

COM 5 :AZ Hotel Zeralda ; 14-18 Novembre 2021



الجمعية الجزائرية للتكوين والبحث في طب الأورام
Société Algérienne de Formation
et de Recherche en Oncologie

Cas clinique

NEN Digestive

D.Belabdi – M.Oukkal

Service d'oncologie médicale

CHU Beni Messous Alger

Patiente B.F Zohra âgée de 63 ans, mariée et mère de 06 EVBPs, originaire et demeurant à Bouira admise pour prise en charge d'une néoplasie neuroendocrine gastrique.

Antécédents :

Personnels = Asthme depuis 15 ans

HTA depuis 5 ans sous TRT

Goitre depuis 2 ans

Familiaux = RAS

Histoire de la maladie :

Le début des troubles remonte à Juin 2014
marqué par des douleurs abdominales
« epigastralgies » sans amélioration sous
IPPs.

TDM Abdomino-pelvienne Juillet 2015:

Formation polyploïde gastrique endoluminale de la grande courbure gastrique de 2 cm d'allure bénigne. Par ailleurs le reste est sans particularités.

FOGD Aout 2015:

Aspect de gastrite atrophique diffuse.
Formation sous muqueuse fundique ulcérée (Bx).

Etude Anatomico-pathologique Aout 2015:

Tumeur carcinoïde sans Immunohistochimie +++

Pensez vous que c'est suffisant pour parler d'un diagnostic de tumeur

Table 1. Mandatory and optional elements for assessing a biopsy specimen containing a tumor with features of a gastroenteropancreatic NEN

Mandatory

Morphology and differentiation on HE section

Immunostaining for neuroendocrine markers: synaptophysin and chromogranin A

Immunostaining for proliferation marker: Ki-67/MIB1

Optional

Immunostaining for hormones such as insulin, gastrin, serotonin and others: in the context of hormonal symptoms, liver metastases of an unknown primary or follow-up of a tumor with a hormonal syndrome

Immunostaining for transcription factors (TTF1, CDX2, Isl-1): in the context of a carcinoma of unknown primary

Immunostaining for somatostatin receptor (i.e., SSTR2): if not available by in vivo technique such as SRS imaging

Immunostaining for vessel markers: to determine angioinvasion

Patiente opérée le 20/09/2015 :

Exploration per opératoire = Pas d'ascite, pas de métastases hépatiques, pas de nodules de carcinose. **Formation polyploïde se développant au dépend de la sous muqueuse fundique postérieure.**

Type d'intervention = Gastrectomie atypique.

Etude Anatomico-pathologique :

Tumeur neuro-endocrine bien différenciée

IHC : Chromogranine A +

Synaptophysine +

Ki 67= 2%



**Comment classer vous
cette néoplasie
neuroendocrine ?**

Table 1. WHO 2019 classification for gastroenteropancreatic NENs⁹

Morphology	Grade	Mitotic count (2 mm ²) ^a	Ki-67 Index (%) ^b
Well-differentiated NETs	G1	<2	<3
Well-differentiated NETs	G2	2–20	3–20
Well-differentiated NETs	G3	>20	>20
Poorly-differentiated NECs	G3	>20	>20
• Small-cell			
• Large-cell			
MiNEN			
Tumour-like lesions			

TDM Abdomino-pelvienne Octobre 2015 :

Petite lésion condensante de D12 à confronter aux données de la scintigraphie.

S.O Novembre 2015:

Absence d'arguments scintigraphiques formels en faveur de localisations osseuses secondaires.

Bilan sanguin :

GB = 7250 Hb=12.9 PLT= 348000

Vitamine B12 = 320 pg/ml

Echo cœur :

Absence de cœur carcinoïde.

Quelle est la question a se poser devant le diagnostic d'une TNE gastrique ?

Table 1. Classification of g-NENs

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion among g-NENs, %	70-80	5-6	14-25
Tumor characteristics	Often small (<1-2 cm), multiple in 65% of cases, polypoid in 78% of cases	Often small (<1-2 cm) and multiple, polypoid	Unique, often large (>2 cm) polypoid and ulcerated
Associated conditions	Atrophic body gastritis	Gastrinoma/MEN-1	None
Pathology	G1-G2 NET	G1-G2 NET	G3 NEC
Serum gastrin levels	↑	↑	Normal
Gastric pH	↑↑	↓↓	Normal
Metastases, %	2-5	10-30	50-100
Tumor-related deaths, %	0	<10	25-30

- **Patiente âgée de 64 ans qui présente une TNE gastrique de grade I, opérée chirurgie R0 et bilan d'extension négatif;
Que proposez vous ???**

1. **Traitement adjuvant par chimiothérapie.**
2. **Traitement adjuvant par les ASS.**
3. **Surveillance.**

- **Patiente âgée de 64 ans qui présente une TNE gastrique de grade I, opérée chirurgie R0 et bilan d'extension négatif; Que proposez vous ???**

1. Traitement adjuvant par chimiothérapie.

2. Traitement adjuvant par les ASS.

3. Surveillance.

À quel rythme ??? Et quels examens demander ???

Follow-Up

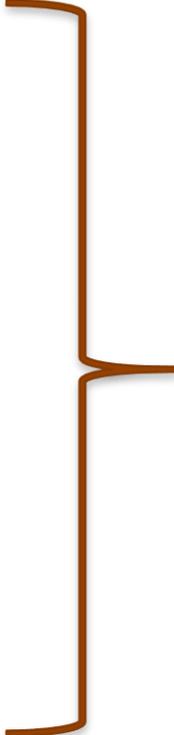
Moyens :

Examen clinique

Biologie : Chromogranine A , 5HIAA et hormones en fonction du sd fonctionnel.

Imagerie conventionnelle

Imagerie fonctionnelle



Rythme / 3-6 mois

Follow Up 1 :

Echographie abdomino-pelvienne Mars 2016 :

Sans anomalies.

Chromogranine A serique Mars 2016 :

80 ng/ml.

Follow Up2 :

SF : Epigastralgies / Diarrhées+/-.

Chromogranine A serique Juin 2016:

100 ng/ml.

TDM TAP Juin 2016:

Sans anomalies.

Follow Up 3:

SF : Épigastralgies / Bouffées de chaleur / Diarrhée .

**A quoi vous font penser ces symptômes
???**

Quels examens demandez vous ???

Octréoscan Aout 2016:

Fixation au niveau du dôme hépatique.

Chromogranine A sérique Sept 2016:

800 ng/ml.

TDM TAP / IRM Hépatique Sept 2016:

Aspect de lésions hépatiques hyper vasculaires des segments II , IV ,V et VI pouvant cadrer avec des localisations secondaires hépatiques de Tumeur neuro-endocrine.

FOGD Sept 2016 :

Gastrite atrophique diffuse (Biermer probable).

2 formations fundiques évocatrices de TNE.

Biopsies multiples.

Etude Anatomico-pathologique Aout 2015:

Bx antrale = Lésion de gastrite chronique modérée

Bx fundique = Lésion très modérée de gastrite chronique

Bx formation polypoïde = Carcinoïde effectif sans IHC.

Echocardiographie Sept 2016 :

Bonne fonction VG FE= 68%.

Absence de cœur carcinoïde.

Que proposez vous ?

1. Traitement médicamenteux anti-sécrétoire.
2. Traitement médicamenteux anti-tumoral.
3. Demander une Immunohistochimie.
4. Discuter le dossier en RCP.
5. Continuer la surveillance.



Que proposez vous ?

1. Traitement médicamenteux anti-sécrétoire.

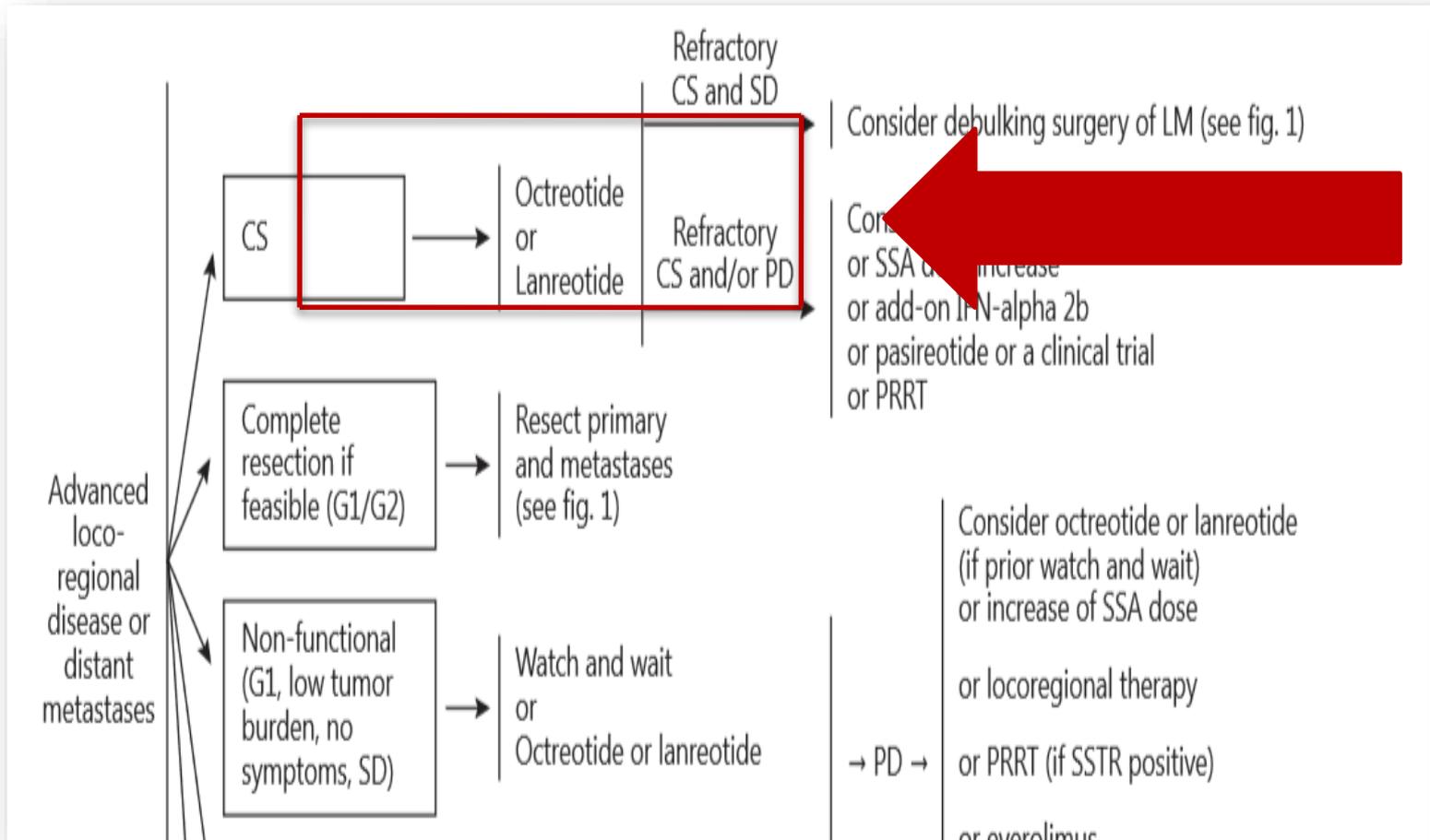
2. Traitement médicamenteux anti-tumoral.

3. Demander une Immunohistochimie.

4. Discuter le dossier en RCP.

5. Continuer la surveillance.

TRT anti-sécrétoire



→ La patiente a reçu une cure d'analogues de la somatostatine

→ **Dossier discuté à la RCP TNE :**

Relecture par le comité des TNE :

TNE bien différencié

AE1/AE3 +

Chromogranine A +

Synaptophysine +

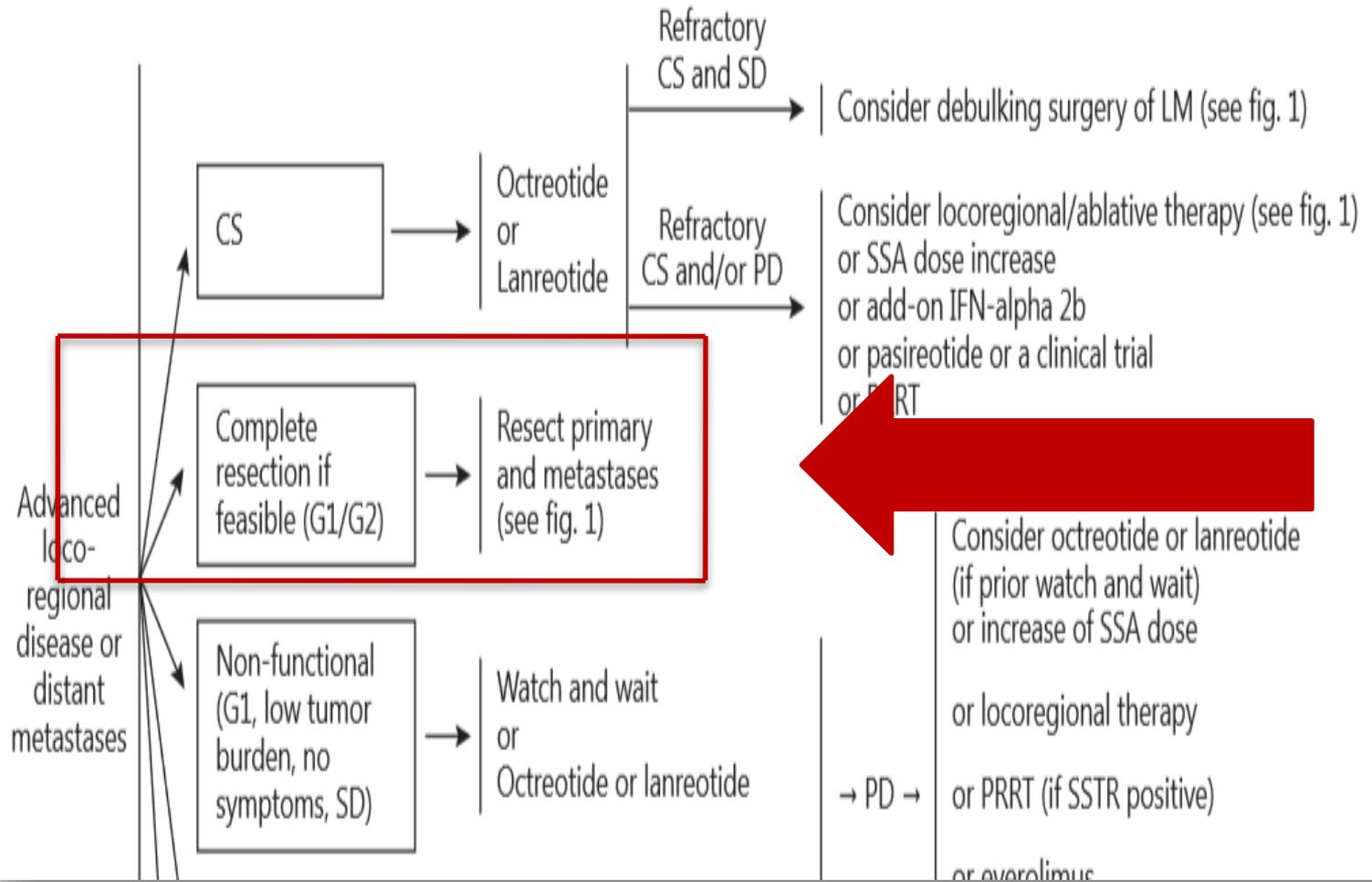
Ki 67 = 7 %

**TNE Bien différenciée
de grade II**

→ **Décision :**

Chirurgie Gastrique + métastases hépatiques.

ENETS Guidelines 2016



Patiente opérée en Octobre 2016:

Geste = Gastrectomie totale + métastasectomies multiples

Etude Anatomico-pathologique :

Tumeur neuro-endocrine bien différenciée

Chromogranine A +

Synaptophysine +

Ki 67= 8-10 %



**TNE Bien différenciée
de grade II**

Table 1. WHO 2019 classification for gastroenteropancreatic NENs⁹

Morphology	Grade	Mitotic count (2 mm ²) ^a	Ki-67 Index (%) ^b
Well-differentiated NETs	G1	<2	<3
Well-differentiated NETs	G2	2–20	3–20
Well-differentiated NETs	G3	>20	>20
Poorly-differentiated NECs	G3	>20	>20
<ul style="list-style-type: none"> ● Small-cell ● Large-cell 			
MiNEN			
Tumour-like lesions			



TDM Abdomino-pelvienne (Novembre 2016) :

Collections liquidiennes hépatiques.

Absence des nodules hépatiques suspects.

Chromogranine A sérique (Décembre 2016) = 52 ng/ml.



Patiente réopérée pour récurrence locale et métastatique hépatique d'une TNE gastrique de grade II, avec TDM TAP post opératoire sans anomalies ; Que proposez vous ???

1. Traitement adjuvant par chimiothérapie.
2. Traitement adjuvant par les ASS.
3. Surveillance.

Patiente réopérée pour récurrence locale et métastatique hépatique d'une TNE gastrique de grade II, avec TDM TAP post opératoire sans anomalies ; Que proposez vous ???

1. Traitement adjuvant par chimiothérapie.
2. Traitement adjuvant par les ASS.
- 3. Surveillance.**

Follow-up 1 (FEV 2017) :

Echographie abdomino-pelvienne : Sans anomalies.

Chromogranine A sérique : 88 ng/ml.

Follow-up 2 (JUIN 2017) :

SF : Bouffées de chaleur / Diarrhée .

TDM TAP :

Multiples nodules hépatiques en faveur de localisations secondaires de nature neuroendocrine (SgtVIII 7mm et 10mm, SgtVI 7mm et SgtIII 6,5mm).

Chromogranine A sérique = 100 ng/ml.

Dossier discuté à la RCP TNE :

Décision :

- Pas de chirurgie.
- **Traitements médicamenteux**

Quel traitement proposez vous ???

1. Analogue de la somatostatine.
2. Chimiothérapie.
3. Thérapie ciblée.
4. Watch & Wait.



Quel traitement proposez vous ???

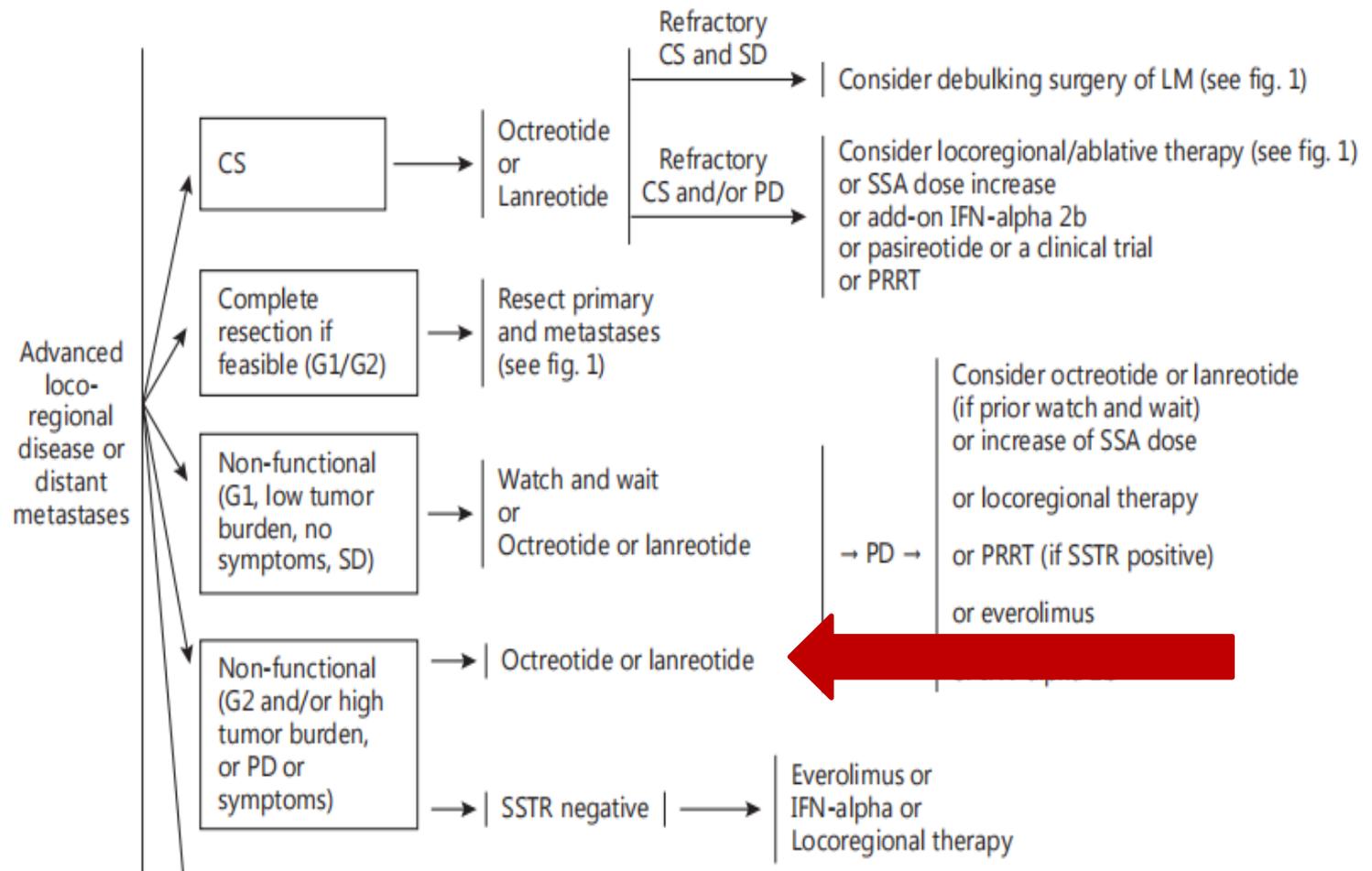
1. Analogue de la somatostatine.

2. Chimiothérapie.

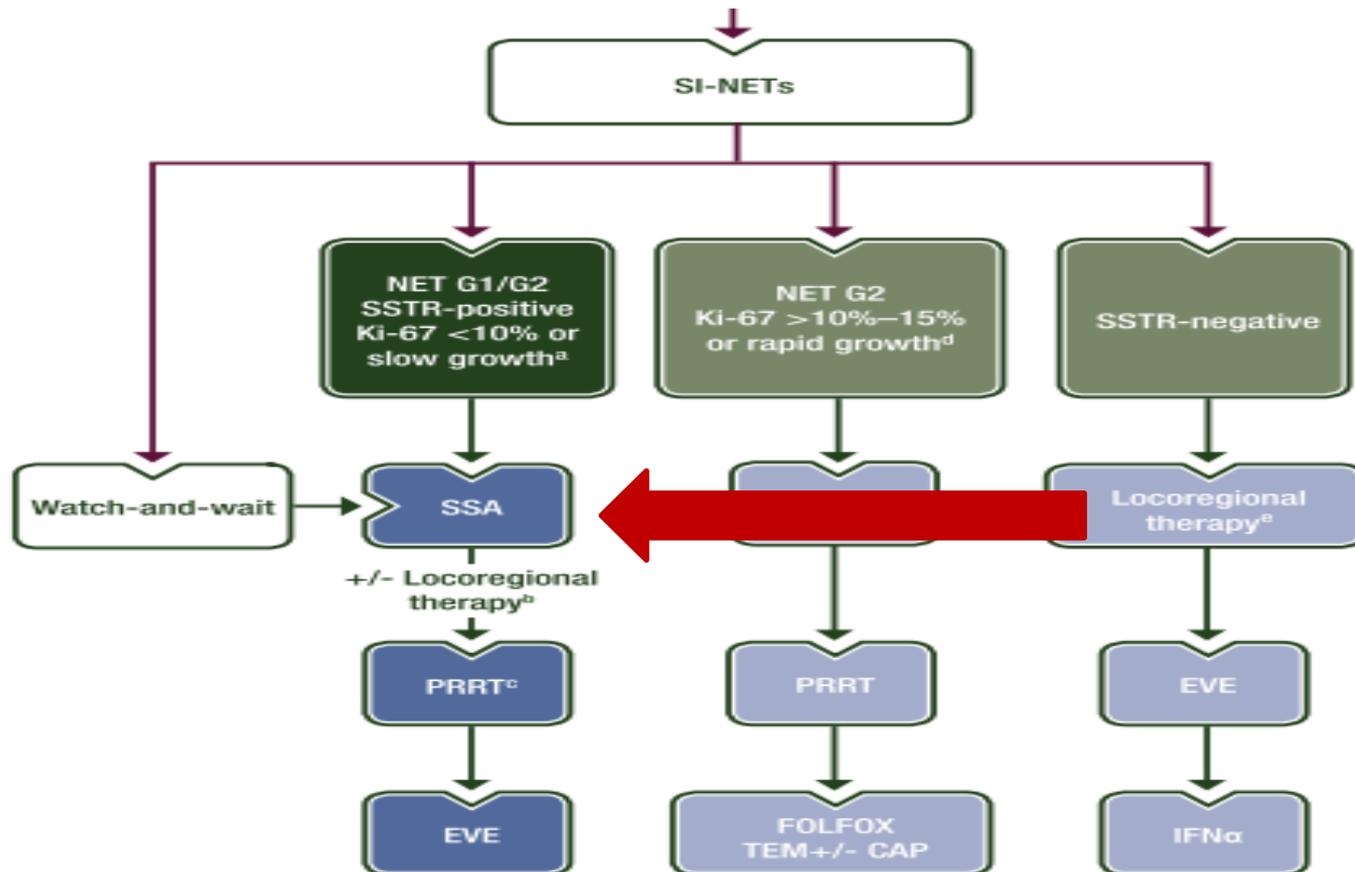
3. Thérapie ciblée.

4. Watch & Wait.

ENETS Guidelines 2016



ESMO 2020



Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Patiente en BEG , BCCM , PS=0

SF : Diarrhée , Bouffées de chaleur +/- Céphalée.

Echo cœur : Absence de cœur carcinoïde.

Bilan sanguin : Normal.

**Patiente mise sous analogue de la somatostatine
Inj 120 mg / 28 j en S/C**

CI = 06/06/2017

Evaluation après 3 mois de traitement a retrouvé une bonne réponse clinique (✓ sd carcinoïde) stabilité lésionnelle.

Poursuite des analogues de la somatostatine.

Après CI2 :

Patiente en BEG , BCCM , PS=0

SF = Absence de diarrhée, absence de bouffées de chaleur et céphalées +/-.

TDM TAP = Aspect lésionnel stable

Chromogranine A sérique = 274 ng /ml ↗

Poursuite de l'analogue de la somatostatine jusqu'à **C20**
18/04/2019

Evaluation Avril 2019

SF : Diarrhée et Flush syndrome+.

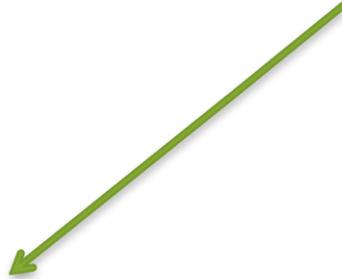
Chromogranine A sérique = 2470 ng/ml 

TDM TAP : Majoration en nombre et en taille des localisations secondaires hépatiques, les plus volumineuses Sgt VII de 33mm, Sgt VI de 25 mm et Sgt V de 26 mm.

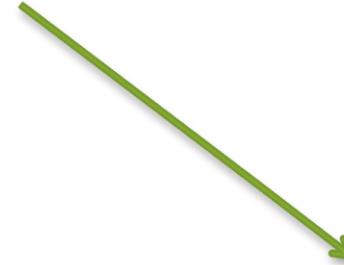
Quel traitement proposez vous ???

- 1.Raccourcir les délais des injections d'aSS.**
- 2.Chimiothérapie.**
- 3.Sunitinib.**
- 4.Everolimus.**
- 5.Radiothérapie interne vectorisée.**
- 6.Chimio/Radioembolisation.**

Progression clinique et radiologique



Traitement
anti-sécrétoire

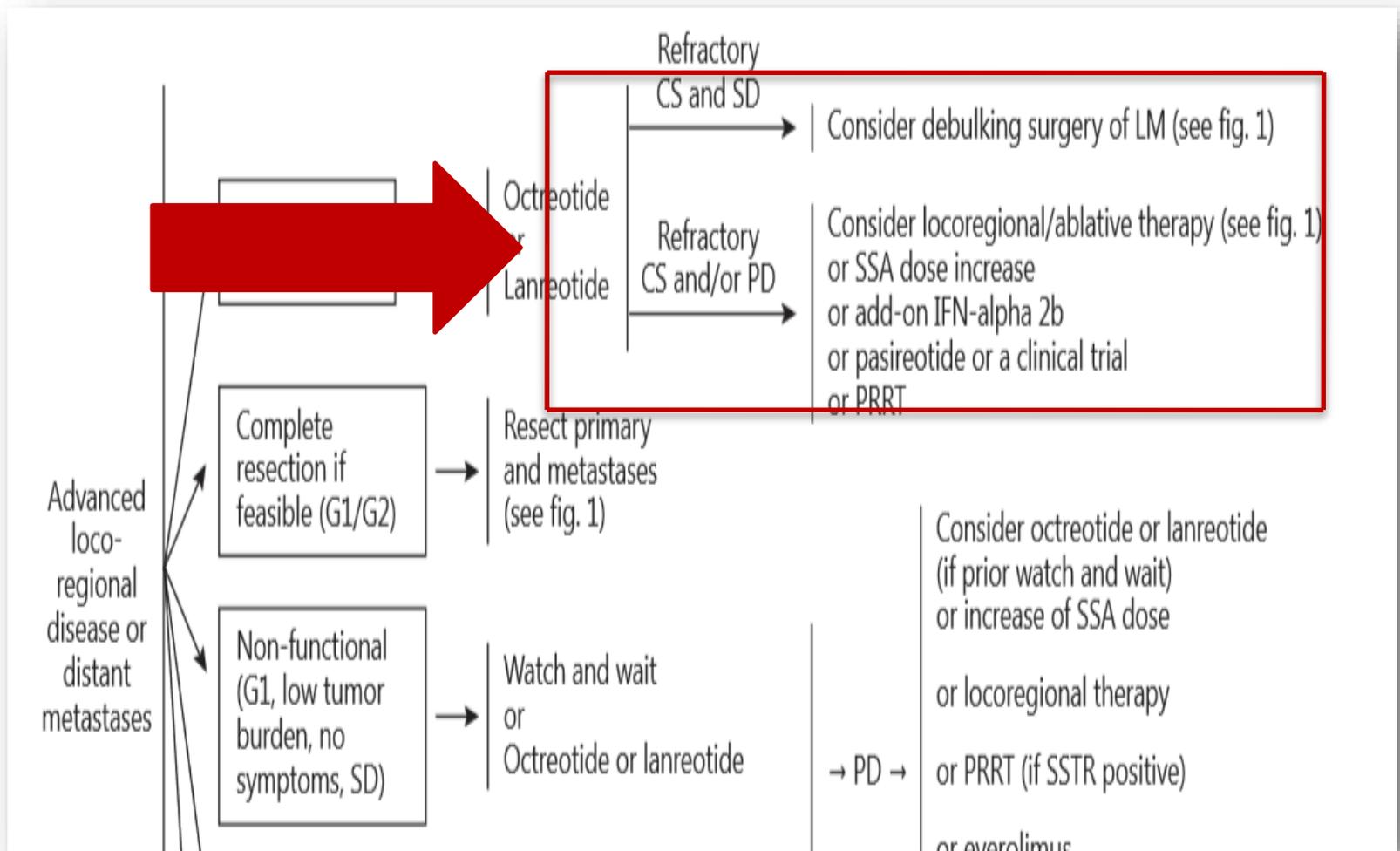


Traitement anti-
tumoral

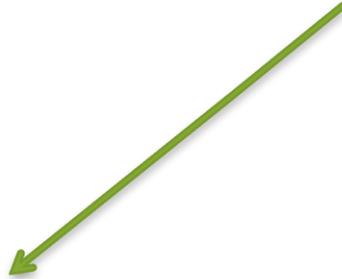
Traitement anti-sécrétoire PEC du sd carcinoïde réfractaire

- Diminution de l'intervalle d'injection
- Pasiréotide
- Telotristat
- Chirurgie réductrice
- TRT local sur le foie
- PRRT
- Traitement anti-tumoral ++++

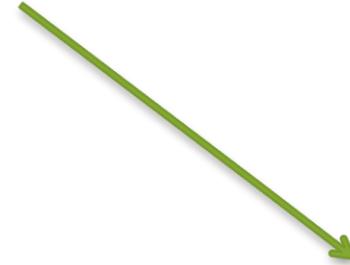
ENETS Guidelines 2016



Progression clinique et radiologique

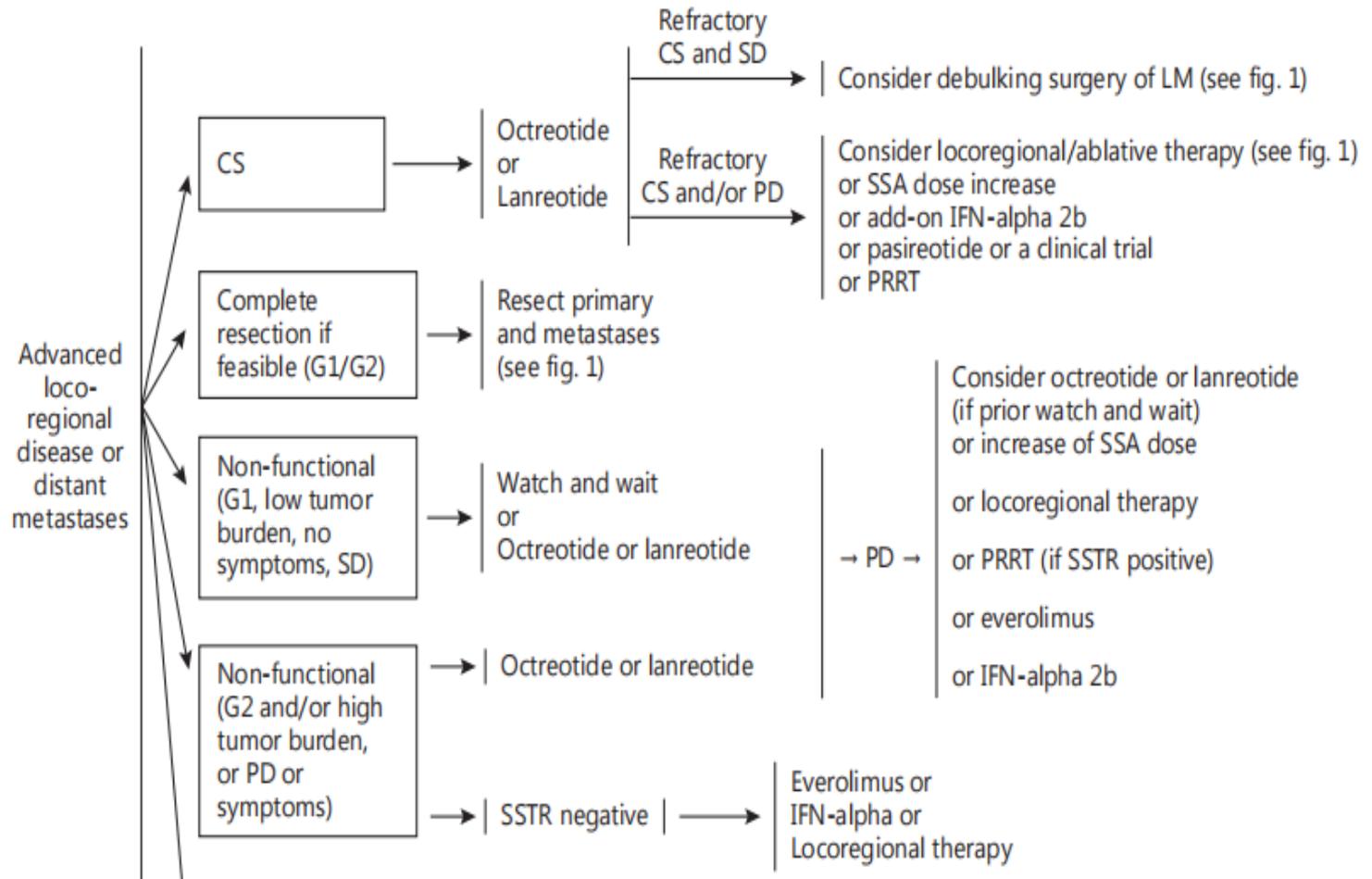


Traitement
anti-sécrétoire

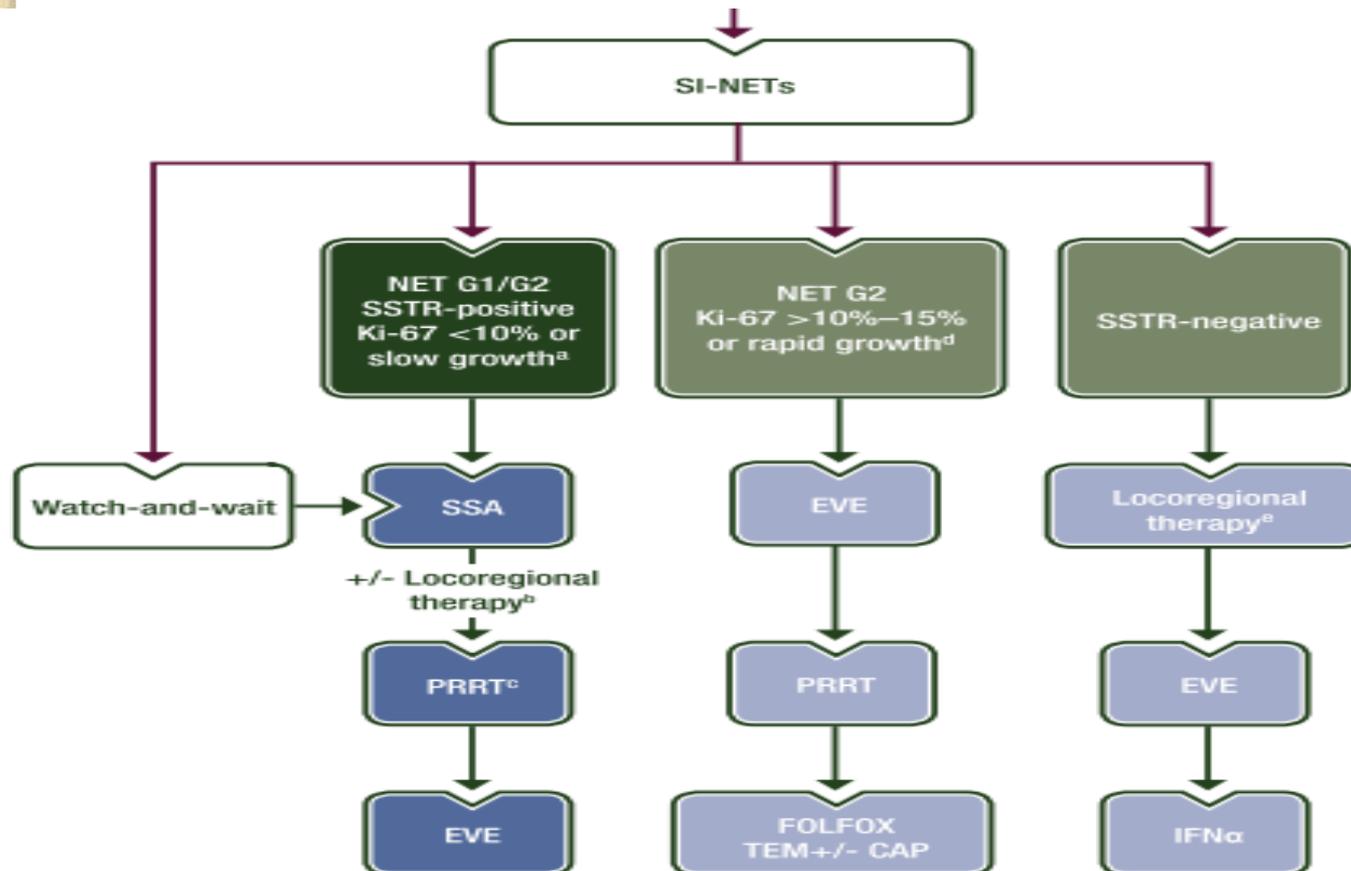


Traitement anti-
tumoral

ENETS Guidelines 2016



ESMO 2020



Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



Quel traitement proposez vous ???

1. Raccourcir les délais des injections d'aSS.

2. Chimiothérapie.

3. Sunitinib.

4. Everolimus.

5. Radiothérapie interne vectorisée.

6. Chimio/radioembolisation.

Patiente mise sous Everolimus + analogue de la somatostatine J1=J21.

CI = 16/05/2019 à 10 mg/j

C3 : Patiente en BEG , BCCM , PS = 0.
Inter-cure = Mucite grade III.
Bilan sanguin = Normal.

Poursuite de l'Everolimus à la dose de 5 mg/j +
Analogue de la somatostatine.

Evaluation à C3 (Août 2019)

Clinique : Patiente en état général conservé , PS= 0 à I

Chromogranine A sérique = 3260 ng/ml. 

TDM TAP Aout 2019 : Stabilité lésionnelle.

Poursuite de l'Everolimus à la dose de 5 mg/j +
Analogue de la somatostatine.

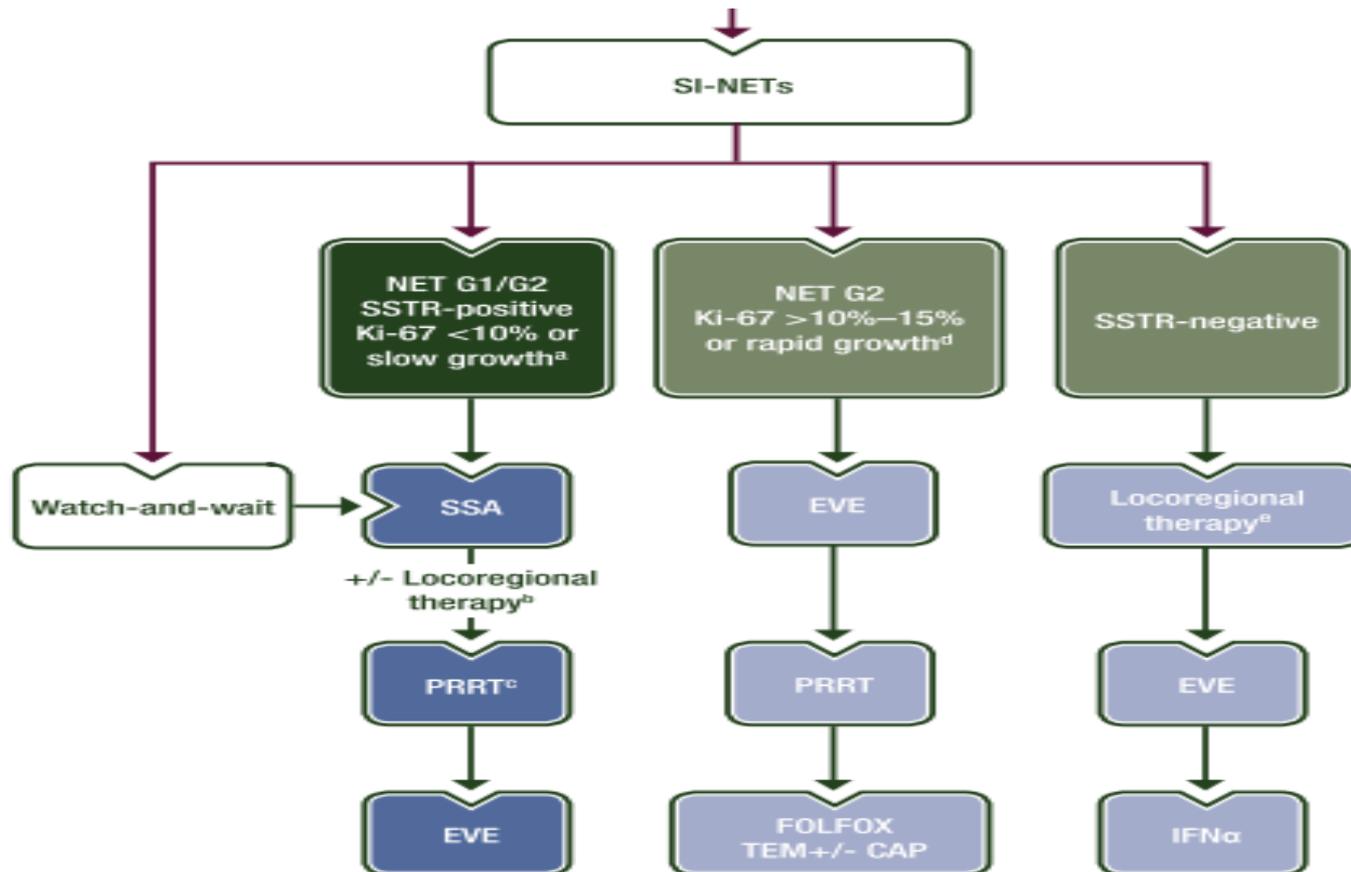
Evaluation à C6 (NOV 2019) :

Clinique : Patiente en état général +/- conservé (PS=I)

Chromogranine A sérique : 7143 ng/ml. 

TDM TAP : Augmentation en nombre et en taille des lésions hépatiques, la plus volumineuse Sgt VII 61 mm.

ESMO 2020



Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Patiente mise sous chimiothérapie :

Capecitabine	+	Temozolomie
1500 mg/m ² /J		200 mg/m ² /J
J1 à J14		J10 à J14

CI = 16/12/2019

Tolérance : Diarrhée Grade III / Vomissements Grade II
Douleurs abdominales / Mucite Grade I

Folfox 4 = **CI : 04/01/2020**

Tolérance : Douleurs abdominales / Vomissements Grade III.

TDM TAP Jan 2020 :

Augmentation en volume et en nombre des localisations secondaires hépatiques.

Ascite de moyenne abondance avec épanchement pleural droit de petite abondance.



Patiente qui présente une TNE gastrique de grade II , ayant reçu 3 lignes de traitement (aSST , Everolimus et chimiothérapie). Présente actuellement une Progression et une évolution rapide.

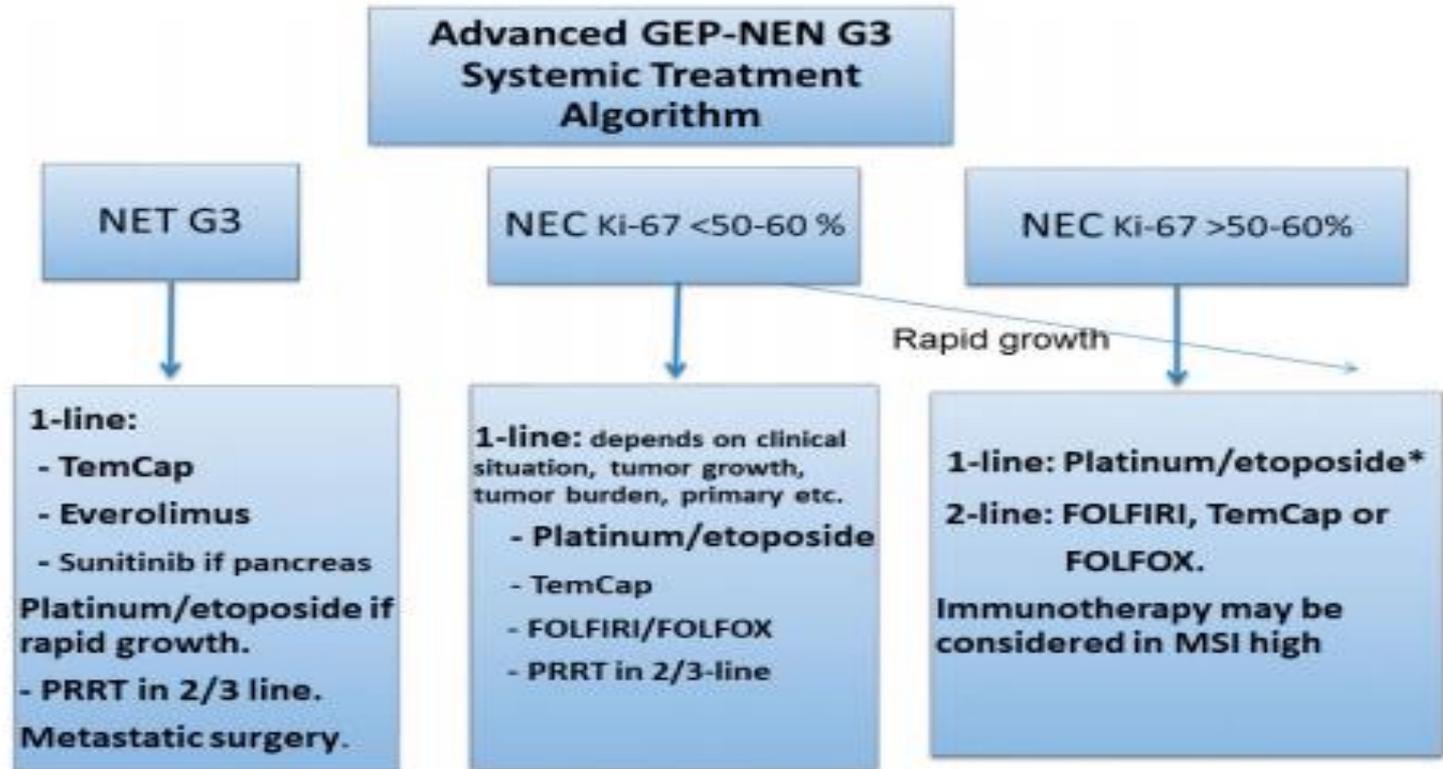
Que proposez vous ????

Dossier discuté à la RCP TNE :

Table 1. WHO 2019 classification for gastroenteropancreatic NENs⁹

Morphology	Grade	Mitotic count (2 mm ²) ^a	Ki-67 Index (%) ^b
Well-differentiated NETs	G1	<2	<3
Well-differentiated NETs	G2	2–20	3–20
Well-differentiated NETs	G3	>20	>20
Poorly-differentiated NECs	G3	>20	>20
• Small-cell			
• Large-cell			
MiNEN			
Tumour-like lesions			

Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms



Patiente en état général moyen , PS=2.

Clinique : Asthénie GI

 Douleurs abdominales (Hépatalgies)

 Ascite de moyenne abondance

 OMI

Patiente mise sous chimiothérapie : Dacarbazine.

CI : 16/02/2020

Evaluation après 4 cures :

Clinique : PS= 2. Ponctions d'ascite 1 fois/ 21 jours.

TDM TAP Mai 2020 : Progression Radiologiques.

Patiente mise sous chimiothérapie : Irinotecan

CI : 31/05/2020

Evaluation après 4 cures :

Clinique : PS= 2.

Ponctions d'ascite rapprochée ++

 **Progression clinique**

TDM TAP Mai 2020 : Progression des lésions pré existantes et apparition de métastases osseuses.

Patiente mise sous chimiothérapie :
Carboplatine.

CI : 19/08/2020

C2 = Altération de l'état général / PS=3
Ascite de grande abondance avec
ponction / 10 jours.

Patiente décédée Octobre 2020.

Merci de votre attention

