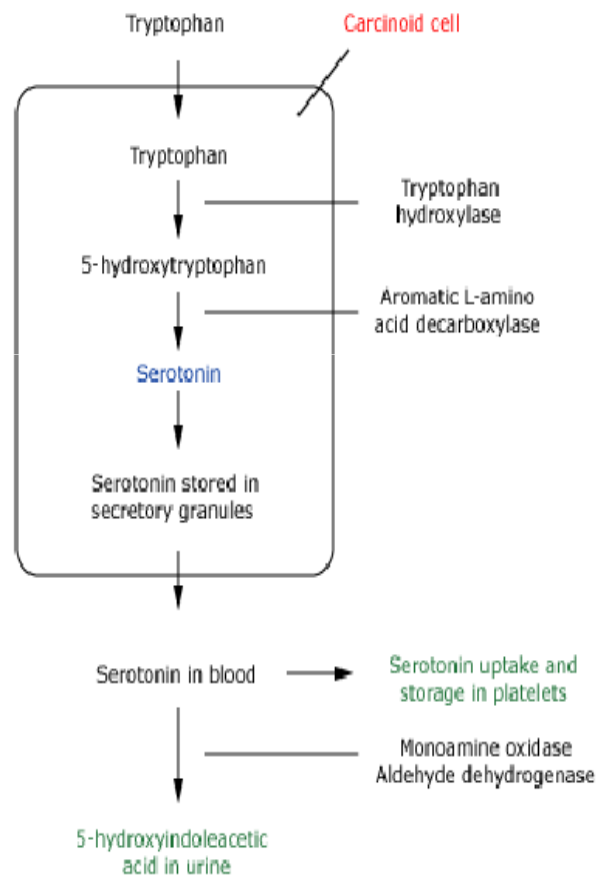
(a)

(b)

glucagon, insuline, somatostatine, polypeptide
pancréatique
VIP, gastrine, calcitonine

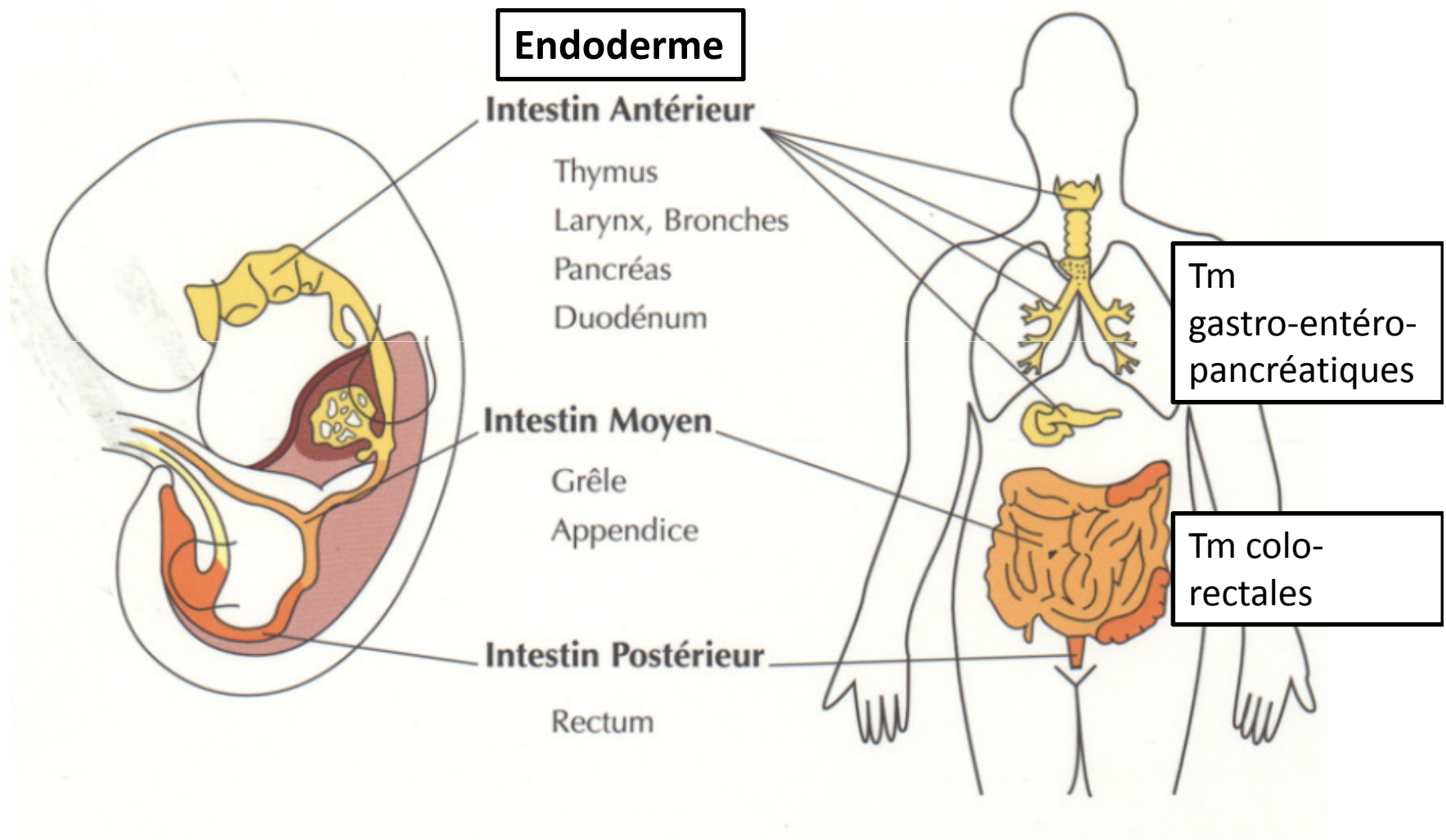
SEROTONINE?

Tryptophan and serotonin metabolism



Pathways of tryptophan and serotonin metabolism in the carcinoid cell. Patients with the carcinoid syndrome have increased levels of 5-HIAA excretion in the urine and serotonin uptake by platelets; urinary serotonin excretion is either normal or slightly increased.

RAPPEL EMBRYOLOGIQUE



RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

NEUROECTODERME Crête neurale

- **Paraganglions cervicocéphaliques**

- Paraganglions viscéraux
(médullosurrénale...)

- **Neuroblastes cervicofaciaux**

- Neuroblastes somatiques

- **Cellules C thyroïdiennes**

- **Cellules parathyroïdiennes**

- **Cellules de Merkel**

- Mélanocytes

Paragangliomes, phéo

Neuroblastomes

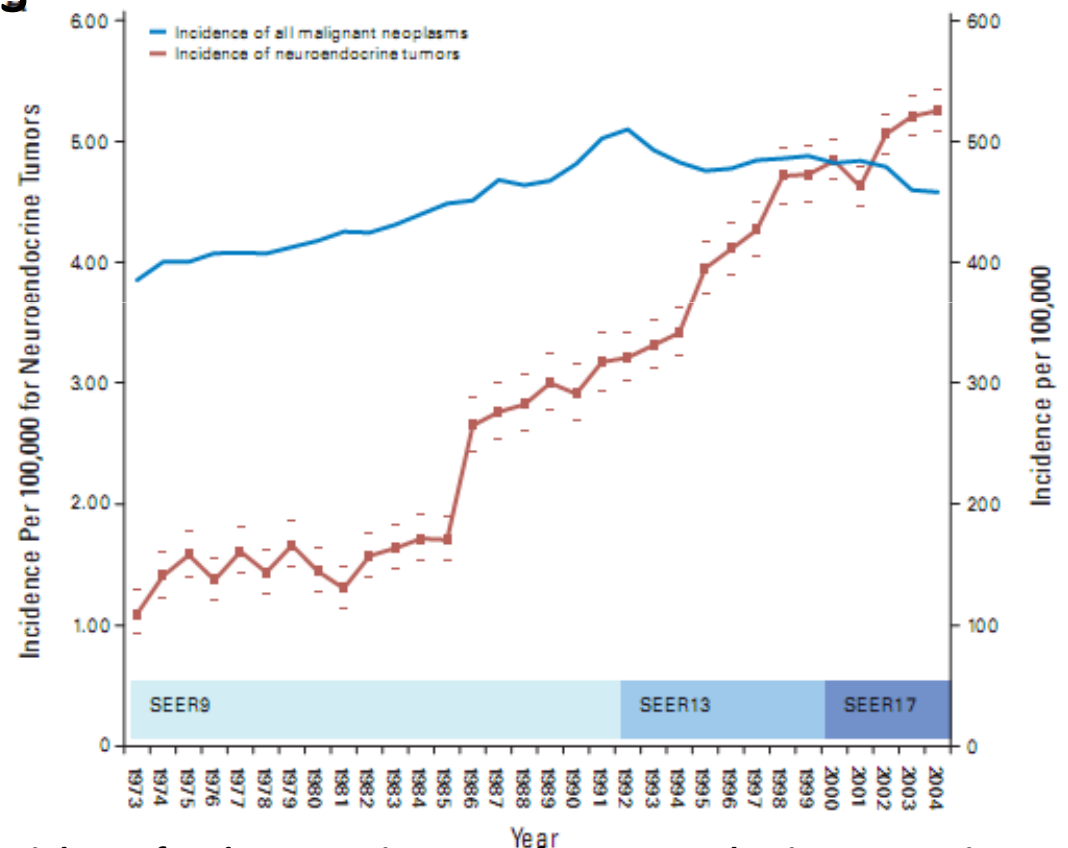
CMT

Adénomes parathyroïdiens

Mélanome

EPIDEMIOLOGIE

- Rares: incidence annuelle = 2 à 5 nouveaux cas /an pour 100 000 personnes
- Augmentation de l'incidence au cours des années:
 - Augmentation de la détection
 - Evaluations rigoureuses (IHC + marqueurs moléculaires spécifiques)



One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States

James C. Yao, Manal Hassan, Alexandria Phan, Cecile Dagohoy, Colleen Leary, Jeannette E. Mares, Eddie K. Abdalla, Jason B. Fleming, Jean-Nicolas Vauthey, Asif Rashid, and Douglas B. Evans

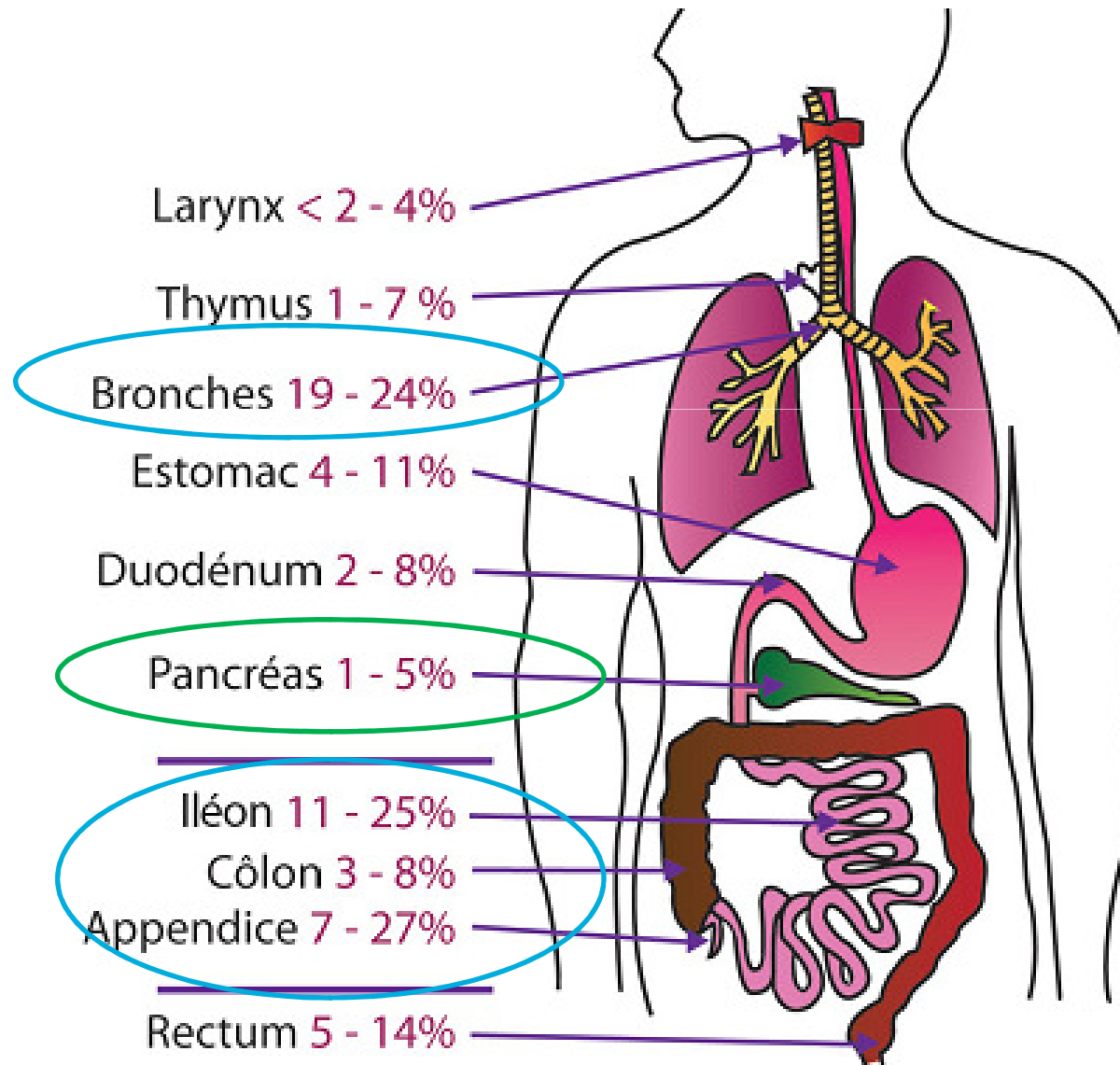
EPIDEMIOLOGIE

- 0,46% des Kc GI et bronchopulmonaire
- Age de survenue: 40 - 60 ans.
- Survie à 10 ans= 46,5%
- Formes:
 - Sporadiques, le plus souvent
 - Intégrées dans un complexe: Néoplasie Endocrine Multiple 1 (NEM 1)*, neurofibromatose type 1, maladie de Von Hippel Lindau, sclérose tubéreuse de Bourneville

* Rappel NEM 1: hyperparathyroïdie, TE pancréas (gastrinome+++), adénome hypophysaire

EPIDEMIOLOGIE:

Fréquence selon la localisation



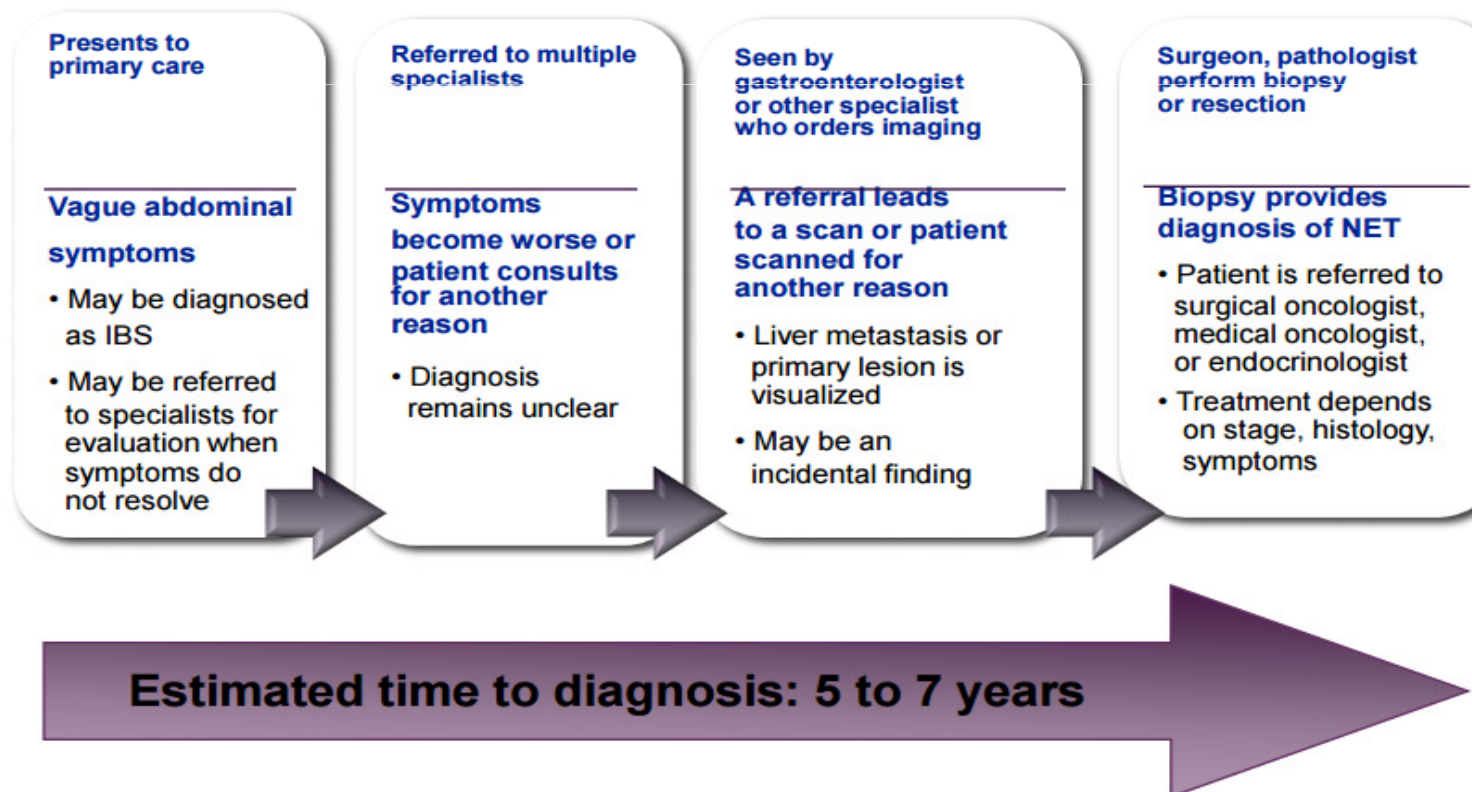
EPIDEMIOLOGIE:

Facteurs étiologiques

- Largement inconnus
- ATCD familiaux
 - <1-5% des cas
 - RR = 3,6
- NEM1, Von-Hippel-Lindau , NF1, Sclérose tubéreuse de Bourneville.

DIAGNOSTIC DES TNE

- **Difficile et tardif!!!**
 - Evolution lente
 - Tumeur primitive souvent de petite taille
 - Symptômes peu parlants



DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

2

3

4

5

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

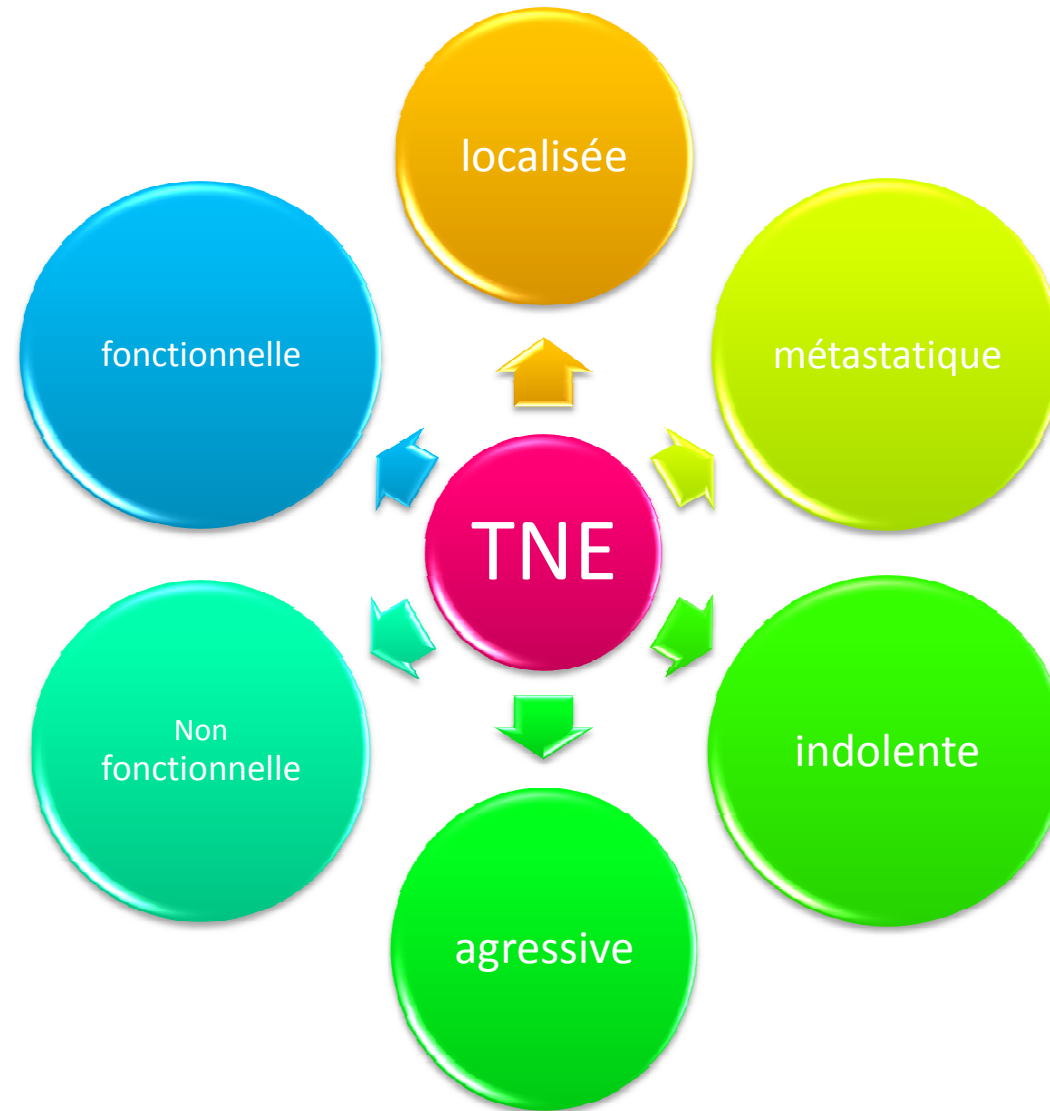
2

3

4

5

PRESENTATION CLINIQUE



CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

=Diverses

- Asymptomatique: découverte Fortuite (imagerie, pièce anapath –ex: appendicetomie-)

- Sympt

- Syndrom

- Syndrom

- Dépist (TNE)



Carcinome endocrine peu différencié non fonctionnel de la tête du pancréas
Iso/hypo-échogène avec halo hypoéchogène, bien limité, entraînant un effet de masse avec dilatation des VBIH et VBEH

Syndromes sécrétoires:

- ☐ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ☐ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ☐ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ☐ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ☐ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ☐ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ☐ **Paraganglionnaire,phéo:**Sécrétion adrénergique
- ☐ **tm parathyroïdienne :**hypercalcémie
- ☐ **CMT:** Calcitonine

Syndromes sécrétoires:

- ☐ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ☐ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ☐ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ☐ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ☐ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ☐ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ☐ **Paraganglionnaire , phéo:** Sécrétion adrénergique
- ☐ **Tm parathyroïdienne :** hypercalcémie

Syndrome carcinoïde

Cellules entérochromaffines Sécrétion **de sérotonine (métabolisée en 5HIAA)**, bradykinine, histamine, substance P, ...

Manifestations cliniques si métastases hépatiques ++ ou drainage direct dans la circulation générale.

Révèle une TNE dans moins de 10% des cas

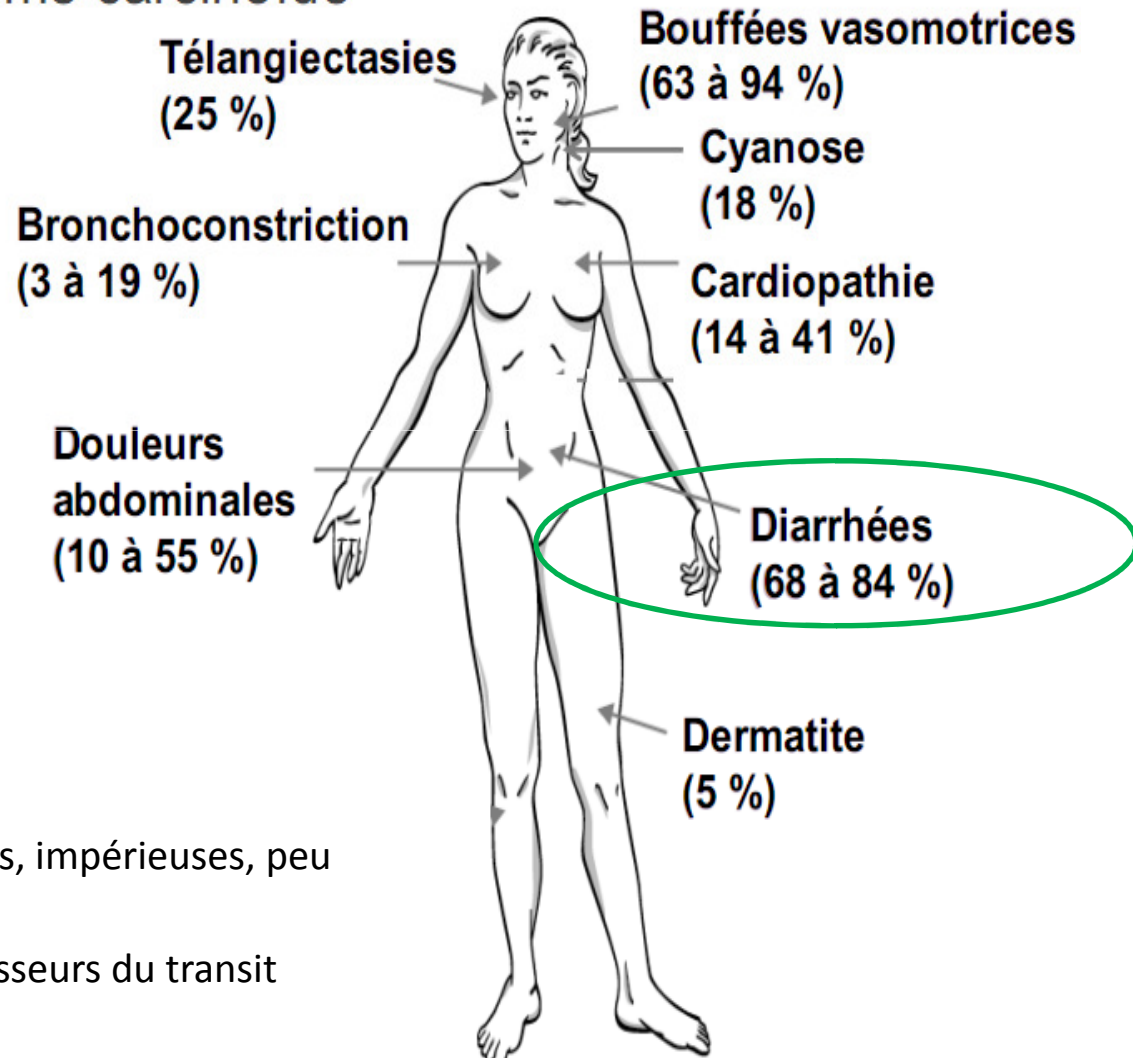
Localisation :

digestive : intestin grêle (iléon++)

bronchique (10 à 20%)

Sd carcinoïde: Manifestations cliniques

Syndrome carcinoïde



- **Diarrhée motrice:**
 - selles post prandiales, impérieuses, peu abondantes
 - efficacité des ralentisseurs du transit

Differentiating neuroendocrine tumors (NETs) associated with carcinoid syndrome from other gastrointestinal conditions

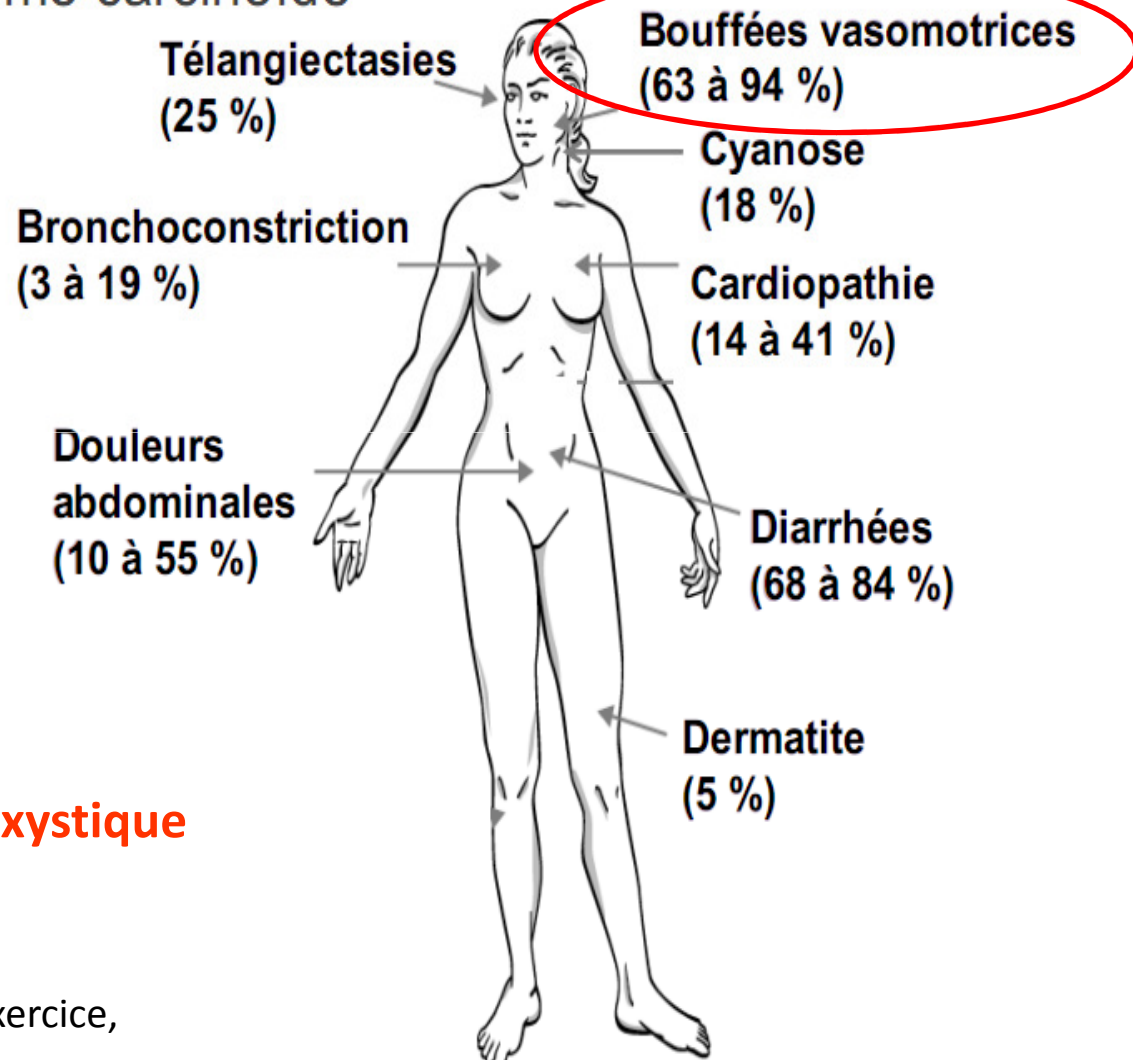
Use the table below to help determine what condition your patient's cluster of symptoms most closely resembles.

	Inflammatory Bowel Disease		Irritable Bowel Syndrome	Carcinoid Syndrome
	Crohn's Disease	Ulcerative Colitis		
DIARRHEA				
Description of stool	Could be watery, or mixed with blood ¹	Bloody stools are common ²	Frequently watery (small quantity), often with mucus present ³ ; in 31% of patients, blood is present ⁴	Mostly watery ⁵
Nocturnal diarrhea	Common ⁶	Common ⁶	Uncommon ⁷	Occurs ⁸
Rectal bleeding	Fairly common ⁹	Very common ⁹		
Constipation	May occur ¹	Infrequent, may occur in 10% of patients ¹⁰	Common (may alternate with diarrhea) ⁷	
Associated with flushing				Common ¹¹
ABDOMINAL PAIN				
Key describing features	Crampy ¹	Abdominal pain varies ⁹	Recurrent abdominal pain or discomfort ¹² with bloating ³	Intermittent and episodic ¹³ ; often dull, achy, ¹⁴ and colicky ¹¹
Pain relieved on defecation			Common ¹²	
FLUSHING				
Usually dry, nonmenopausal flushing*				Common ¹¹

*Postmenopausal flushing is an example of "wet" flushing, during which sweat glands are activated, and the flushing is accompanied by perspiration. The flushing seen in carcinoid syndrome is an example of "dry" flushing, where sweat glands are not activated.^{15,16}

Sd carcinoïde: Manifestations cliniques

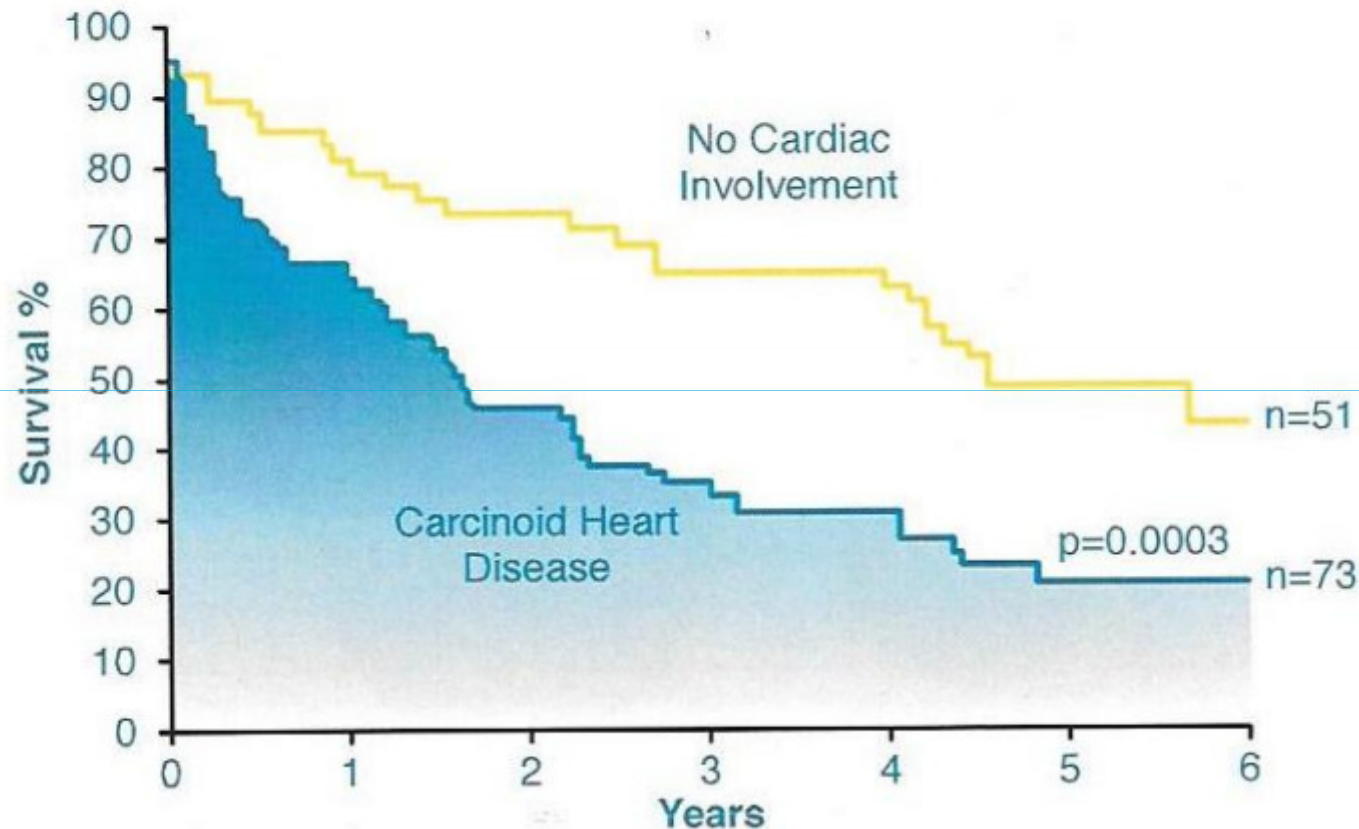
Syndrome carcinoïde



- **Flush : érythème paroxystique vasomoteur**
 - Spontané
 - déclenché (émotion, exercice, stress, alimentation)

Sd carcinoïde • Manifestations cliniques

Cardiopathie: impact sur la survie

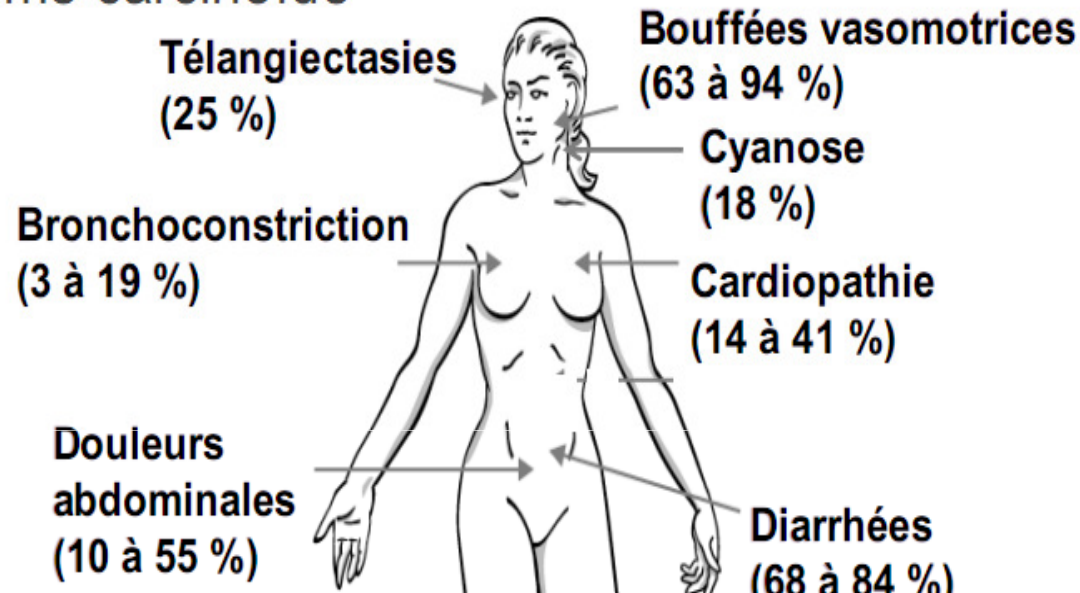


insuffisance cardiaque droite

– échographie cardiaque++: bilan initial puis suivi

Sd carcinoïde: Manifestations cliniques

Syndrome carcinoïde



- **La crise carcinoïde**

- Liée aux « manipulations tumorales » (chirurgie, ...)
- Association de:
 - bronchospasme
 - flushs sévères
 - hypotension artérielle, tachycardie
 - coma

Sd carcinoïde: Manifestations cliniques

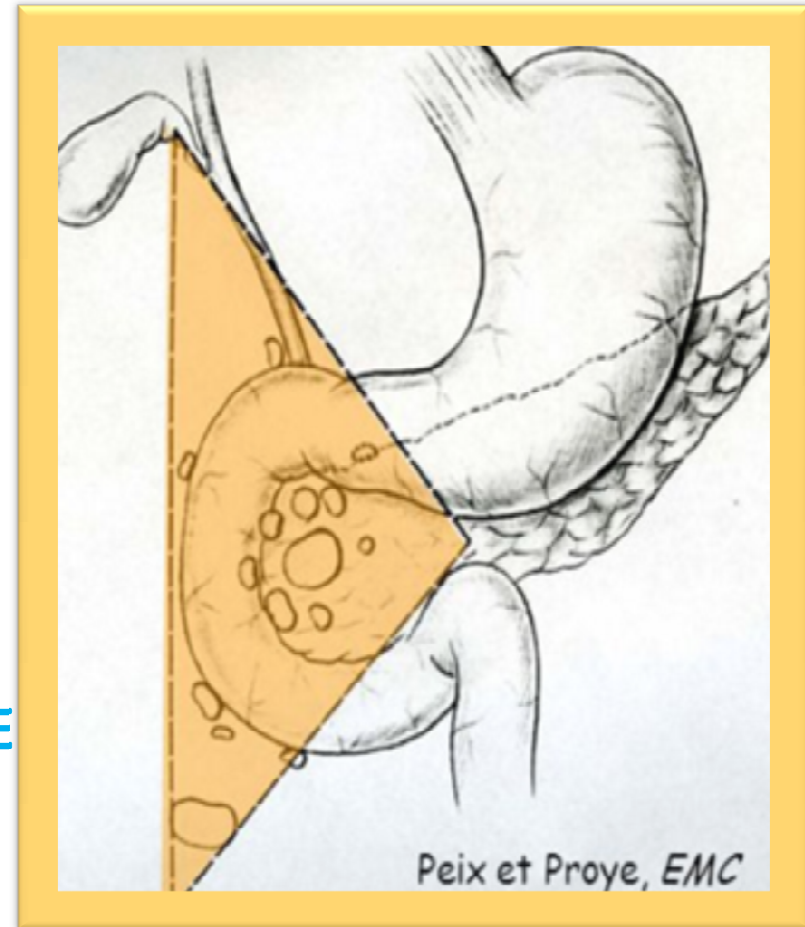
- **Troubles psychiatriques:** Anxiété, dépression hyperproduction périphérique de sérotonine
 - carence en tryptophane
 - déficit de sérotonine intra cérébrale (ne passe pas la barrière hémato-encéphalique)
- **Cachexie: multifactorielle**
 - diarrhée avec malabsorption
 - carence en tryptophane (déficit de synthèse protéique, hypoalbuminémie)
 - ischémie mésentérique

Syndromes SÉCRÉTOIRES

- ❑ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ❑ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ❑ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ❑ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ❑ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ❑ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ❑ **Paraganglionnaire** , **phéo:** Sécrétion adrénergique
- ❑ **Tm parathyroïdienne :** hypercalcémie

GASTRINOME

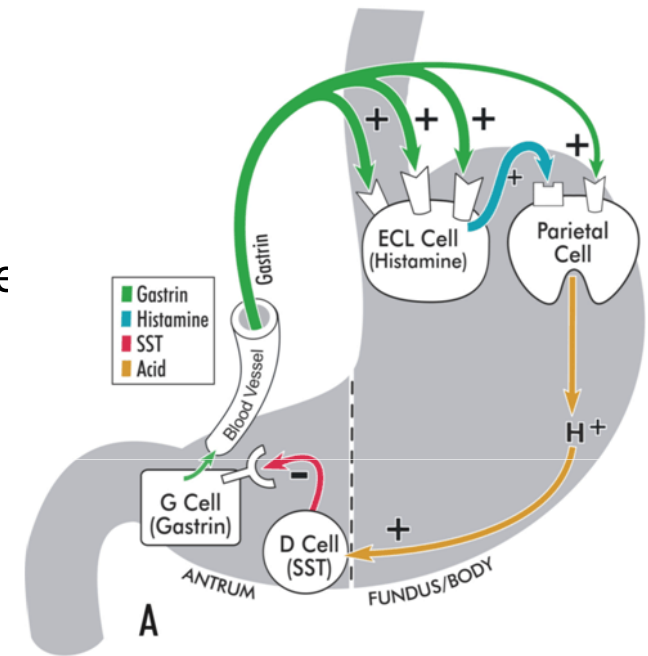
- 95% cas tumeur fonctionnelle
- 30% malignité
- 25% association à NEM1
- Syndrome de Zollinger Ellison
- Localisation: =Triangle de STABILE
- paroi duodénale, pancréas



SZE: Manifestations cliniques

Situations évocatrices du diagnostic :

- **Pathologie ulcéreuse:**
 - UD et/ou UG avec hypersécrétion acide gastrique ou résistant à éradication HP ou associé à une diarrhée ou hyperparathyroïdie primaire
 - UD HP- , oesophagite sévère
 - MH avec +/- UD (ou UG) et sans adénoK primitif
- **Diarrhée chronique inexpliquée ++**



Diarrhée du Sd de ZE

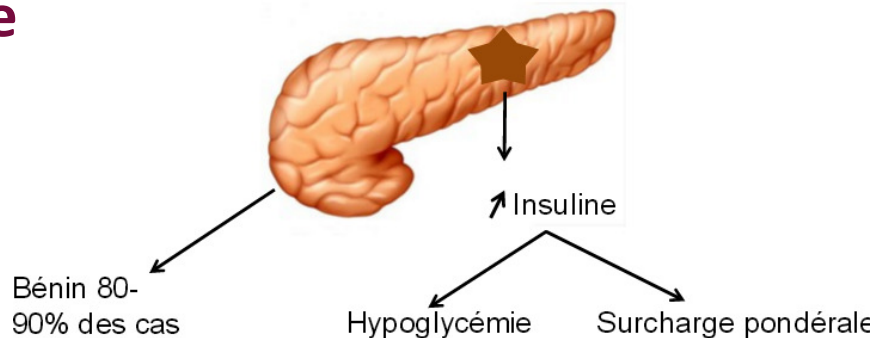
- Présente dans 65% des cas
- Volumogénique , liée à :
 - ✓ Augmentation volume des sécrétions digestives (acides)
 - ✓ maldigestion (pH intraluminal acide)
 - ✓ malabsorption (jéjunite)
- ✓ Cède sous IPP ++

Syndromes SÉCRÉTOIRES

- ❑ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ❑ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ❑ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ❑ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ❑ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ❑ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ❑ **Paraganglionnaire** , **phéo:** Sécrétion adrénergique
- ❑ **Tm parathyroïdienne :** hypercalcémie

INSULINOME

- **cible: métabolisme glucidique**
- Bénigne (90%),
- petite (1-2cm)
- **Triade de Whipple:**
 - signes de neuroglycémie
 - glycémie basse
 - correction des symptômes par apport de glucose
- **Prise de poids**
- Délai entre premières manifestations et diagnostic:
 - 32%cas : < 1an
 - 25%cas : 1 à 5ans
 - 43%cas: >5ans
- 10% association NEM1
- Localisation: pancréas +++, duodenum



Syndromes SÉCRÉTOIRES

- ❑ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ❑ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ❑ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ❑ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ❑ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ❑ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ❑ **Paraganglionnaire** , **phéo:** Sécrétion adrénergique
- ❑ **Hyperparathyroïdienne :** hypercalcémie

VIPOME

- **Diarrhée : hydrique, profuse ++ (100%)**
 - Augmentation sécrétion hydro-électrolytique du grêle et du k⁺
 - >10selles /j (51%) >5L/j (37%)
- **Généraux:**
 - amaigrissement (90%)
 - déshydratation (83%)
- **Diabète modéré:** Augmentation Glycogénolyse et néoglucogenèse
- **Cutanés :** Vasodilatation (tb vasomoteur) => flush (23%)
- **Neuropsychiques:**
 - parésie, paralysie (25%)
 - tb psychiques (19%)
- **Localisation :** pancréas

Syndromes SÉCRÉTOIRES

- ❑ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ❑ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ❑ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ❑ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ❑ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ❑ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ❑ **Paraganglionnaire** , **phéo:** Sécrétion adrénergique
- ❑ **Tm parathyroïdienne :** hypercalcémie

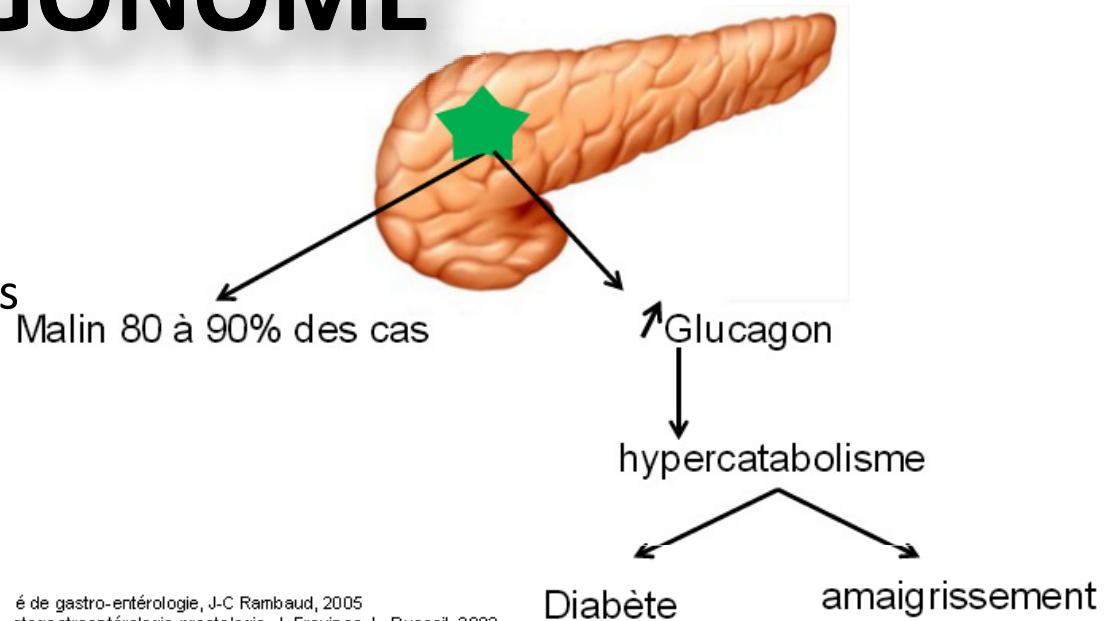
GLUCAGONOME

❑ Cible:

- métabolisme glucidique
- peau: métabolisme des acides aminés (catabolisme azoté)

❑ Diagnostic tardif, souvent métastatique

❑ Localisation: pancréas



MANIFESTATIONS CLINIQUES:

- **1^{er} signe: érythème nécrolytique migrateur (dermatose bulleuse)++**
- **Amaigrissement (96% cas) massif, > 20kg (65% cas)**
- **Manifestations thrombo-emboliques (25%cas)**
- **Diarrhée (14% cas) : sans malabsorption, +/-**
- **Diabète modéré: sécrétion normale d'insuline**
- **Troubles psychiques**
- **Douleurs abdominales non spécifiques**



- **90% cas**

- =nécrose superficielle de l'épiderme sur zones de friction
- Evolution en 1 à 4 semaines : macule => bulle => érosion => croûte avec guérison centrale, figures polycycliques puis pigmentation cicatricielle
- Mode évolutif: Chronique/ récurrent , surinfection, prurit
- Précède le diagnostic de 6 à 8 ans en moyenne +++

- **Diagnostic différentiel:** maladie coeliaque et carence zinc

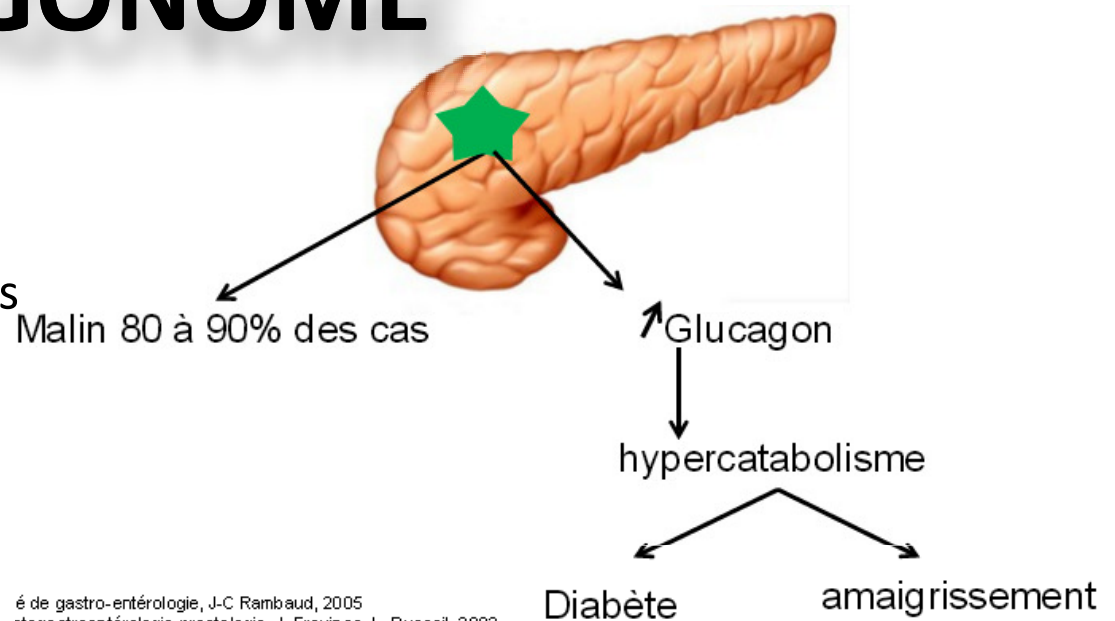
GLUCAGONOME

❑ Cible:

- métabolisme glucidique
- peau: métabolisme des acides aminés (catabolisme azoté)

❑ Diagnostic tardif, souvent métastatique

❑ Localisation: pancréas



MANIFESTATIONS CLINIQUES:

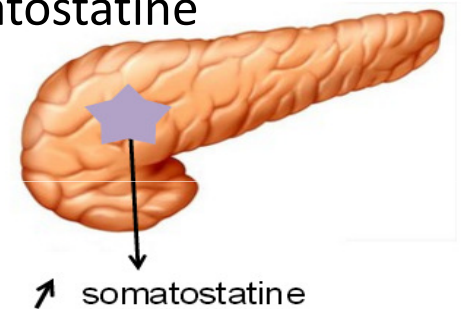
- **1^{er} signe: érythème nécrolytique migrateur (dermatose bulleuse)++**
- **Amaigrissement (96% cas) massif, > 20kg (65% cas)**
- **Manifestations thrombo-emboliques (25%cas)**
- **Diarrhée (14% cas) : sans malabsorption, +/-**
- **Diabète modéré: sécrétion normale d'insuline**
- **Troubles psychiques**
- Douleurs abdominales non spécifiques

Syndromes SÉCRÉTOIRES

- ❑ **Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ❑ **Insulinome:** hyper-insulinémie
- ❑ **Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ❑ **VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ❑ **Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ❑ **Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ❑ **Paraganglionnaire** , **phéo:** Sécrétion adrénergique
- ❑ **Tm parathyroïdienne :** hypercalcémie

SOMATOSTATINOME

- Développée aux dépens cellules D des îlots pancréatiques ou des cellules endocrines du tractus digestif
- Diminue concentration d'hormones (insuline, glucagon, gastrine)
- 80-90% cellules tumorales endocrines expriment R à la somatostatine
- **Association avec la NF1**
- **+/- hyperparathyroïdie et hyperplasie médullaire surrénale**
- **Localisation:** pancréas, duodénum.



Manifestations cliniques: Inconstantes, peu spécifiques à diagnostic tardif:

- **Diabète**
- **Lithiase vésiculaire**
- **Stéatorrhée**
- **Amaigrissement**
- **Hypochlorhydrie**

Syndromes sécrétoires:

- ☐ **A) Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ☐ **B) Insulinome:** hyper-insulinémie
- ☐ **C) Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ☐ **D) VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ☐ **E) Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ☐ **F) Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ☐ **G) Paraganglionnaire , phéo:** Sécrétion adrénergique

sensations de malaises, sueurs, palpitations, céphalées, flush vasculaire, lipothymies ou encore syncopes. L'existence d'une hypertension, a priori banale chez des sujets plutôt jeunes, doit également attirer l'attention.

Syndromes sécrétoires:

- ☐ **A) Syndrome carcinoïde:** hyper-sérotoninémie
- ☐ **B) Insulinome:** hyper-insulinémie
- ☐ **C) Gastrinome:** hyper-gastrinémie
- ☐ **D) VIPome:** vasoactive intestinal peptide (VIP)
- ☐ **E) Glucagonome:** hyperglucagonémie
- ☐ **F) Somatostatinome:** hypersomatostatinémie
- ☐ **G) Paraganglionnaire , phéo:** Sécrétion adrénergique
- ☐ **H) tm parathyroïdienne :**hypercalcémie

HTA, céphalées, syndrome PUPD, douleurs osseuses, douleurs abdominales, état confusionnel, etc.

SYNDROME TUMORAL et SX GENERAUX

- Diagnostic tardif
- Syndrome tumoral non spécifique :
 - syndrome de compression tumorale: compression des voies biliaires, pancréatite aigue obstructrice, syndrome occlusif, ..
 - masse palpable,
 - métastases hépatiques...
- Sx généraux:
 - =Tm non fonctionnelles indifférenciées = très agressives localement et à distance
 - Associées à une profonde AEG
 - Pronostic sombre

DIAGNOSTICS DIFFEENTIELS

- Maladies inflammatoires intestin
- Colopathie fonctionnelle
- Dyspepsie/RGO/ulcère peptique
- Asthme
- Ménopause
- Hyperthyroïdie
- Anxiété / Dx psy
-



DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

2

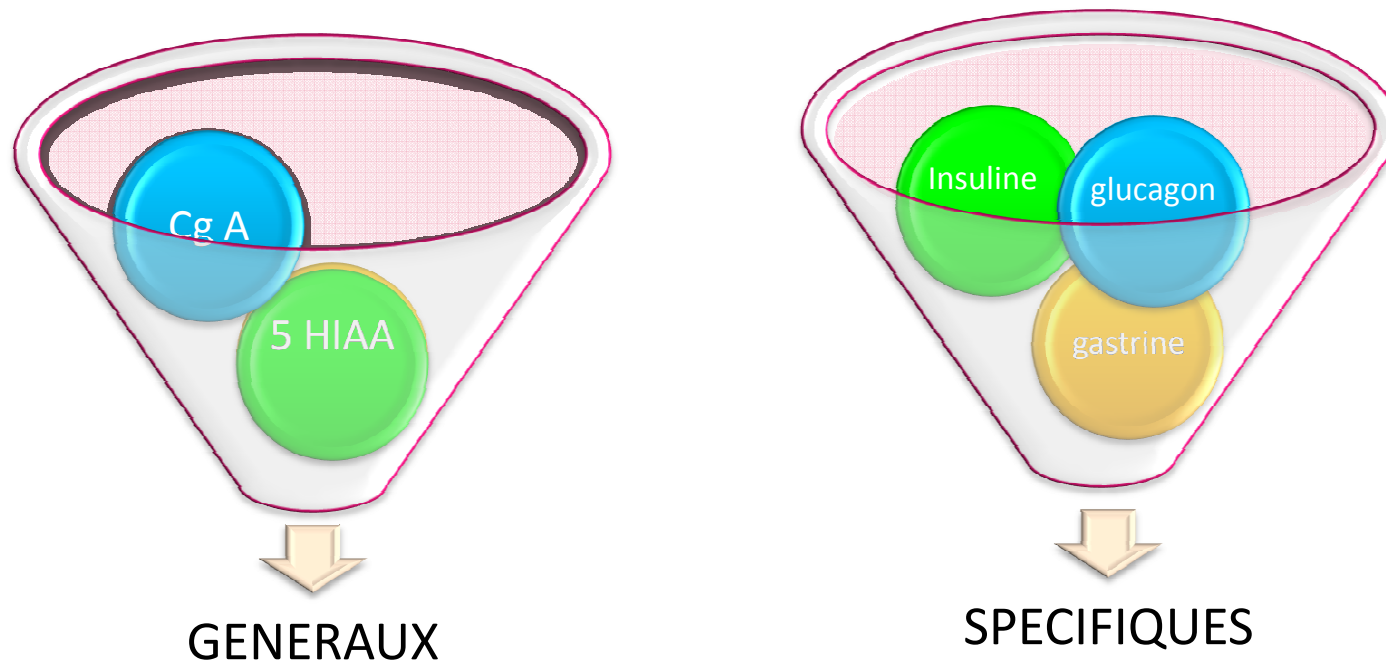
3

4

5

Dosages biologiques

- Orientés / symptomatologie et la localisation



Dosages biologiques

- Orientés / symptomatologie et la localisation
- **Tm évoluées:**
- **Chromogranine A sérique:**
- Après au moins 7j (préférentiellement 14j) d'arrêt d'IPP (sauf Sd Zollinger-Ellison om l'arrêt est interdit)
- spécificité = 95% si taux > 2N
- sensibilité = 60 à 100% au stade métastatique, 50% au stade localisé, taux corrélé au volume tumoral
- Rq: possibilité de faux positifs en cas d'hypergastrinémie due à une achlorhydrie ou à la prise d'IPP + IR

Dosages biologiques

- Orientés de la symptomatologie et de la localisation
- **TNE intestin grêle + côlon droit (tm carcinoïde):**
- ~~Sér~~ ~~é~~ ~~rine~~ : faux positifs++
- 5 HIAA (acide 5 hydroxy indolacétique) urinaire des 24h: sur 3 jours avec régime approprié

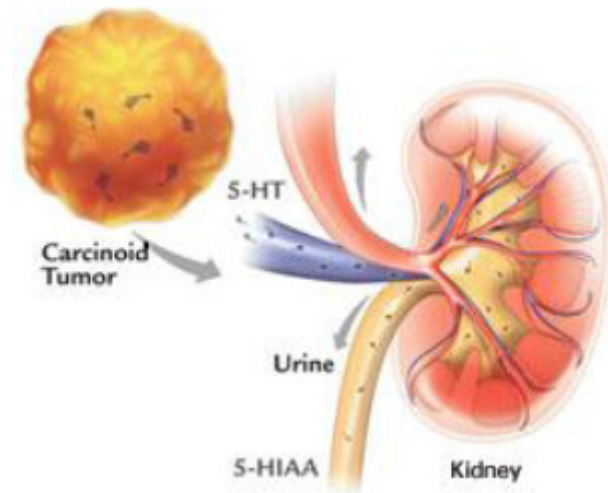


TABLE III Foods and drugs affecting 24-hour urinary 5-hydroxyindoleacetic acid^{9,45,46}

<i>Potentially causes</i>		
	<i>False-positive results</i>	<i>False-negative results</i>
Drugs	Acetaminophen	Acetylsalicylic acid
	Caffeine	Adrenocorticotrophic hormone
	Fluorouracil	Levodopa
	Methysergide	Methyldopa
	Naproxen	Phenothiazines
	Non-prescription serotonin	Ethyl alcohol
	Diazepam	Imipramine
	Ephedrine	Isoniazid
	Glycerol guaiacolate	Monoamine oxidase inhibitors
	Nicotine	Tricyclic antidepressants
	Phenobarbital	
Foods	Avocado	
	Bananas	
	Eggplant	
	Pineapple	
	Plums	
	Walnuts	
	Plantain	
	Tomato	

Dosages biologiques

- Orientés de la symptomatologie et de la localisation
- **TNE duodéno-pancréatique:**
- =Dosage du peptide selon la symptomatologie fonctionnelle
 - Vaso-intestinal peptide (VIP),
 - Glucagon,
 - Gastrine,
 - Somatostatine,...
 - Insuline et peptide C (épreuve de jeune),
 - Test de freinage à la DXM en cas d'hypercorticisme
 - Test à la sécrétine si suspicion de SZE: à discuter en centre expert (R hgique + perforation dès la moindre modification des doses IPP)

TNE duodé
fonctionnell
fonctionnel :
est à discute
de perforati
d'insulinom

Dosages biologiques

- Orientés de la symptomatologie et de la localisation
- **Paragangliome, phéochromocytome:**
DMU de 24
- **CMT:**
Thyrocalcitonine

Dosages biologiques

- D'autres substances trouvent leur intérêt dans le **suivi** de TNE dérivées de l'intestin primitif antérieur (larynx, trachée, thymus) telle la sous-unité alpha de la BHCG
- Dosages sériques non spécifiques en f° du contexte : Calcémie (+/- PTH, PTHrp), phosphorémie, glycémie, bilan hépatique

PRINCIPAUX SYNDROMES SECRETOIRES; SIEGE ET DOSAGE HORMONAUX SPECIFIQUES

Principales sécrétions hormonales	Nom du Sd sécrétoires correspondant	Clinique	Siège le plus fréquent	DOSAGE
Sérotonine	Sd carcinoïde	Diarrhée motrice, flush, Cardiopathie droite	Iléon, bronche	5 HIAA de 24h
Insuline	Insulinome	Triade de Whipple Prise de poids	Pancréas	Insulinémie Peptide C
Glucagon	Glucagonome	Erythème nécrolytique migrateur cachexie	Pancréas	Glucagon
Gastrine	Gastrinome	SZE: UGD récidivants Diarrhées volumogénique	Duodénum, pancréas	Gastrine Test à la sécrétine
VIP	Vipome	Diarrhée hydrique Flush, Diabète	Pancréas, Phéo	VIP
Somato- statine	Somatostatinome	Diabète Lithiase vésiculaire Stéatorrhée	Pancréas, duodénum, Bronche	somatostatine
Non sécrétant	Sd tumoral	Sx compression/masse/...		Cg A

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

2

3

4

5



QUELLE IMAGERIE?

- **Objectif TRIPLE:**
 - Diagnostic topographique
 - Bilan d'extension
 - Suivi de l'évolution de la tumeur
- **Moyens**
 - Imagerie conventionnelle : échographie, scanner, IRM + examens endoscopiques.
 - Examens plus spécifiques : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou Le PetScan.

IMAGERIE: Indications

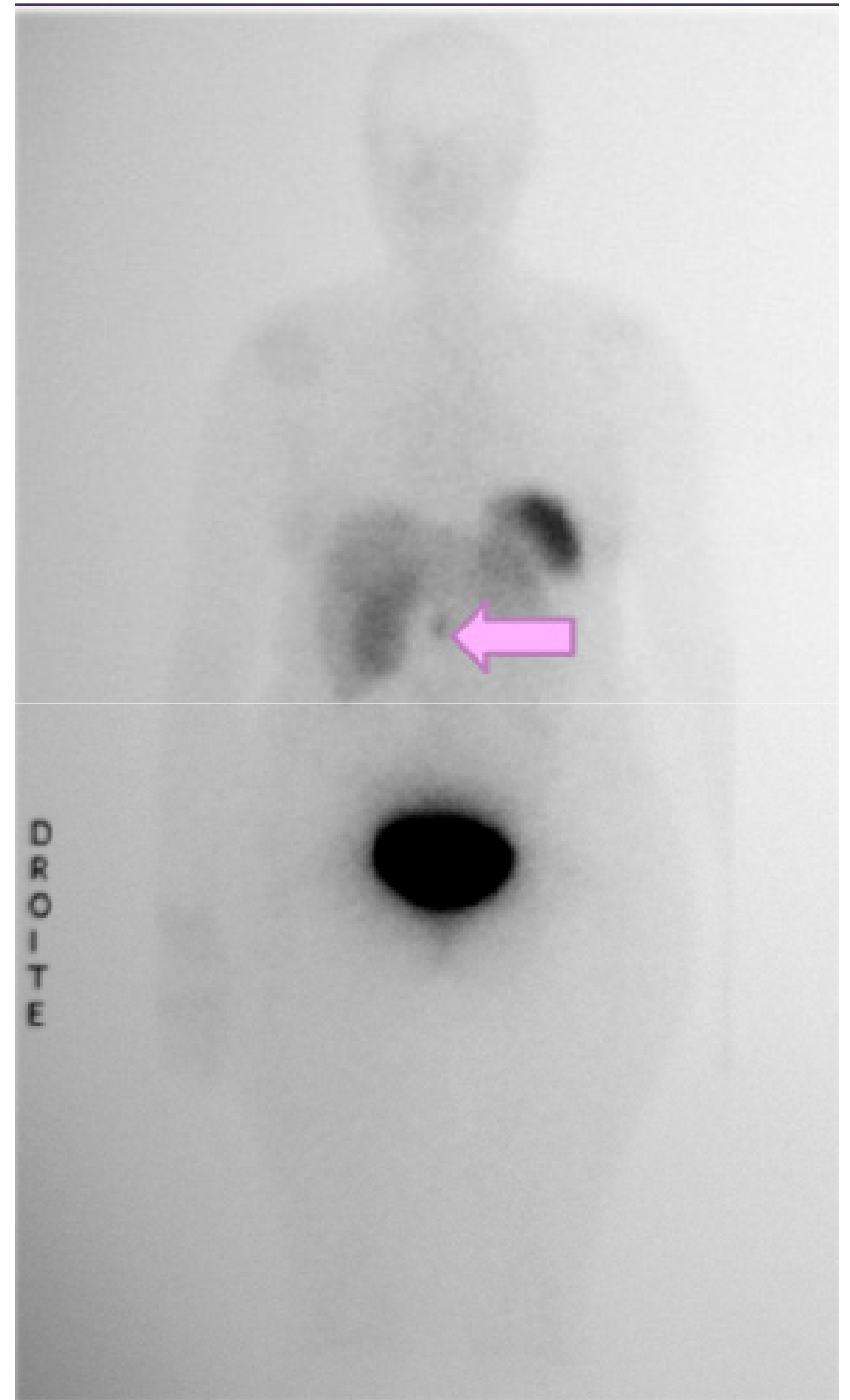
- **DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE:**
- **TDM abdomino-pelvienne injectée voire entéroscanner :**
 - suspicion de localisation grêlique
- **Echoendoscopie**
 - pancréas , estomac , duodénum, rectum, sauf si métastases hépatiques non résécables ou tumeur trop invasive
- **Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou Octréoscan[®] gp p[®] (octréotide marqué à l'Indium 111)**

***Octréoscan et échoendoscopie permettent de détecter plus de 90% de TE pancréatiques**

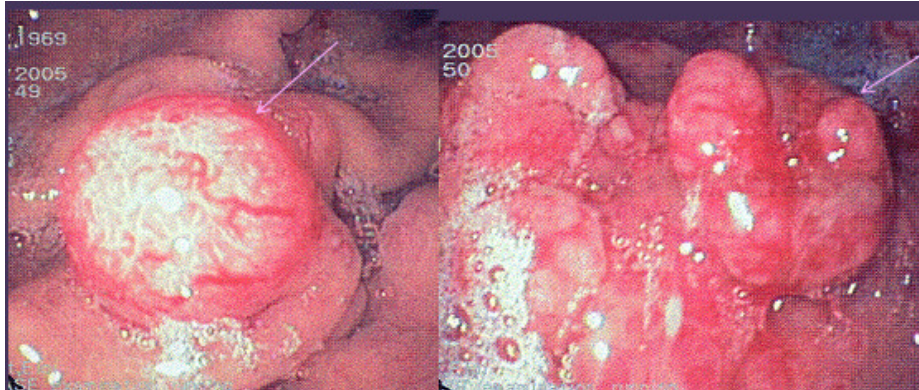
Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine: **Octréoscan®**

- 80-90% cellules tumorales endocrines expriment R à la somatostatine
- Il existe plusieurs sous-types de ces récepteurs (de 1 à 5)
- L'octréotide (somatostatine de synthèse utilisée pour le marquage) présente une affinité forte pour le sous-type 2, faible pour les sous-types 3 et 5, et nulle pour les sous-types 1 et 4
- possibilité de *faux négatifs*.
- *12% faux positifs*(kyste rénal, rate accessoire, contamination cutanée)
- La fixation tumorale du traceur dépend de la présence et de la densité des récepteurs
- Permet de détecter entre 21 et 47% de nouveaux sites tumoraux

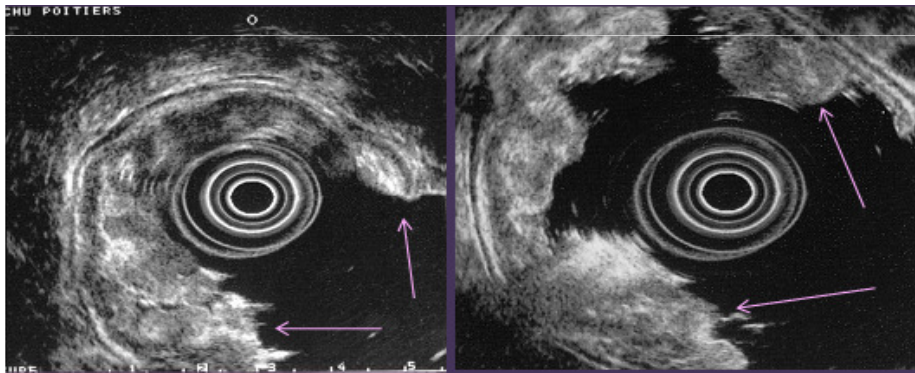
- Insulinome découvert cliniquement et biologiquement ,
- localisé uniquement par la scintigraphie à l'Octreoscan.
- Hyperfixation métabolique punctiforme en regard de l'aire pancréatique.
- TDM, IRM et écho-endoscopie négatifs.



Vue endoscopique

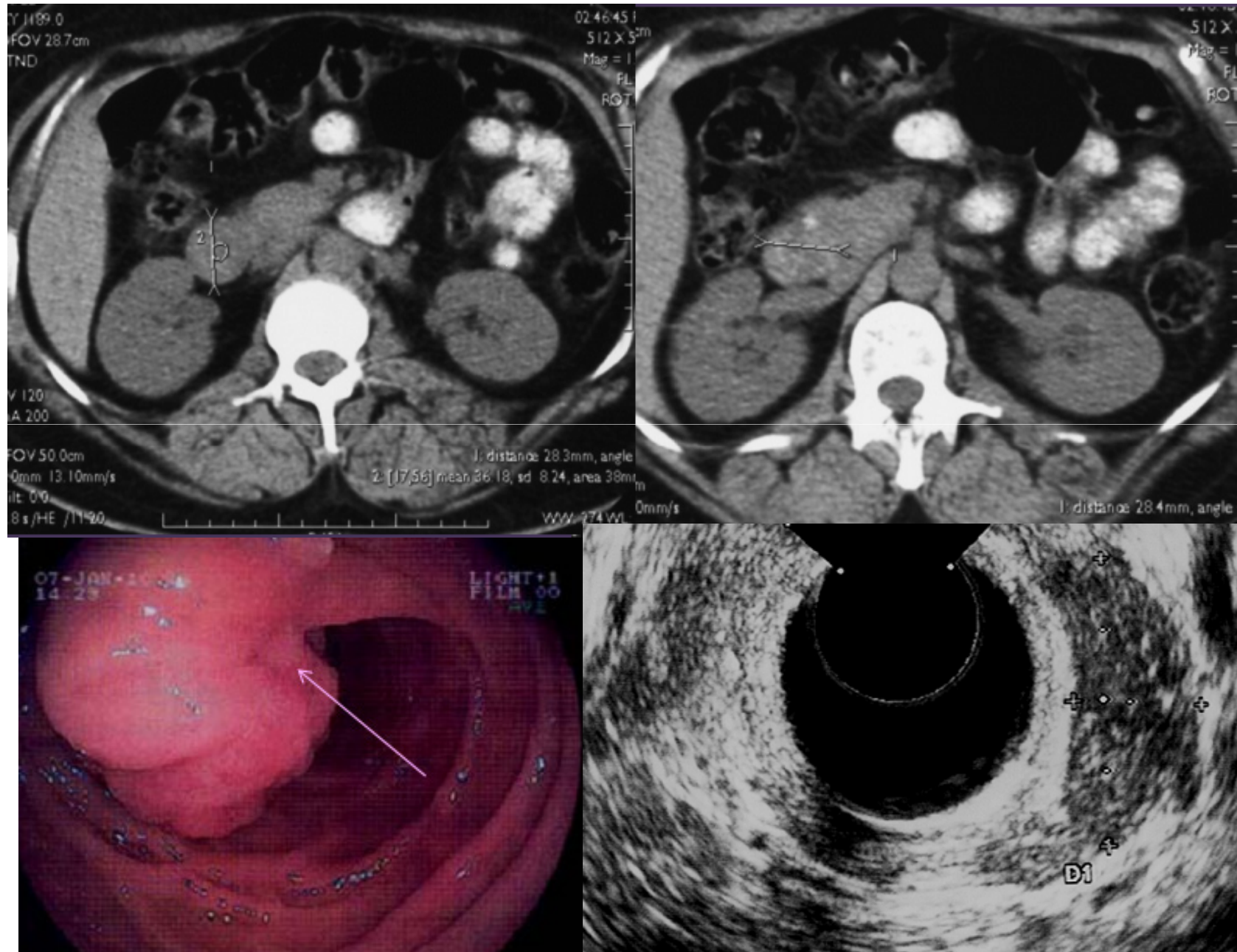


Vue écho-endoscopique



Tumeur endocrine gastrique associée un SZE:
tumeur bourgeonnante, polypoïde, de localisations
multiples et de petite taille.

Gastrinome de D1



IMAGERIE: Indications

- **BILAN D'EXTENSION:**

- Les principales localisations secondaires : hépatiques, ganglionnaires, péritonéales et osseuses
- Localisations plus rares: pancréas, ovaires
- **Moyens:**
 - TDM TAP injectée
 - IRM abdominale ou pelvienne : selon localisation
 - Scintigraphie osseuse
 - Scintigraphie à l'octréoscan®

Rq : le PET-scan est en cours d'évaluation pour la détection et le bilan d'extension

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

2

3

4

5

3- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

- Permet de:
 - Affirmer le diagnostic : Dc de certitude
 - Fournir des éléments pronostiques
 - Grader: Préciser la différenciation de la tumeur
 - Classer la tumeur
 - Stadifier: Classification TNM
 - Rechercher des éléments pouvant évoquer l'existence d'une maladie génétique.

3- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE:

Classification OMS

Grading basé sur des critères

- ✓ Morphologiques
- ✓ De prolifération
- ✓ Système de staging spécifique de chaque site

OMS 1980	OMS 2000	OMS 2010
Carcinoïde	Tumeur endocrine bien différenciée	Tumeur neuroendocrine G1
	Carcinome endocrine bien différencié	Tumeur neuroendocrine G2
	Carcinome endocrine peu différencié/carcinome à petites cellules	Tumeur neuroendocrine à petite ou grandes cellules G1
Muccorcarcinoïde		
Formes mixtes carcinoïdes-adénocarcinomes	Carcinome mixte exocrine-endocrine	Carcinome mixte adéno-neuroendocrine
Lésions pseudo-tumorales	Lésions pseudo-tumorales	Lésions hyperplasiques et pré-néoplasiques

STADIFICATION TNM

- spécifique pour:
 - TNE bien différenciées du tube digestif
- identique à celle des carcinomes de même localisation anatomique pour:
 - TNE peu différenciées du tube digestif
 - TNE pancréatiques
 - TNE pulmonaires

compte-rendu anatomo-pathologique

Informations minimales qui doivent apparaître sur le compte-rendu :

- **Localisation anatomique**
- **Type de prélèvement**
- **Caractères macroscopiques (si disponibles)**
 - nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles
- **Arguments diagnostiques**
 - histologiques: tumeur bien ou peu différenciée ; en cas de carcinome peu différencié type à petites ou à grandes cellules
 - immunohistochimiques : chromogranine A, synaptophysine
- **Grade histologique**
 - index mitotique: valeur absolue (à évaluer dans 2 mm²)
 - index Ki67: valeur absolue (indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture, évaluer dans 500 à 2000 cellules selon les recommandations de l'OMS)
 - Grade G1, G2, ou G3
- **Classification OMS 2010**
 - Tumeur neuroendocrine G1
 - Tumeur neuroendocrine G2
 - Carcinome neuroendocrine à petites cellules
 - Carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Carcinome adéno-neuroendocrine
- **Extension de la tumeur**
 - Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion du tissu adipeux péri-pancréatique, envahissement d'organes voisins)
 - Etat des limites, mesure des marges
- **Stade TNM**
 - pT/pN : indiquer clairement la classification utilisée (au minimum : TNM/UICC)
 - Nombre de ganglions métastatiques/examinés
- **Autres informations**
 - Autres facteurs histopronostiques (emboles vasculaires, engainements périnerveux; si appendice: extension au mésoappendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base)
 - Lésions associées du tissu péri tumoral

DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

ETUDE CLINIQUE

RECONNAÎTRE LES DIFFERENTES PRESENTATIONS CLINIQUES

BILAN HORMONAL

EFFECTUER LES DOSAGES HORMONAUX SPECIFIQUES

BILAN RADIOLOGIQUE

INDIQUER LE BILAN TOPOGRAPHIQUE ET D'EXTENSION

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

GOLD STANDARD

ENQUETE FAMILIALE

1

2

3

4

5

L'ENQUETE FAMILIALE

- Certaines TNE sont observées dans le cadre d'une maladie génétique, essentiellement les tumeurs d'origine duodéno-pancréatiques ou thymiques bien différenciées.
- Evoquée après analyse des antécédents personnels et familiaux
- Confirmée par l'analyse génétique dont l'objectif est de rechercher le dysfonctionnement d'un gène.
- Consentement écrit du patient.
- Une enquête familiale sera ensuite effectuée.

L'ENQUETE FAMILIALE

Indications

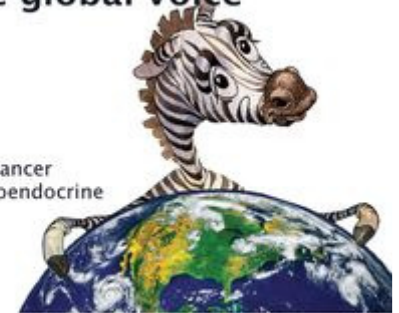
- La recherche d'une prédisposition génétique est inutile pour les tumeurs suivantes : œsophagienne, appendiculaire, jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé) et carcinome peu différencié quelle que soit la localisation
- Tumeurs iléales multiples : interrogatoire sur d'éventuels ATCD familiaux de TNE du grêle (rares cas familiaux décrits, même si à ce jour aucun gène n'a pu être identifié)
- Situations où la recherche d'un syndrome de prédisposition (essentiellement NEM 1) est systématiquement discutée : TNE duodénale ou pancréatique (ainsi que thymique et bronchique)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

- Complexe , adaptée à chaque patient.
- Equipe spécialisée multidisciplinaire
- Ex en France: La plupart des TNE font l'objet d'une prise en charge dans un des centres français de référence, regroupés au sein d'un réseau appelé RENATEN (Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires)).

The global voice

#NETcancer
#neuroendocrine



The International Neuroendocrine Cancer Alliance

Traitement des tumeurs primitives

- Schématiquement 3 grandes lignes de traitement dépendant du type et de la localisation tumorale, pouvant être complémentaires :
 - Traitements antisécrétoires
 - Résection chirurgicale: seul traitement à visée curative pour les tumeurs localisées, résécables en totalité
 - Chimiothérapie systémique

Les traitements antisécrétoires :

- A visée symptomatique, parfois effet antitumoral
- **Analogues de la somatostatine:**
- **Sandostatine® (octréotide)**, prescrite sous forme d'injection sous cutanée quotidienne ou intramusculaire mensuelle
- **Somatuline® (lanréotide)** administrée par injection sous cutanée mensuelle.
- **Indications:** Syndrome carcinoïde, diarrhée par VIPome, glucagonome symptomatique
- **Tolérance:**
 - Bonne
 - quelques effets secondaires digestifs transitoires en début de traitement : nausées, diarrhées, ballonnements ou crampes abdominales.

Les traitements antisécrétoires :

- **Autres:** selon le type de sécrétion tumorale
 - **SZE** : IPP à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et si possible sécrétoire (débit acide basal résiduel < 10 mmol H⁺/h). Débuter à la dose de 60 mg/j (équivalent oméprazole).
 - **Insulinome** : apports suffisants de sucre, diazoxide, (**Proglycem**®) sous surveillance initiale en milieu hospitalier (risque d'hypoglycémie paradoxale).
 - Everolimus en cas d'insulinome métastatique et d'hypoglycémies persistantes malgré les autres traitements
- [Baudin 2013, Bernard 2013]
- L'hypercalcémie majeure peut engager le pronostic vital et doit être traitée en urgence.

Traitement des métastases hépatiques

- **Résection chirurgicale:**
si la tumeur primitive et les métastases hépatiques sont résécables, en l'absence de métastases extra-hépatiques
- **Chimiothérapie systémique et/ou chimio embolisation:**
en cas de non résécabilité ou de la présence de métastases extra-hépatiques
- **Radiofréquence :** pas de consensus, en règle générale pour des lésions $\leq 3\text{cm}$
- **Analogues de la somatostatine** à visée anti-tumorale
- Surveillance clinique et morphologique / 3mois:
 - métastases non résécables, non progressives, non symptomatiques,
 - envahissement hépatique < 50%

Chimio-embolisation de métastases hépatiques d'un carcinome endocrine bien différencié par cathétérisme hypersélectif de branches des artères hépatiques gauche



La chimioembolisation est proposée pour des patients porteurs de carcinomes bien différenciés avec métastases hépatiques non résécables chirurgicalement, avec envahissement hépatique < 50%, dont le pronostic vital est à moyen terme lié à l'évolution de la maladie hépatique.

Elle permet également un contrôle du syndrome sécrétoire pouvant être invalidant.

QUELLE SURVEILLANCE PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT ?

- Modalités:

Clinique + dosages hormonaux+ imagerie (scanner, IRM, scintigraphies...) :Récidive?

- Polémique: Use of somatostatin scintigraphy imaging to follow disease??

- Evaluate:

Efficacité + tolérance des traitement + évolution

- Rythme et durée:

cas par cas

- Tm réséquée: dans 3-6 mois puis chaque 6-12 mois pour au moins 7ans.
- Tm avancée: dans 3-6 mois; élargir l'intervall de surveillance pour les patients à survie prolongée (>12 mois) si stable

3. FACTEURS PRONOSTIQUES

La dernière classification TNM de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2010) permet de définir le stade tumoral, qui possède une valeur pronostique indépendante significative [22,23].

Stades	Fréquence relative (%)	Taux de survie à 5 ans (%)
Stade I : T1 N0 M0	0,5	95-100
Stade II	3-29	90-100
IIa : T2 N0 M0		
IIb : T3 N0 M0		
Stade III	29-41	70-90
IIIa : T4 N0 M0		
IIIb : tout T N1 M0		
Stade IV : tout T tout N M1	30-68	55-75

Stade tumoral et pronostic selon la classification TMN de l'AJCC

Le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 72 à 80 % [23-35]. Bien que les TNE soient d'évolution lente pour la plupart, la quasi-totalité est associée à des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic initial, et une grande partie présente des métastases synchrones. Les fréquences des métastases ganglionnaires et à distance augmentent avec la taille de la tumeur primitive. Elles sont respectivement de 40 % et 10 % pour les tumeurs < 1 cm, 60 % et 25 % pour les tumeurs de 1 à 2 cm et 85 % et 60 % pour les tumeurs > 2 cm [36].

Quelles sont les voies de recherche sur les tumeurs neuro-endocrines ?

- L'épidémiologie :
suivi de l'incidence + facteurs de risques
- L'identification et le dosage de marqueurs:
éléments diagnostiques précoces et pronostiques
=>affiner l'approche thérapeutique
- Nouvelles thérapeutiques ou meilleures séquences :
/réalisation de protocoles.



Take home message

- Tumeurs rares
- Caractère sécrétoire + localisation : implications Dc+ étiologique + TTTq
- Tumeurs fonctionnelles mieux diagnostiquées que les non fonctionnelles
- Présentations clinique et biologique variables
- Diagnostic topographique et d'extension radiologique
- Recherche d'un syndrome héréditaire pour les tumeurs de l'intestin antérieur
- Approche thérapeutique DOUBLE:
 - * Anti-sécrétoire + Antitumoral
 - * Spécialisée + multidisciplinaire
- Nouvelles classifications 2010

Tumeurs endocrines digestives : mise au point

Endocrine tumors: up to date

VOLUME 26 • NUMBER 18 • JUNE 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

PRACTICE GUIDELINE SERIES



Consensus recommendations for the diagnosis and management of well-differentiated gastroenterohepatic neuroendocrine tumours: a revised statement from a Canadian National Expert Group

W. Kocha MD, J. Maroun MD,† H. Kennecke MD,‡
C. Law MD,§ P. Metrakos MD,|| J.F. Ouellet MD,#*

Priorities for Improving the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Irvin M. Modlin, Steven F. Moss, Daniel C. Chung, Robert T. Jensen, Elizabeth Snyderwine