

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



Néoplasies NeuroEndocrines Digestives

D.Belabdi – M.Oukkal

Service d'oncologie médicale

CHU Beni Messous Alger

Plan :

- Introduction
- Epidémiologie
- Anatomopathologie
- Diagnostic
- Bilan pré-thérapeutique
- Traitements
- Surveillance
- Pronostic
- Conclusion

Introduction :

Les Néoplasies neuroendocrines sont des tumeurs développées à partir de cellules neuroendocrines. Dans plus de 70% , elles sont d'origine digestive.

Intérêt de la question =

Tumeurs rares / Incidence en augmentation

Hétérogénéité (siège , sd fonctionnel +/-,...)

Tm fonctionnelle ou non

Diagnostic souvent tardif

PEC multidisciplinaire

Pronostic très variable

Epidémiologie :

Descriptive =

Fréquence : 1% de toutes les tumeurs malignes

NEN dig 1-2 % des néoplasies digestives

NEN pancréas 0.5% des néoplasies pancréatiques.

Incidence : 2 / 100000hbts. Prévalence : 35/100000hbts.

Age : 40-60 ans

Sexe Ratio \approx 1.5

Localisation : CR=30% intestin grêle 30%

Appendice= 20% pancréas=8%

Estomac=5% œsophage=1%

Epidémiologie :

Analytique =

Dans la majorité des cas : Sporadiques +++
Syndromes héréditaires de prédisposition ≈ 5%

Neoplasie neuroendocrine multiples type I
Maladie de Van Hippel Lindau
Neurofibromatose de type I
Sclérose tubéreuse de Bourneville

TNE
Duodéno-
pancréatique
++++

Dépistage =

Si prédisposition détectée dépistage des apparentés en fonction du syndrome identifié.

Anatomopathologie:

Tableau 1

Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (WHO Classification of Tumours. 2019)

	Ki67*	Indice mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% – 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MINEN		Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine

Diagnostic :

Circonstances de découverte =

Découverte fortuite

Dépistage

Sd tumoral (non spécifique , en fonction du siège et du stade)

Sd d'hypersécrétion hormonal

Métastases inaugurales

Examen clinique +++

Examens para cliniques =

Biologie :

Chromogranine A (TNE bien diff)

Dosages hormonaux en fonction du syndrome sécrétoire

Gastrinémie (TNE gastrique)

Diagnostic :

TNE pancréas	30% des TNE dig		
Fonctionnelles	10 - 30%	SZE Hypoglycémie Erythème nécrolytique Syndrome de Werner-Morrison Diabète, lithiase, diarrhée Syndrome de Cushing Acromégalie Hypercalcémie Flush Diarrhée	Gastrine Insuline Glucagon VIP Somatostatine CRH, ACTH GHRH, GH PTHrP Calcitonine Sérotonine, CGA
Non fonctionnelles	70 - 90%	Douleurs abdominales non spécifiques Rarement jaunisse, perte de poids	CGA Polypeptide pancréatique

Diagnostic :

TNE intestinales	50% des TNE dig		
Avec syndrome carcinoidien	20%	Flush Diarrhée Fibrose endocardique	Prostaglandine, Tachykinine, Substance P, Sérotonine, Histamines, Kinines, Chromogranine A
Sans syndrome carcinoidien	80%	Douleurs abdominales non spécifiques	Chromogranine A

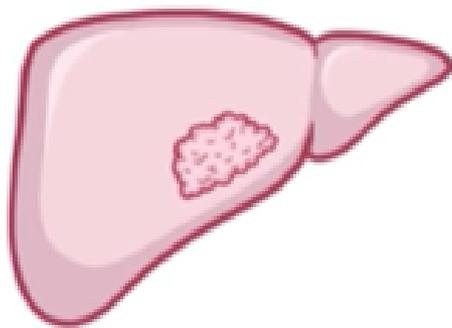
Syndrome Carcinoïde

Groupe de symptômes spécifiques aux tumeurs carcinoïdes, en rapport avec la sécrétion tumorale de substances vasoactives.

Fréquence = 20%.

Grade I & 2 , TNE digestives , Formes évoluées.

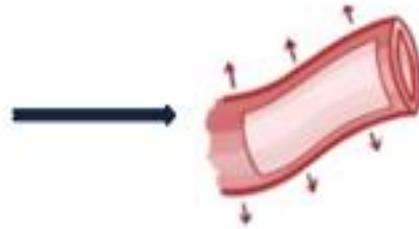
Physiopathologie



Métastases hépatiques souvent nécessaires pour la survenue de syndrome carcinoïde =
Perturbation de la fonction hépatique = diminution du métabolisme des hormones

Physiopathologie

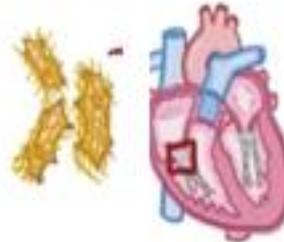
Histamine
Bradykinine



Flush



Sérotonine



Insuf cardiaque droite
(atteinte de la valve
tricuspide ou
pulmonaire)



Broncho
construction

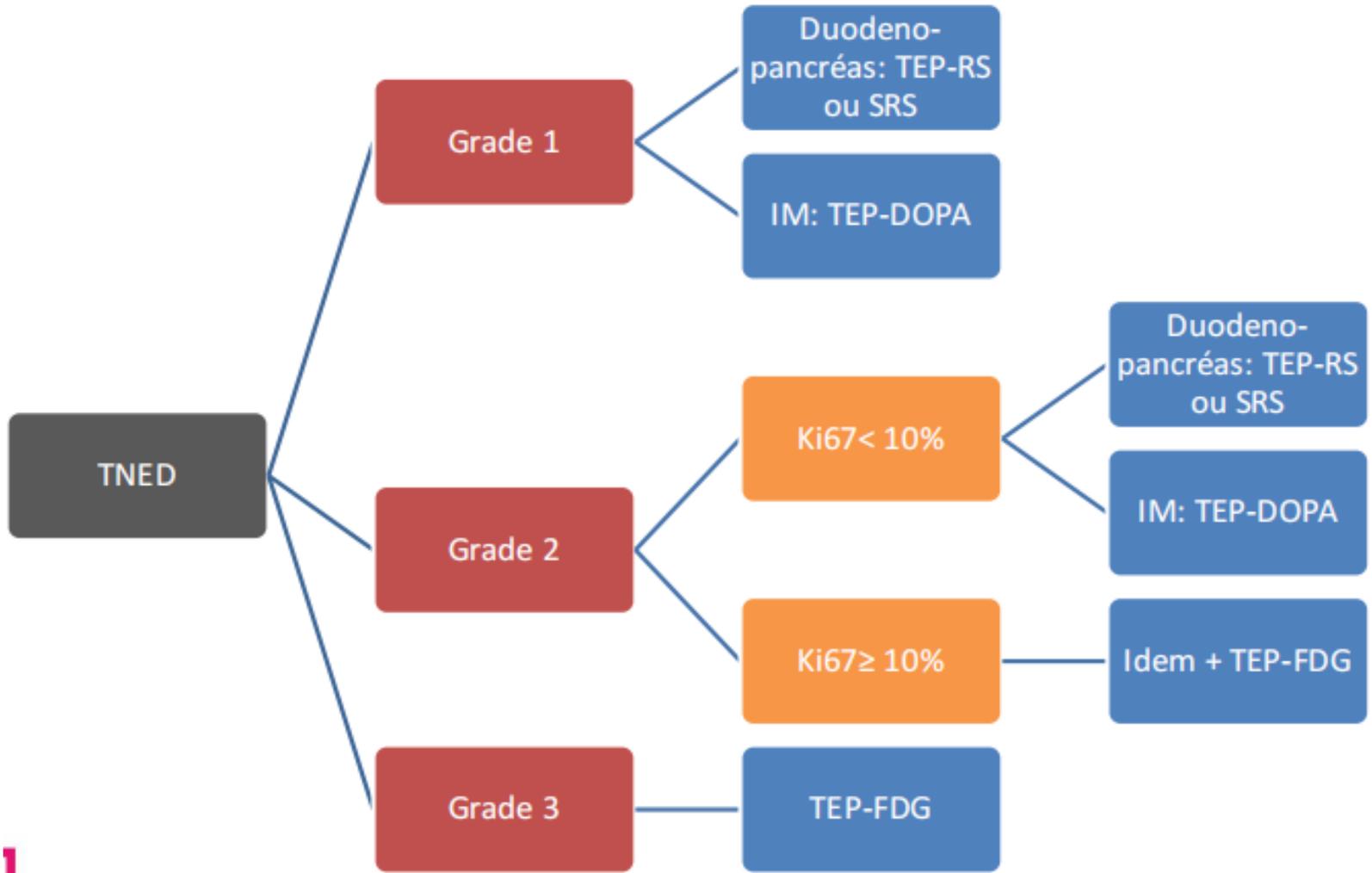


Diarrhée /
douleur
abdominale

Tryptophan
Niacin

Pellagre

Diagnostic :



Diagnostic :

Examens endoscopiques =

Endoscopie oeso-gastroduodénale

Iléo coloscopie

écho endoscopie (TNE siège gastrique , duodénale , pancréatique , rectale)

**Diagnostic Positif repose sur
l'étude anatomopathologique
(Biopsie / Pièce opératoire)**

Classification TNM:

8ème classification TNM des TNE selon l'UICC (2017). A noter que les CNE doivent être classés comme pour les carcinomes exocrines de localisation identique

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
T0	Pas de signe de tumeur primitive					
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
T2	Envahit la musculéuse ou > 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculéuse ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculéuse duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas et 2-4 cm	Envahit la musculéuse ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculéuse ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents

Classification TNM:

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire					
N1	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
N2	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm)	-	-
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
M0	Pas de métastase à distance					
M1	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

Bilan pré thérapeutique :

Evaluation de l'état général , PS.

Evaluation de l'état nutritionnel

Bilan biologique ++++

Examen cardiovasculaire :

**Echocardiographie à la recherche de cœur
carcinoïde +++**

TNE duodéno-pancréatique :

Rechercher un syndrome de prédisposition +++

Caractériser avant de traiter +++++

PS / Co morbidité

Siège / Stade

WHO classification 2019

Sporadique / Héréditaire

Tumeur fonctionnelle / Non fonctionnelle

Expression des Récepteurs de la somatostatine

RCP

Traitements:

But du traitement =

Sd fonctionnel → control du syndrome sécrétoire ++++

Forme localisée :

Traitement à visée curatif /Guérison

Forme évoluée :

Control tumoral / Diminution évolution de la maladie

Améliorer la qualité de vie

Augmenter la survie

Traitements:

Traitement anti-sécrétoire = Urgence thérapeutique

Treat before and or during surgery : Akerström G et al Neuroendocrinology 2009

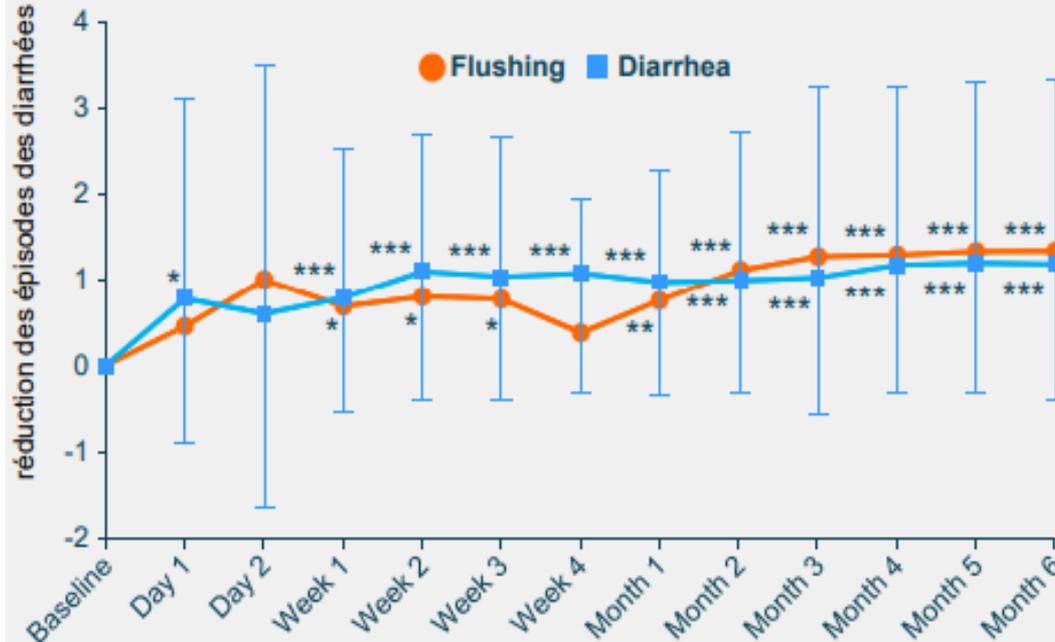
Hormone-related syndromes	First line	Additional therapies for
Gastrinoma	Proton Pump Inhibitors	-
Insulinoma	Diazoxid	Glucose
Glucagonoma	SMS analogs	Nutritional status, diabetes, thrombosis
VIPoma	SMS analogs	Hydratation ,HypoK
Cushing	Various	Diabetes, HTA, HypoK, decreased BMD
Carcinoid	SMS analogs	Right-sided heart dysfct, Diarrhea, nutritional status
Acromegalic	SMS analogs	Diabetes

>70% of NET express somatostatin receptors, most patients are responders

Traitements:

Efficacité anti-sécrétoire du lanréotide autogel

Réduction du nombre quotidien moyen d'épisodes de diarrhées et de flushs entre le début et le 6ème mois de traitement avec le lanréotide Autogel tous les 28 jours.



* p = 0,05 ; ** p = 0,01 ; *** p = 0,001

A 6 mois

- Amélioration des flushs de 1,3 flushs/j (43 % ; $p < 0,001$)
- Amélioration des diarrhées de 1,1 épisodes/j (24 % ; $p < 0,001$)

**Une amélioration rapide des symptômes
qui se maintient au moins 6 mois**

Traitements:

≈ 30% Sd carcinoïde réfractaire =

Vérifier observance et mode d'administration

Rechercher autres causes de diarrhée

Penser à la reprise évolutive de la maladie ++++

Options thérapeutiques :

Diminution de l'intervalle d'injection

Pasiréotide

Telotristat

Chirurgie réductrice

TRT local sur le foie

PRRT

Traitement anti-tumoral ++++

↑ aSST

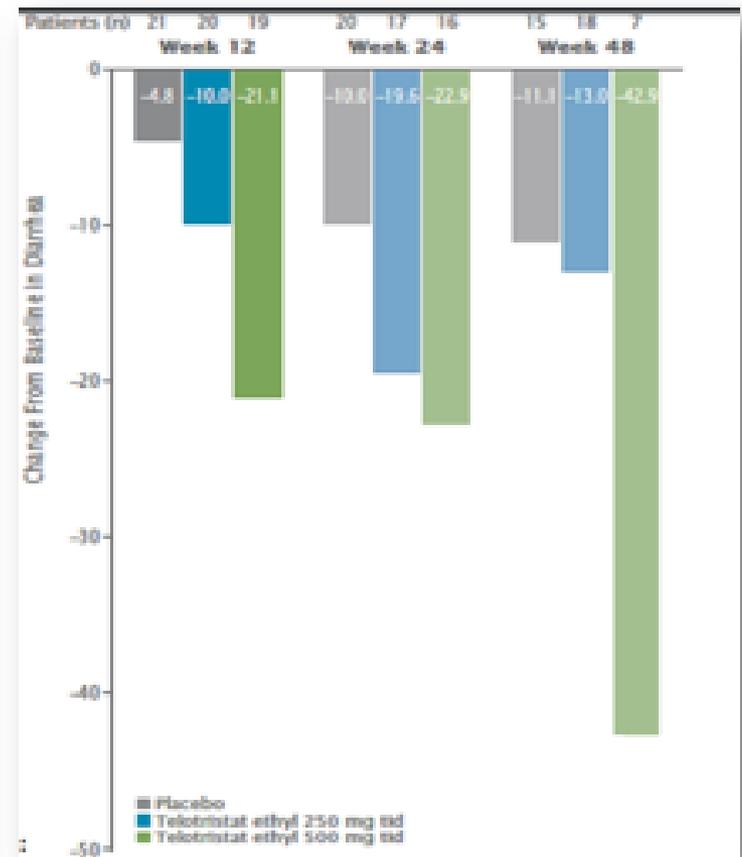
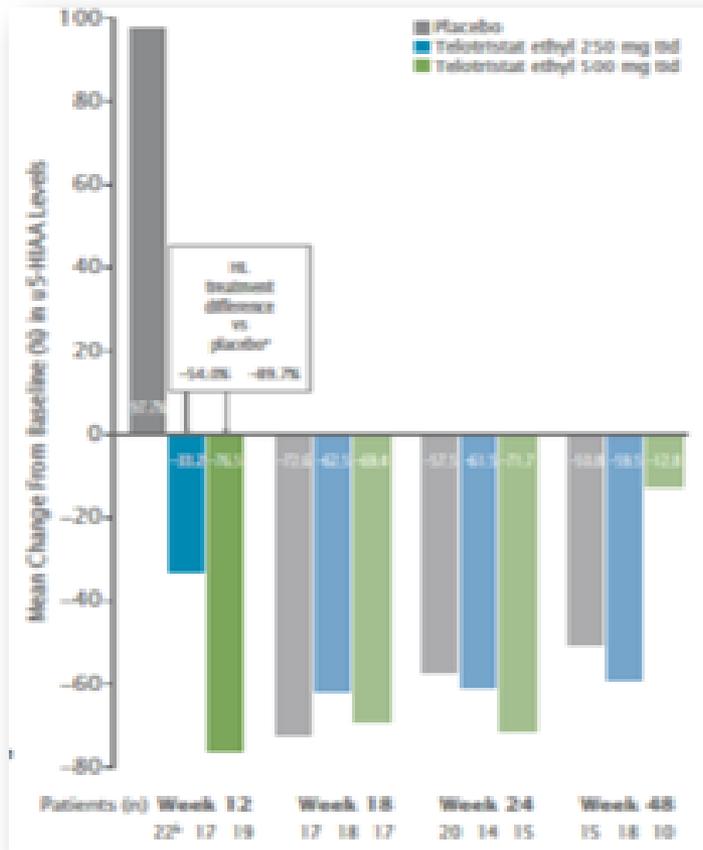
- **N = 338**
- **100 (30%) increase in dose, or frequency of Octreotide-LAR above standard label dose (30 mg/4 wks):**
 - 40 mg/4 wks (n=37), 60 mg/4 wks (n=34), 30 mg/3 wks (n=18).
- **Indications for dose increase:**
 - **worsening carcinoid syndrome (n = 60).**
 - radiographic progression (n = 33).
 - rising urine 5-HIAA (n = 6).
- **Refractory carcinoid syndrome:**
 - **62% (n=34) improvement in diarrhea.**
 - **56% (n=28) improvement in flushing.**

Pasireotide

- Phase II clinical trial.
 - Pasireotide (SOM230) 300 µg b.i.d., escalation to 1200 µg b.i.d.
 - N = 45, mean age 61 years (range 40-83) eligible for analysis: N = 44.
- Symptom control
 - 9/44 partial responses (20%).
 - 2/44 complete responses (5%).
 - Adverse effects
 - gastrointestinal (pain - 31%, nausea – 27%).
 - blood glucose (24%).
 - weight loss (22%).

Kvols LK, et al. Endocr Relat Cancer. 2012;19:657-666.

Telotristat



Chirurgie réductrice

Cytoreductive Surgery in Patients with Advanced-Stage Carcinoid Tumors

SEZA A. GULEC, M.D., TIMOTHY S. MOUNTCASTLE, M.D., DANIEL FREY, M.D., JASON D. CUNDIFF, M.D., ELIZABETH MATHEWS, B.S., LOWELL ANTHONY, M.D., J. PATRICK O'LEARY, M.D., J. PHILIP BOUDREAUX, M.D.

From the Departments of Surgery and Medicine, Divisions of Transplant Surgery and Medical Oncology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana

Outcome

The mean follow-up time for all patients was 11 months (range 6–36 months). Twenty-five patients (83%) showed significant symptomatic improvement. Mean pre- and postoperative Karnofsky physical performance scores were 55 and 85 respectively ($P < 0.02$). Clinical condition remained unchanged in two

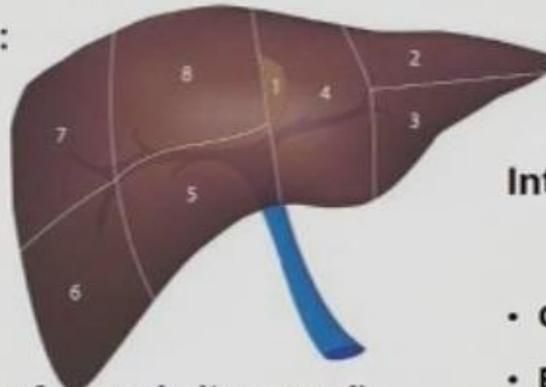
Foie

Intervention Oncology Radiology and Nuclear Medicine

Portal vein embolization

Ablative therapies:

- RFA (radiofrequency ablation)
- Microwave
- Cryoablation
- HIFU (high-intensity focused ultrasound)
- Laser
- Brachytherapy
- IRE (Irreversible Electroporation)



Intra-arterial therapies:

- Chemoembolization (TACE)
- Bland embolization
- Radioembolization (SIRT)

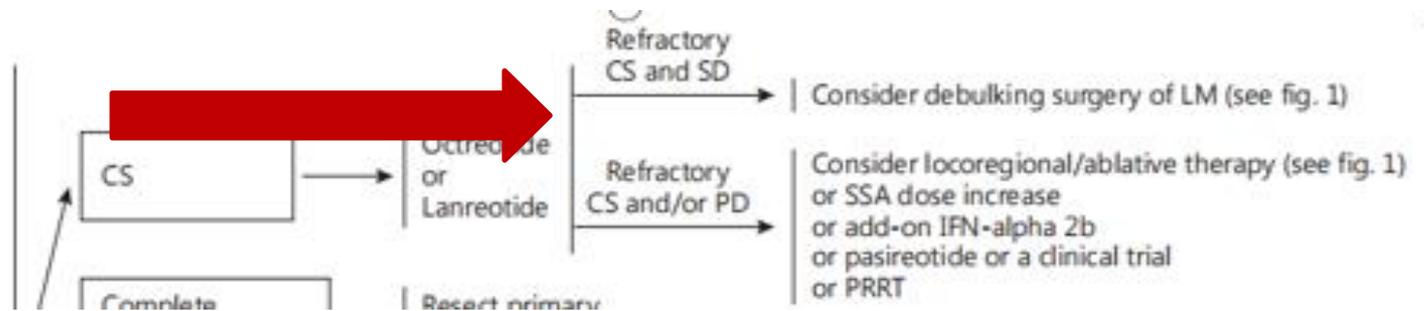
Courtesy Prof M Lam

PRRT

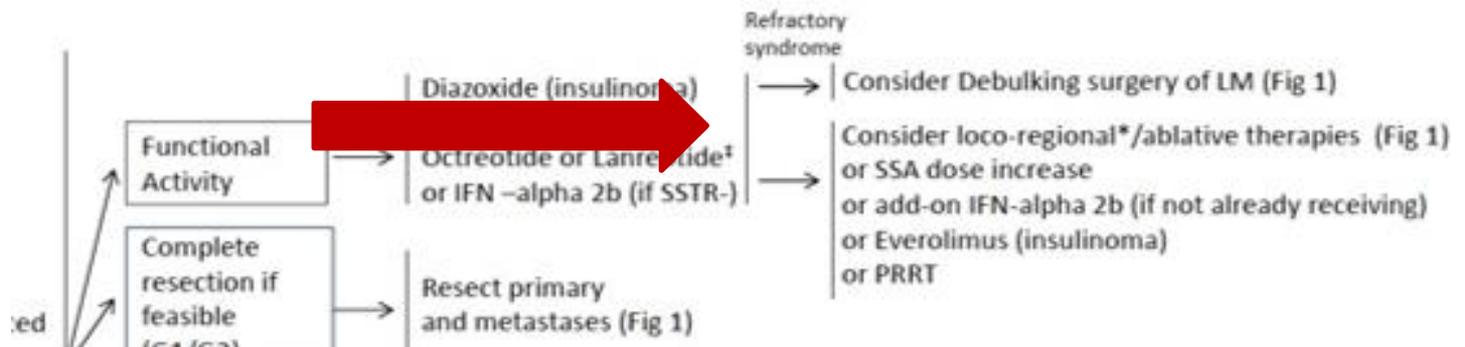
- EORTC QLQ-30; G.I. SNET-21 questionnaires
- Time to QoL deterioration ¹⁷⁷Lu-DOTATATE versus control arm:
 - Global health status HR 0.406; p=0.0006
 - Physical functioning HR 0.518; p=0.0147
 - Role functioning HR 0.580; p= 0.0298
 - Fatigue HR 0.612; p= 0.0297
 - Pain HR 0.566; p=0.0247
 - Diarrhea HR 0.473; p=0.0107
 - Disease-related worries HR 0.572; p=0.0176
 - Body image HR 0.425; p=0.0058

Traitements:

Sd carcinoïde



Sd Fonctionnels pancréatique



Traitements:

Formes localisées =

Chirurgie carcinologique (resection + curage)

Précaution :

Contrôle du sd sécrétoire avant la chirurgie.

TRT anti-sécrétoire inclus dans l'anesthésie.

Rq! Pour les TNE de petite taille de siège duodénale (<2cm) rectale (<1.5cm) sans Fdr d'infiltration ganglionnaire une résection endoscopique est envisageable.

Rq!! Pour les TNE pancréatique de <2cm, asymptomatique de GI sans signe d'extension locorégionale , une surveillance est indiquée.

Traitements:

Formes localisées = Particularités des TNE gastriques

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

Résection endoscopique si < 2 cm , G1 sans signe d'infiltration locorégionale.

Chirurgie carcinologique + curage

Traitements:

Traitements adjuvants =

TNE bien diff → Pas de TRT adjuvant.

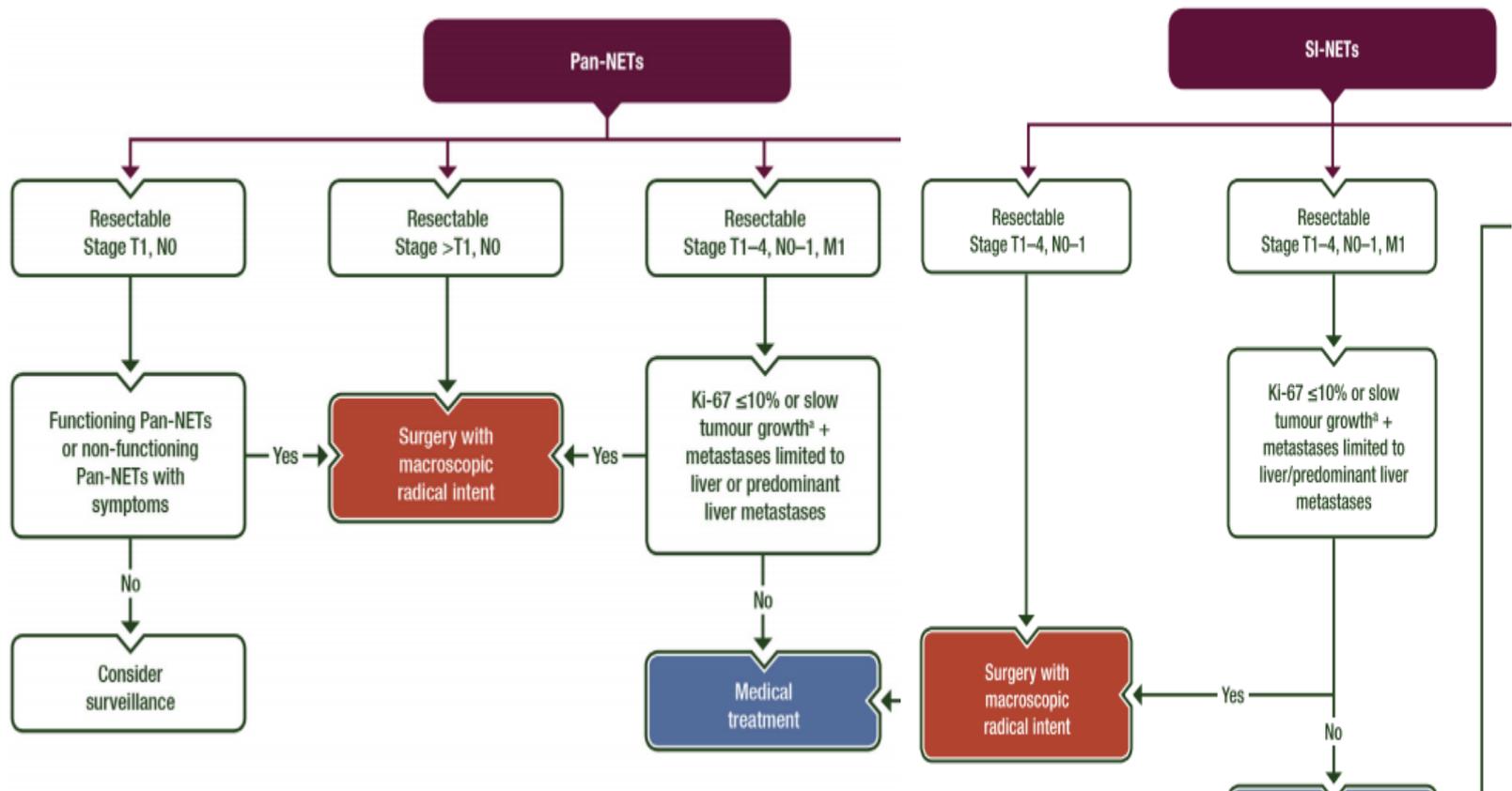
CNE → Chimiothérapie adjuvante

(3/4 cycles VPI 6- CDDP).

Traitements:

Formes évoluées résecables =

Chirurgie pour les formes évoluées mais qui restent résecables.



Traitements:

Formes évoluées non résecables =

Chirurgie de la tumeur primitive si symptomatique +++++

Si maladie minime avec risque évolutif faible = Surveillance

Traitements:

Traitements médicamenteux =

Analogues de la somatostatine (effet anti tumoral)

Thérapie ciblée

Chimiothérapie

Traitements:

Analogues de la somatostatine

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors

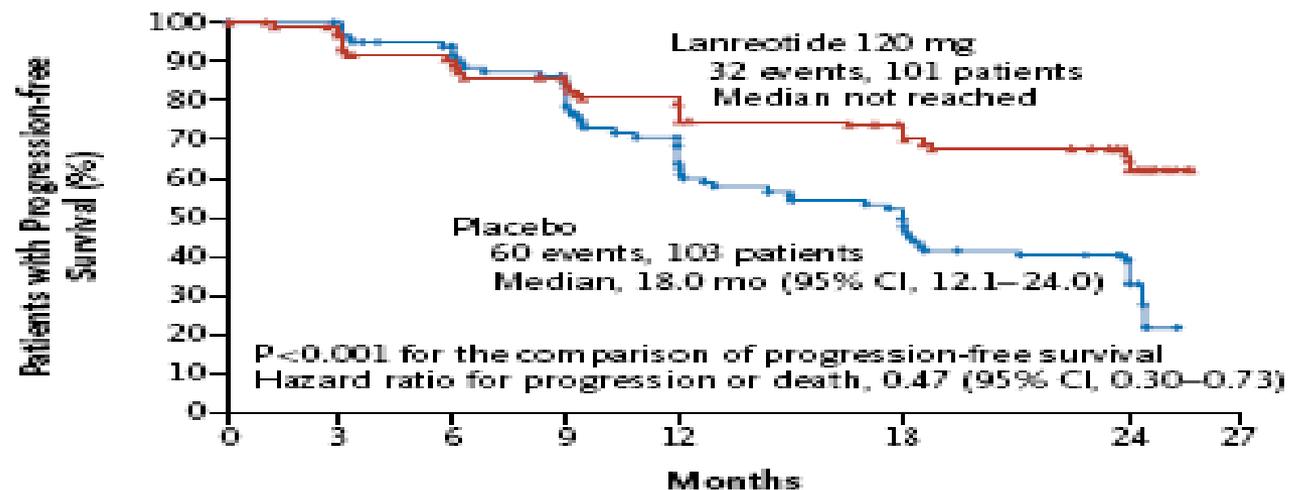


Figure 1. Progression-free Survival (Intention-to-Treat Population).

Traitements:

Thérapies ciblée = Everolimus

Table 2. Randomized trials of everolimus in neuroendocrine tumours.

Trial (phase)	Intervention	Population	Progression-free survival HR, <i>p</i> value, median	Overall survival HR, <i>p</i> value or 95% CI	Objective response rate
RADIANT-2 (III)	Everolimus + octreotide LAR <i>versus</i> octreotide LAR	Mixed functioning NET	HR 0.77, <i>p</i> = 0.026, 16.4 <i>versus</i> 11.3 months	HR 1.22; 95% CI, 0.91–1.62	2.4% <i>versus</i> 2%
RADIANT-3 (III)	Everolimus <i>versus</i> placebo	pNET	HR 0.35; <i>p</i> < 0.001; 11 <i>versus</i> 4.6 months	HR 1.05, <i>p</i> = 0.59; 95% CI, 0.71–1.55	5% <i>versus</i> 2%
RADIANT-4 (III)	Everolimus <i>versus</i> placebo	Gastrointestinal and lung nonfunctioning NET	HR 0.48; <i>p</i> < 0.00001; 11.0 <i>versus</i> 3.9 months	Median not reached	2% <i>versus</i> 1%
COOPERATE-2 (II)	Everolimus + pasireotide <i>versus</i> everolimus	PNET	HR 0.99; <i>p</i> = 0.488; 16.82 <i>versus</i> 16.59 months	Median not reached	20.3% <i>versus</i> 6.2%
CALGB 80701 (II)	Everolimus + octreotide LAR + bevacizumab <i>versus</i> everolimus + octreotide LAR	pNET	HR 0.80; <i>p</i> = 0.12; 16.7 <i>versus</i> 14 months	HR 0.75; <i>p</i> = 0.16; 95% CI, 0.42–1.33; 36.7 <i>versus</i> 35 months	31% <i>versus</i> 12%

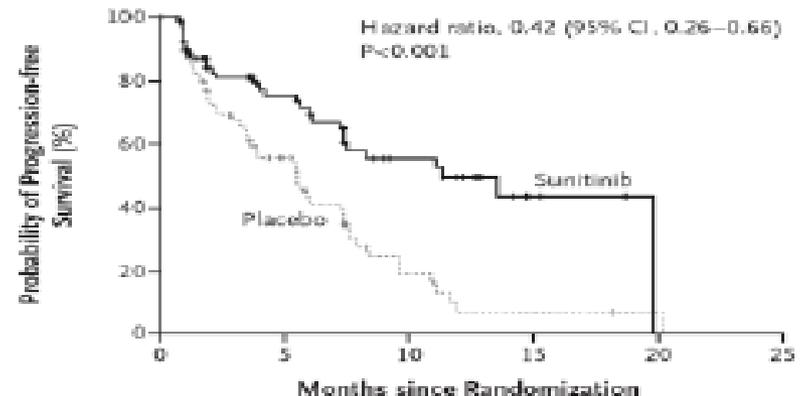
LAR, long-acting release; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; NET, neuroendocrine tumour; pNET, pancreatic neuroendocrine tumour.

Traitements:

Thérapies ciblée = Sunitinib / TNE pancréas

Sunitinib

- Phase III multicentrique
- 171 patients en progression
- Survie sans progression a 6 mois: 71,3% vs 43,2%
- Survie globale >Sutent (OR 0,41 (0,19-0,89))



N ENGL J MED 2011; 364:501-513

Traitements:

Chimiothérapie =

Traitement de référence pour les CNE et TNE G3.

TNE pancréatiques sont relativement chimiosensible comparés aux TNE du tube digestif qui sont chimioresistante.

Protocoles :

VPI6-CDDP/CBDA

Capecitabine+Temozolomide

STZ-5Fu

Folfox/Folfiri

Dacarbazine

Traitements:

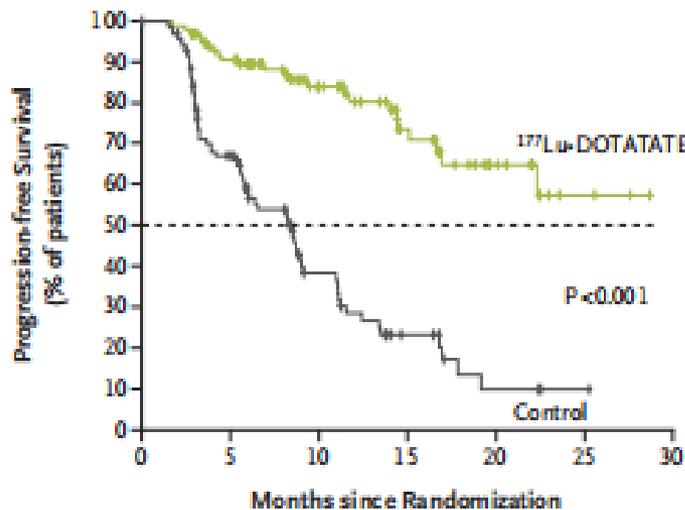
Radiothérapie interne vectorisée = PRRT

Rechercher l'expression de récepteurs de la somatostatine ++++

ORIGINAL ARTICLE

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

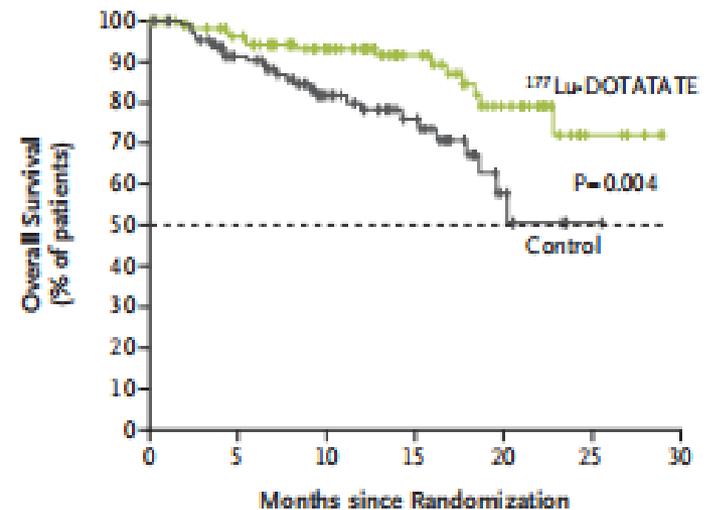
A Progression-free Survival



No. at Risk

^{177}Lu -DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk

^{177}Lu -DOTATATE group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Traitements:

Thérapie locorégionale =

The Efficacy of Hepatic ^{90}Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis

Zlatko Devcic¹, Jarrett Rosenberg², Arthur J.A. Braat³, Tust Techasith¹, Arjun Banerjee¹, Daniel Y. Sze¹, and Marnix G.E.H. Lam^{1,3}

¹Division of Interventional Radiology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; ²Radiology Sciences Laboratory, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; and ³Department of Radiology and Nuclear Medicine, UMC Utrecht, The Netherlands

- **Objective response rate 50%**
- **Disease control rate 86%**
- **Median overall survival 28.5 months**

Indications:

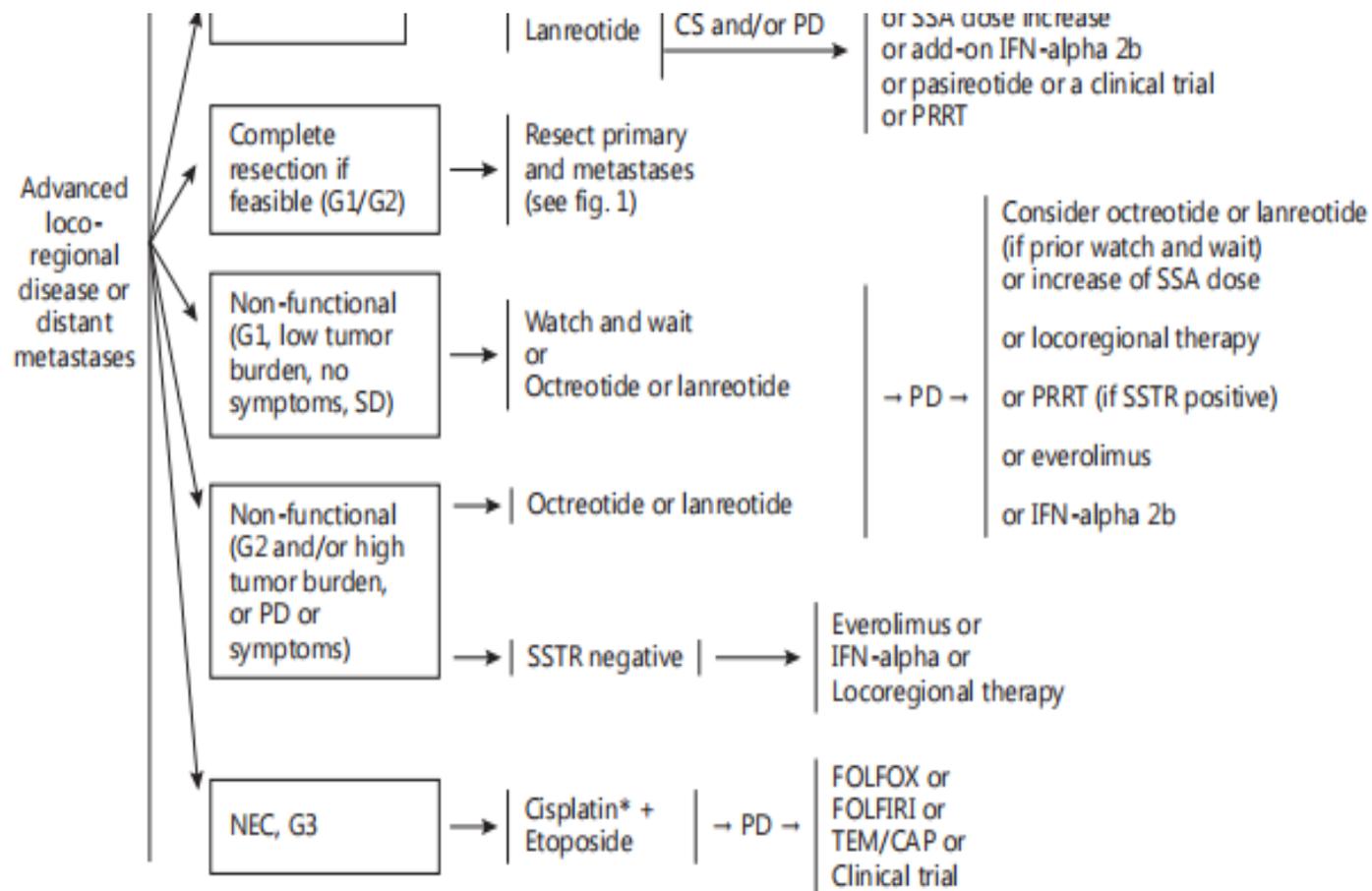
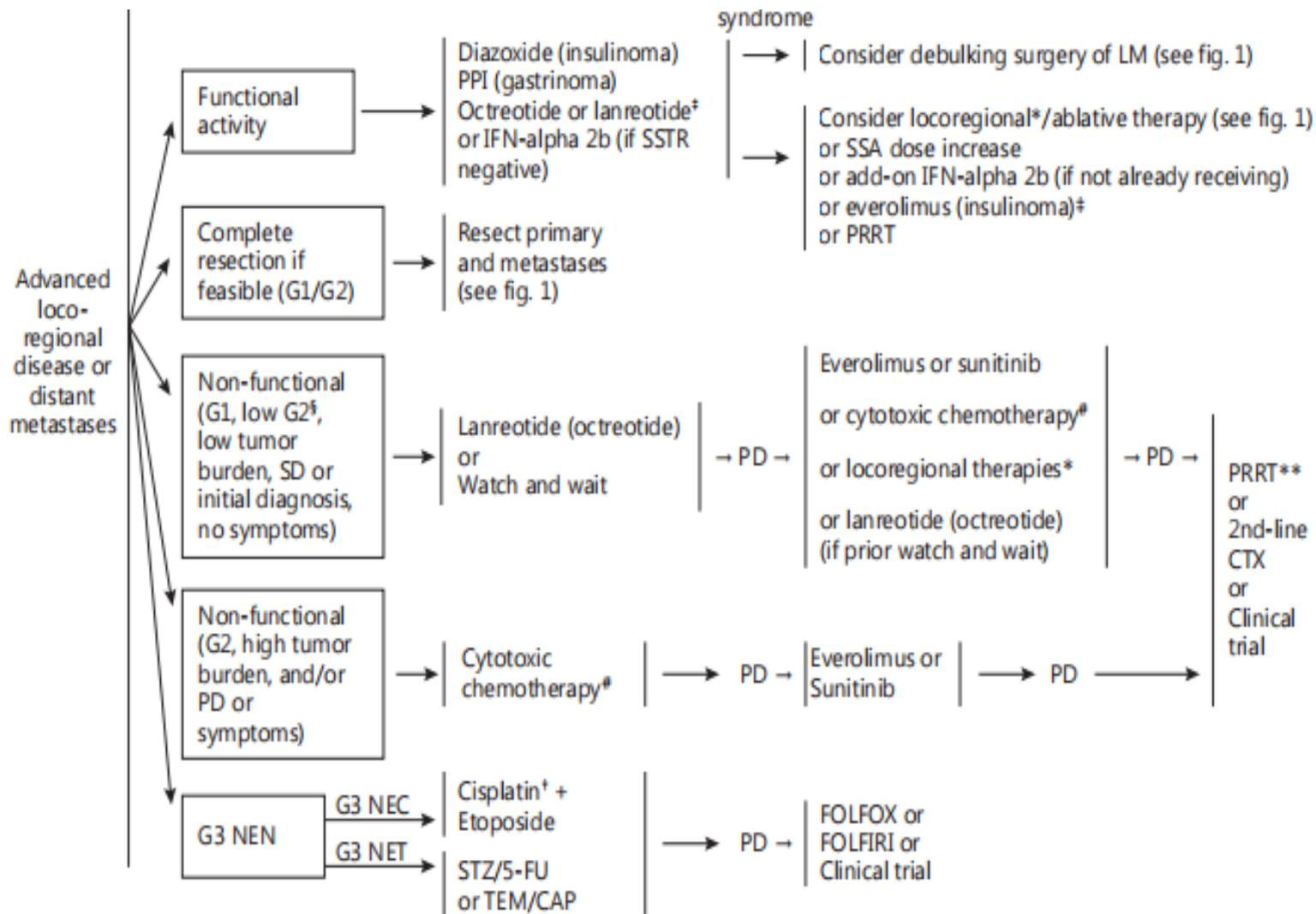
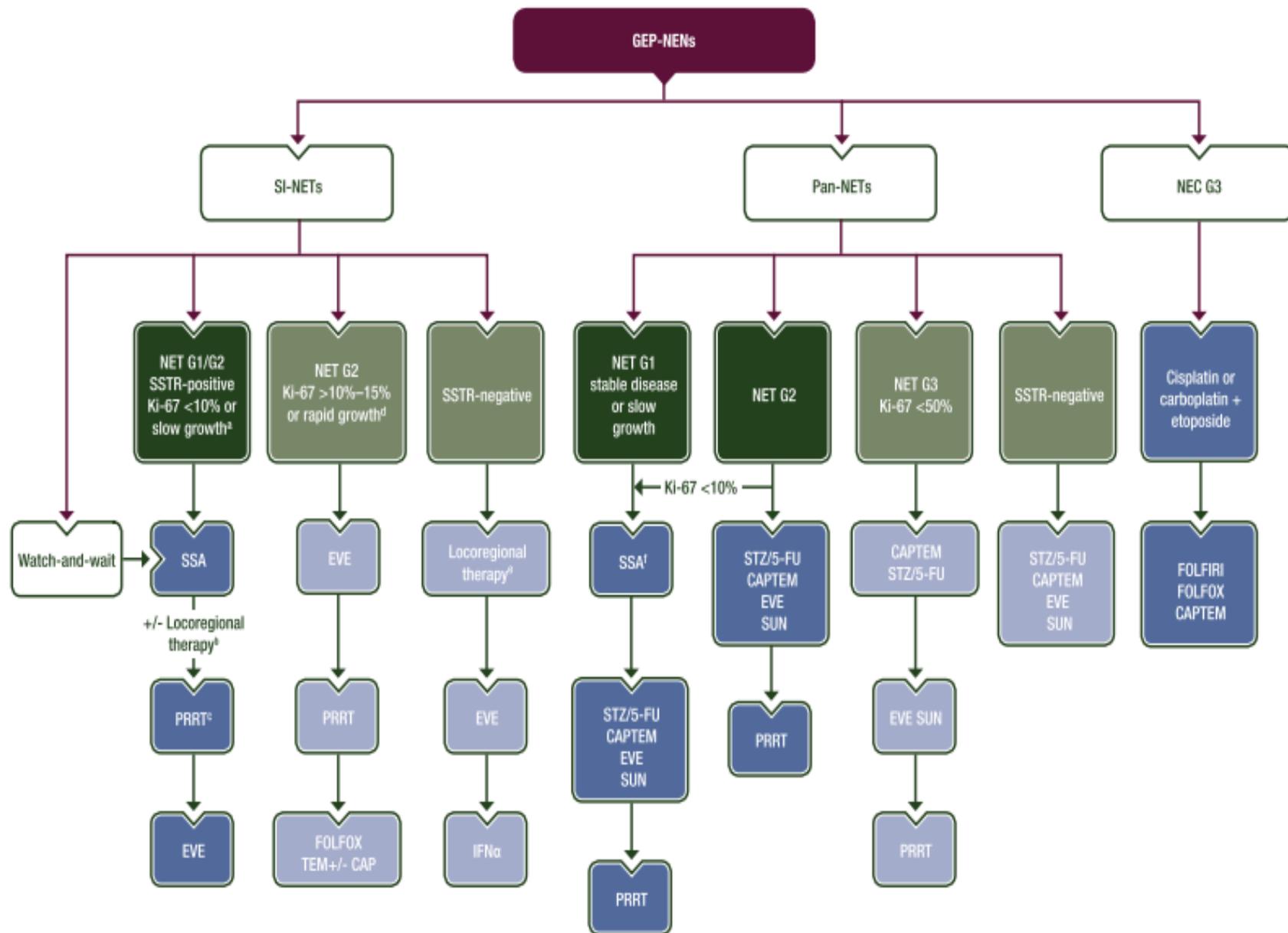


Fig. 2. Therapeutic algorithm for the management of intestinal (midgut) NEN with advanced locoregional disease and/or distant metastases. CS = Carcinoid syndrome; LM = liver metastasis; PD = progressive disease; SD = stable disease; TEM/CAP = temozolomide/capecitabine. * Cisplatin may be replaced by carboplatin.

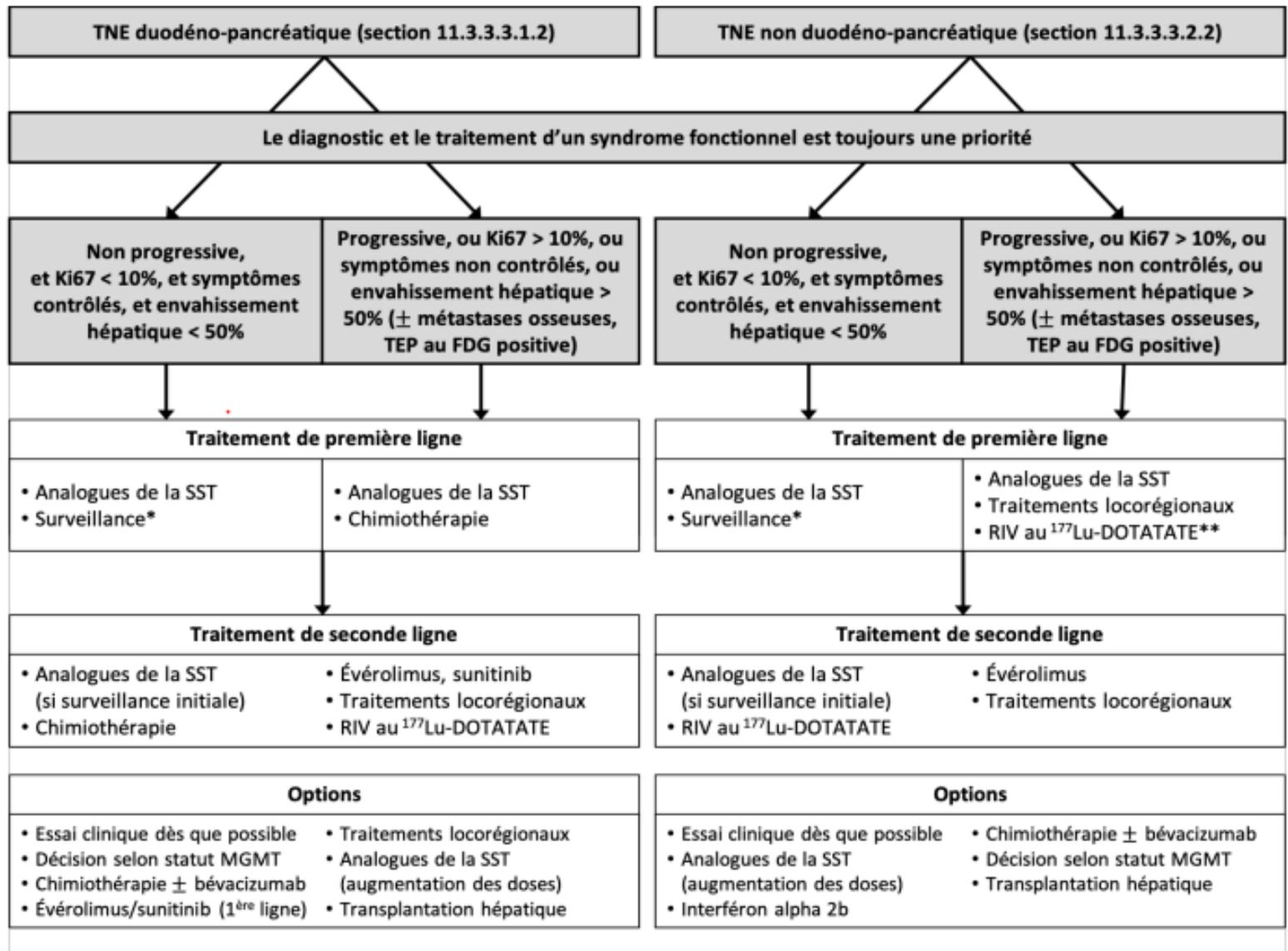
Indications:



Indications:



Indications :



Indication:

Tumeur dont l'évolution ne correspond pas au grade initial = Rebiopsie ++++

they report data from heterogeneous populations of NEN patients with a mixture of different primary tumour sites and rarely reports the proliferation index. Tumours with an initial low Ki-67 index may develop a more aggressive phenotype over time, making re-biopsy advisable with reassessment of Ki-67 index as these patients could then benefit from treatment with chemotherapy

Surveillance:

Risque de rechute plus important après les 5 premières années = Surveillance au long cours +++++

Recommendations

- Follow-up investigations should include clinical symptom monitoring, biochemical parameters and conventional and SSTR imaging [V, B].
- In patients with R0/R1-resected NET G1–G2, it is recommended that imaging is carried out every 3–6 months (CT or MRI), and in NEC G3 every 2–3 months [V, C]. Similar staging intervals apply to advanced disease.
- Follow-up should be lifelong, although the staging intervals may be extended to 1–2 years with increasing length of follow-up.

Pronostic:

Survie à 10 ans : 46.5% / Survie à 5 ans CNE <5%

- Localisation.
- Stade TNM.
- Différenciation / Grade / Ki67.
- Degré d'envahissement hépatique.
- Évolutivité.
- Age / Sexe / Co morbidité.

Conclusion:

Les Néoplasies neuroendocrines sont des tumeurs rares et hétérogènes.

Différents éléments interviennent dans le choix thérapeutique : caractère fonctionnel ou pas , le grade , différenciation , Ki 67 , mais aussi la localisation et le stade de la maladie.

PEC multidisciplinaires +++++