

Néoplasmes Neuroendocrines : Caractérisation diagnostique

E Baudin pour le GTE

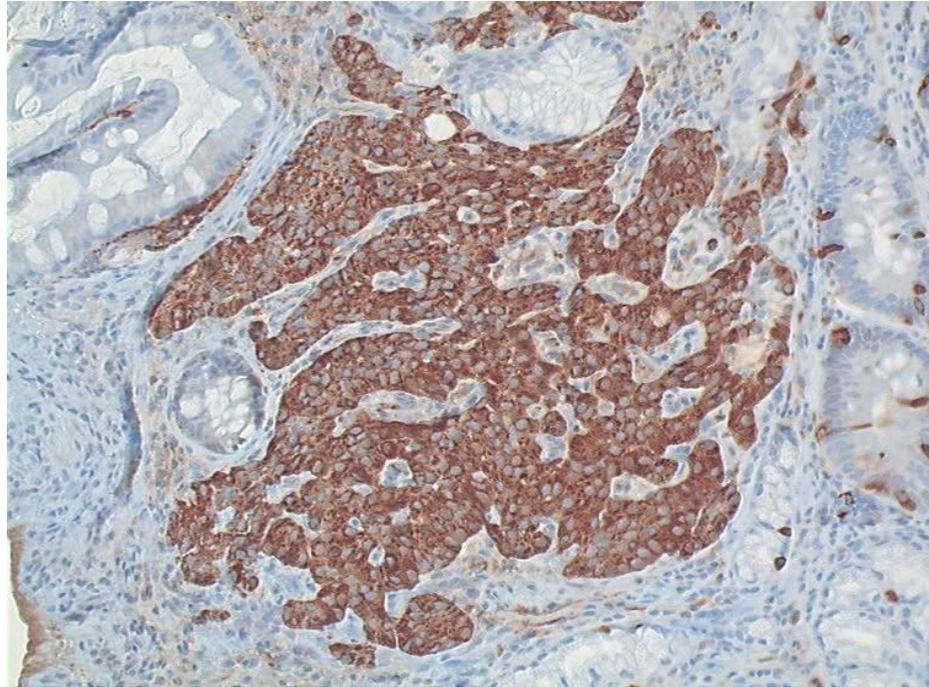
Service de Médecine Nucléaire et Cancérologie Endocrinienne

Villejuif



- Définitions, terminologies, épidémiologie, facteurs de risque
- Circonstances de découverte
- Caractérisation

Le diagnostic d'un NNE est simple quand la tumeur est bien différenciée



Endocrine morphology

Positive Chromogranine A / Synaptophysine staining

Various terminologies used in the past

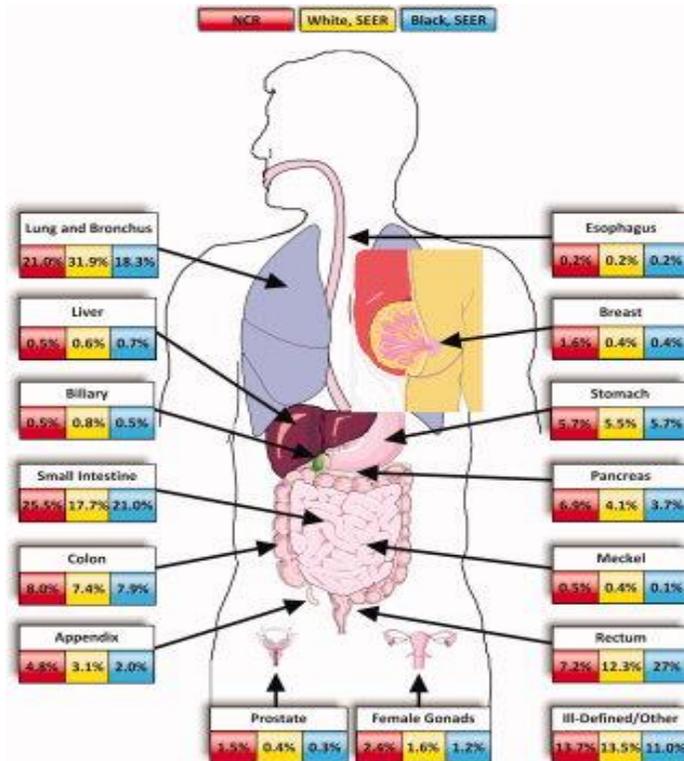
Courtesy P Duvillard, JY Scoazec

Les terminologies

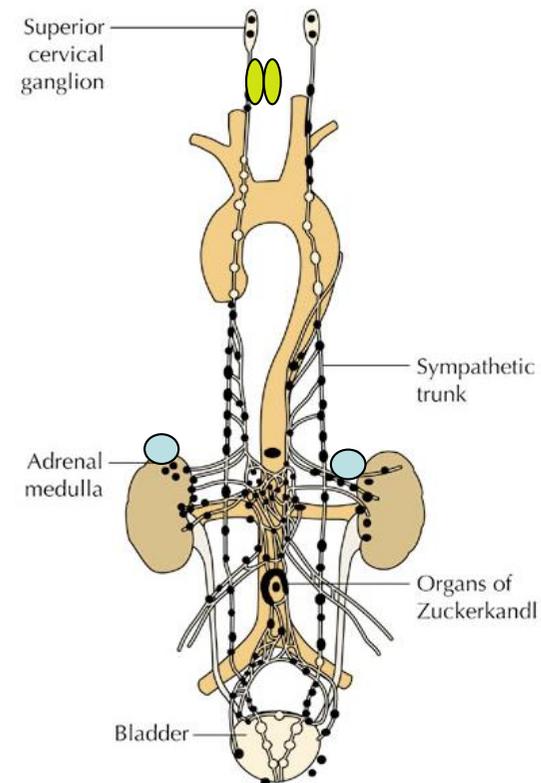
- Tumeur endocrine désigne 3 tumeurs : cancer thyroïdiens différenciés, corticosurréalome, tumeurs neuroendocrines
- Néoplasmes neuroendocrines désigne les tumeurs chromogranine A / Synaptophysine positives marqueurs des granules/vesicules
- Carcinoïde désigne les tumeurs bien différenciées dans la classification des TNE pulmonaires (ou, le G1 digestif, peu utilisé)
- Tumeur désigne les néoplasme bien différencié (TNE)
- Carcinome désigne les néoplasmes peu différenciés (CNE) et pas les stades métastatiques
- Neoplasme désigne les TNE + CNE dans le classification OMS néoplasmes digestifs
- Tumeur fonctionnelle désigne les patients symptomatiques secondairement aux sécrétions hormonales
- Les néoplasmes sont définis pas la localisation du primitif (bronche, iléon, pancréas...) ou parfois par la sécrétion dominante (Insulinome, glucagonome, gastrinome...) ou parfois par une terminologie historique (carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, paragangliome...)
- Un néoplasme mixte est une tumeur/carcinome qui exprime 2 contingents cellulaires morphologiquement distincts

Néoplasmes Neuroendocrines : un réseau de tumeurs

Diagnostic, caractérisation et règles de prise en charge thérapeutique identiques mais terminologies variées



2/3 : Appendice, estomac, rectum, iléon, pancréas,
1/3 : bronche, thymus, larynx ...



Carcinome médullaire de la thyroïde,
phéochromocytome, paragangliome

NEN : facteurs de risque

- 5 / 100 000 habitants
 - Nécropsie 0.6-1.2%
- 10-20% de second cancer
- Hérité
 - Monogénique : NEM1(2), VHL, Sclérose Tubéreuse de Bourneville, NF1
 - Multigénique : RR si apparenté 1° atteint de cancer
- Facteurs de risque : Tabac, BMI, Diabète (récent), lithiase vésiculaire...hypergastrinémie, hyperplasie idiopathique des cellules épithéliales bronchiques

NEN : TNE et CNE

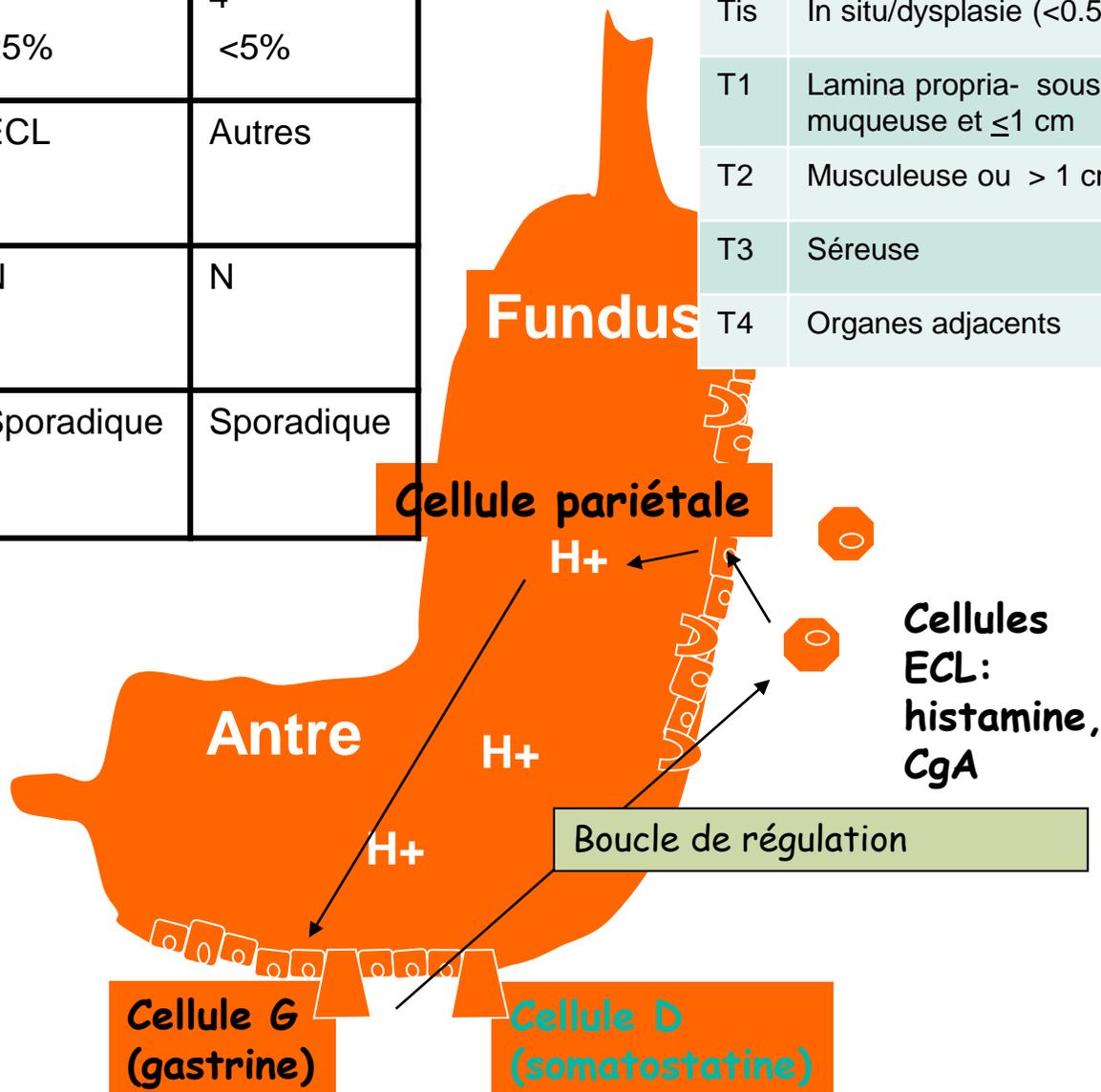
deux tumeurs très différentes

différenciation	TNE	CNE
prévalence tabac	<u>95%</u> 50%	<u>5%</u> >95%
age (ans) sexe	50-60 F=H	60-70 H
Hérédité 2nd cancer Tumeurs mixtes	Oui 22% +,0	Non ? +++

Type	1	2	3	4
Fréquence	80%	15%	<5%	<5%
Cellule d'origine	ECL	ECL	ECL	Autres
Gastrine	↗	↗	N	N
Contexte	GCA	Gastrinome-NEM1	Sporadique	Sporadique

Tx	Non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
Tis	In situ/dysplasie (<0.5mm)
T1	Lamina propria- sous-muqueuse et ≤1 cm
T2	Musculeuse ou > 1 cm
T3	Séreuse
T4	Organes adjacents

TNE de l'estomac, facteurs de risque : une classification basée sur la physiopathologie



Hyperplasie diffuse des cellules neuroendocrines bronchiques : DIPNECH en anglais

lésion préinvasive à ne pas confondre avec des métastases



<5-10% pulmonary carcinoids ?

> 80% women ; > 30- 50% smokers

80% symptomatic: cough, dyspnea ...
(obstructive/restrictive syndrome in 50% of cases)

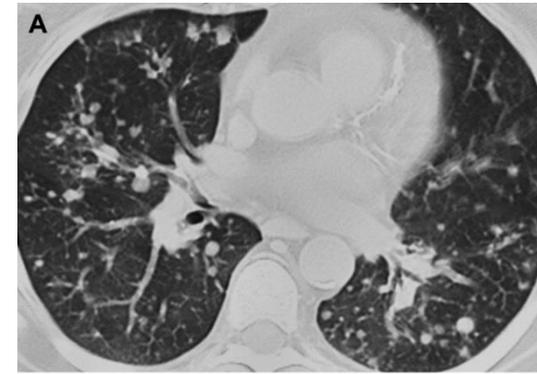
<5% functioning syndromes (Carcinoid ,ACTH, GHRH)

<10% N1M1 progression

Different entities :

- w/out obstructive Sd

-w/out carcinoids > 5 mm (typical carcinoids , mostly)



Associated imaging

findings :

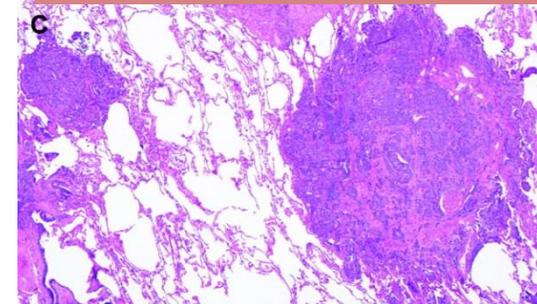
Nodules

Air trapping

Mosaic attenuation

Bronchiectasis

Cystic lung disease



Pathological diagnosis : tumorlets < 5 mm

- Définition, terminologie, épidémiologie, facteurs de risque
- Circonstances de découverte
- Caractérisation

Circonstances de découverte des NENs?

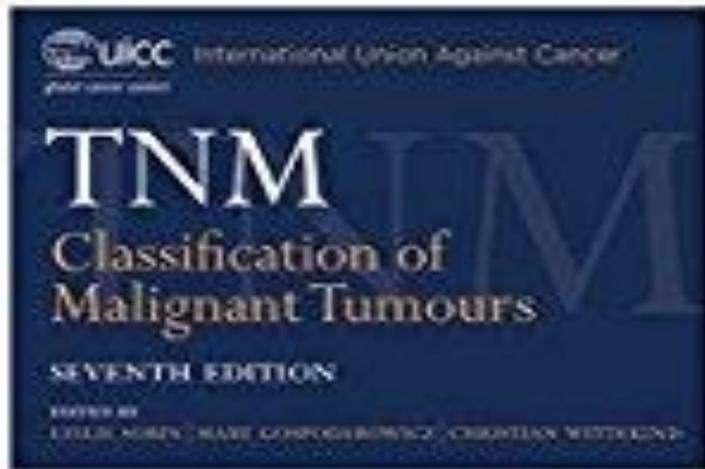
- Syndromes fonctionnels
- Syndromes de prédisposition héréditaire
- Symptômes liés à la tumeur
- Fortuite
- Altération de l'état général

- Définition, terminologie, épidémiologie, facteurs de risque
- Circonstances de découverte
- Caractérisation

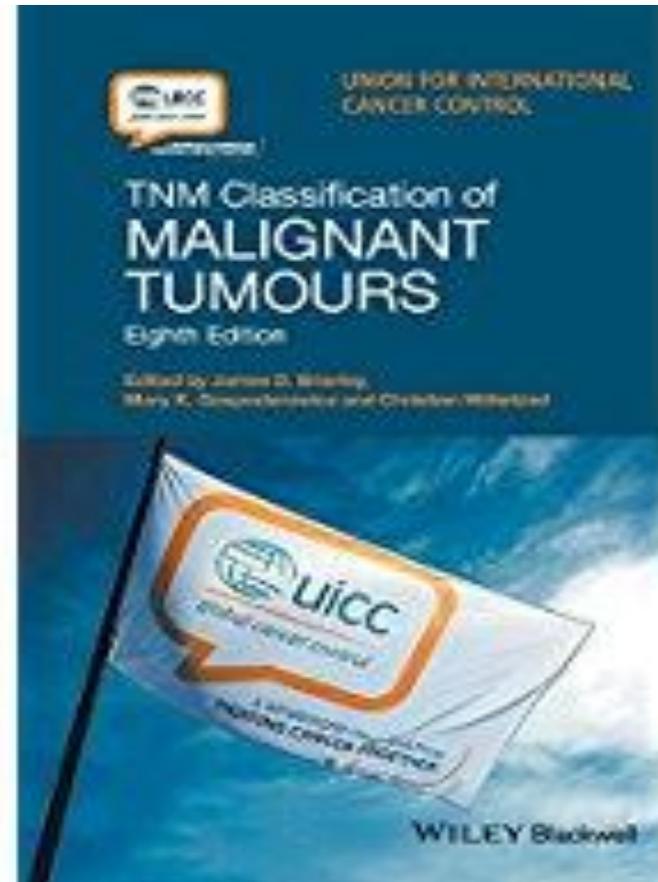
En 2015, la caractérisation d'une TNE et standardisée au sein des centres experts

- Age, sexe, PS, comorbidités
- TNE :
 1. Classification OMS anatomo pathologique 2010/2015 /2017
 2. Primitif
 3. Symptomatologie liées à la tumeur et/ou aux sécrétions (TNE fonctionnelle)
 4. Marqueur biologique de référence : CGA, 5HIAA... CT, Metanephrines, tests (insuline, gastrine, cortisol....)
 5. Syndrome de prédisposition
 6. Stade TNM ENETS 2006-7/ UICC 2009 / UICC 2017
 - Volume tumoral par stade
 - Pente évolutive
 7. Scintigraphie/ TEP de référence : Imagerie des récepteurs de la somatostatine (SPECT, TEP DOTATOC/DOTANOC/DOTATATE) , Dopa-PET, FDG-PET
- *Caractérisation moléculaire via les syndromes de prédispositions et les scintigraphies*

Le TNM



2010/2017



2010/2017

OMS des TNE digestives et pulmonaires : des classifications pronostiques

Mitose, nécrose

Mitose, Ki 67

OMS	Lung 2015 NET	Digestive 2010/2017 NET or NEC
Bien différenciée	Typical carcinoid Atypical carcinoid	TNE, Grade1 TNE, Grade2 TNE, Grade 3 (pancréas)
Peu différenciée	3.Large cell 4.Small cell carcinomas	3.Large cell and Small cell neuroendocrine carcinoma (NEC), Grade 3

Classifications OMS comparées des TNE digestives et pulmonaires

Table 1

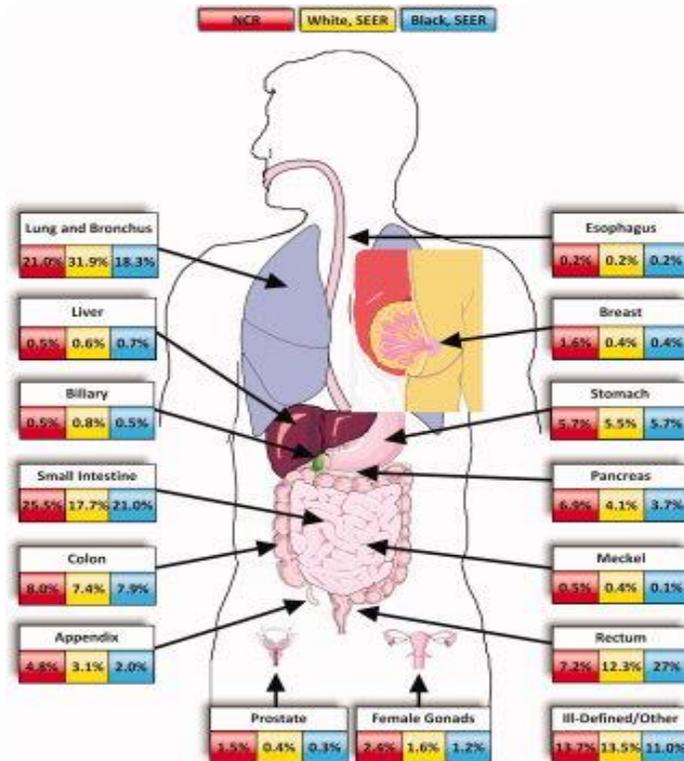
Grade	Gastroenteropancreatic (GEP) NETs	Lung and Thymus	Differentiation
Low Grade (G1)	<2 mitoses/10 HPF AND/OR <3% Ki-67 index	<2 mitoses/10 HPF AND no necrosis	Well-differentiated NET
Intermediate Grade (G2)	2–20 mitoses/10 HPF AND/OR 3–20% Ki-67 index	2–10 mitoses/10 HPF AND/OR foci of necrosis	Well-differentiated NET
High Grade (G3)	>20 mitoses/10 HPF AND/OR >20% Ki-67 index	>10 mitoses/10 HPF	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

Adapted from Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. IARC, Lyon, 2010; and Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC; 2004.

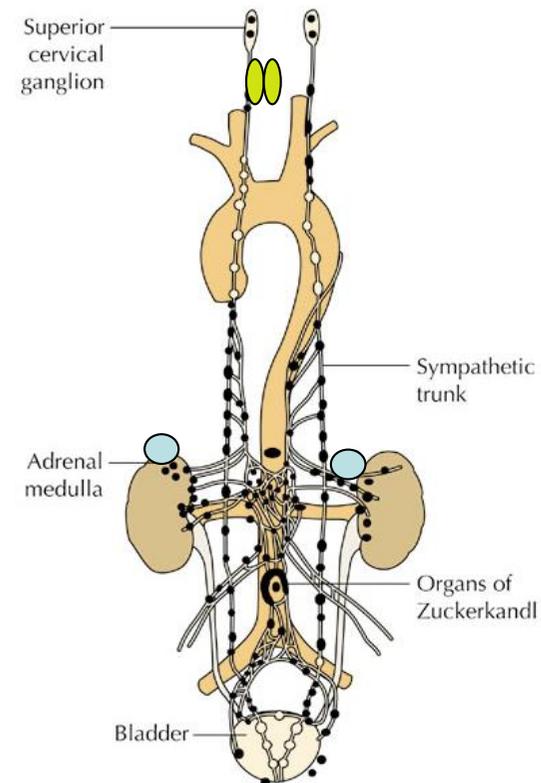
Prendre le chiffre le plus élevé

Néoplasmes Neuroendocrines : un réseau de tumeurs

Diagnostic, caractérisation et règles de prise en charge thérapeutique identiques

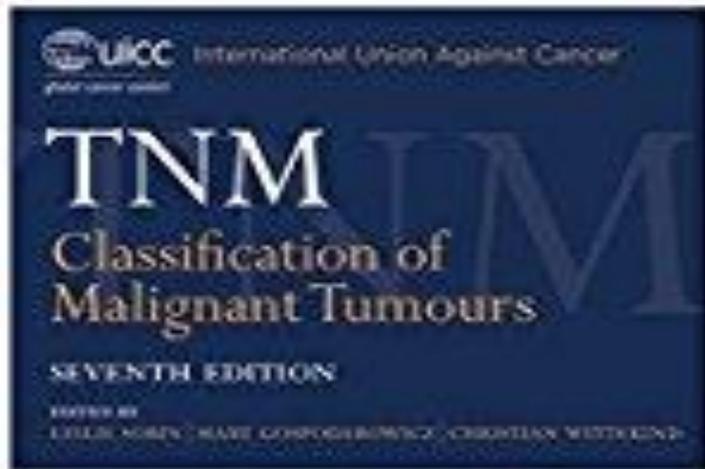


2/3 : Appendice, estomac, rectum, iléon, pancréas,
1/3 : bronche, thymus, larynx ...

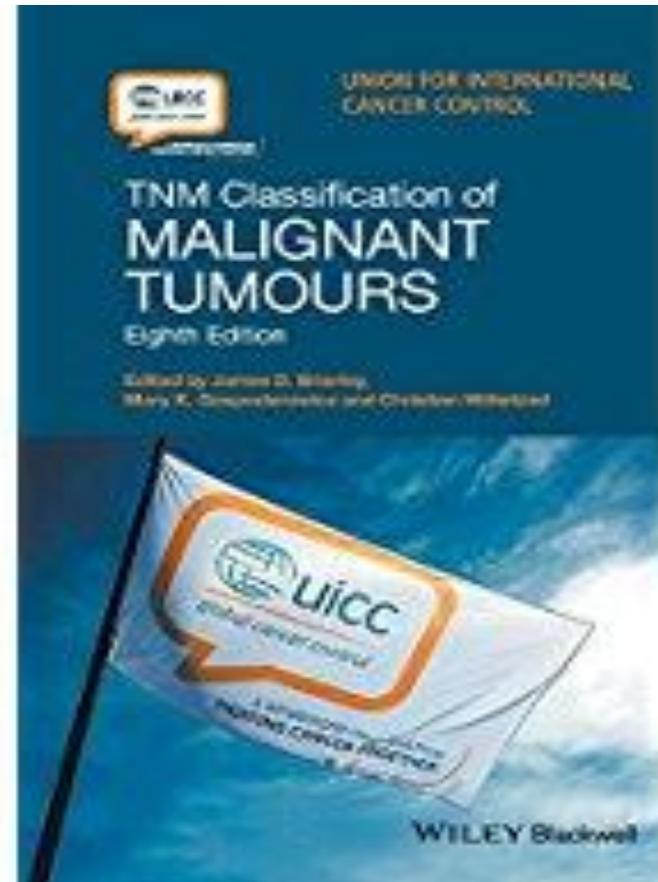


Carcinome médullaire de la thyroïde,
phéochromocytome, paragangliome

Le TNM



2010/2017



2010/2017

Le TNM : une histoire récente

établi par le chirurgien/anapath, l'imagerie combinée

- ENETS 2006-7 : première classification TNM
- UICC 2009 : première classification officielle des TNEs
- UICC 2017 : révision et première classification spécifique du pancréas
 - Les TNE bronchiques et les CNEs sont classés comme les cancers de meme site
 - Pas de TNM pour les phéochromocytomes et TNE de l'oesophage

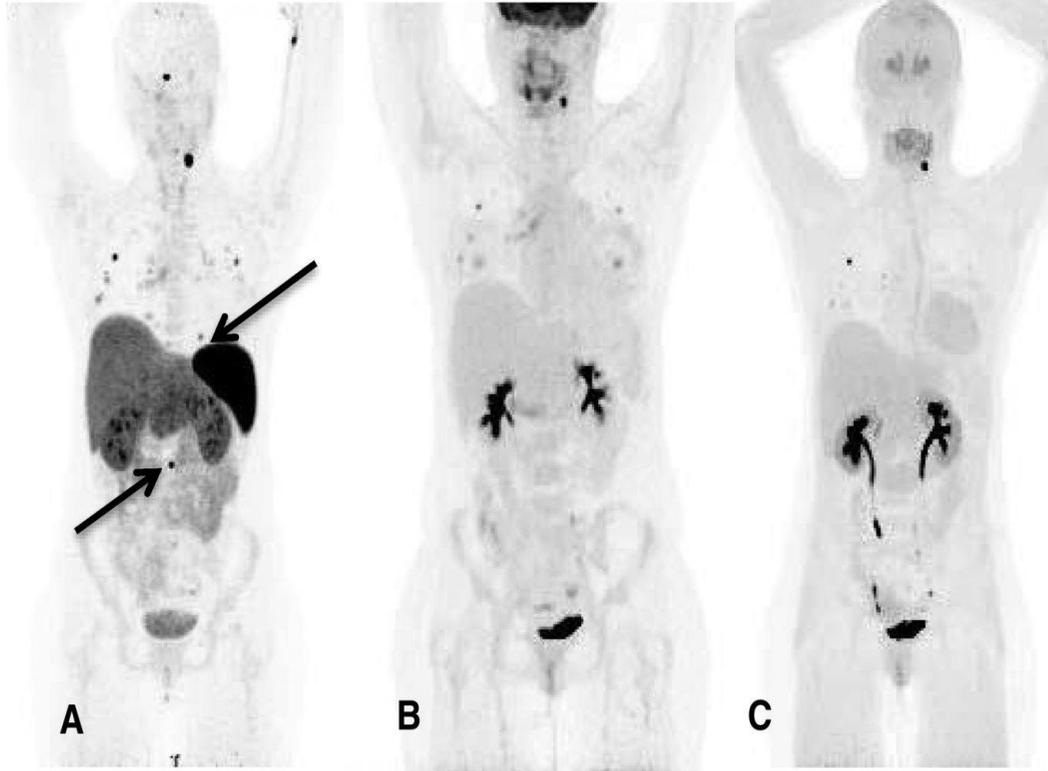
Le TNM : une histoire récente

établi par le chirurgien/anapath, l'imagerie combinée

- Techniques endoscopiques, vidéocapsule, EntéroTDM/IRM...
- TDM Cou TAP
- IRM Abdomen
- IRM rachis
- (TDM/IRM cérébrale)

Recherche du primitif
Bilan d'extension TNM
Analyse de l'extension : localisation volume
Pente évolutive
Suivi sous traitement
(Prédiction de la réponse)
DD : Sd de prédisposition, 2nd cancer

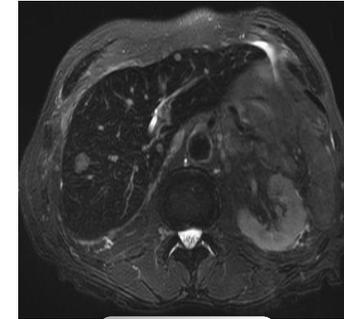
TNE bilan d'extension: combinaison Imageries fonctionnelles



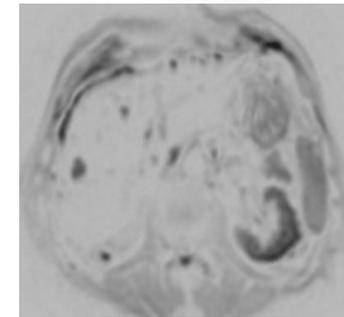
DOTATOC-
PET
TNE thorax-
GEP
Gastrinome

FDG-PET
CNE et PPGL
TNE
Ki67>10%

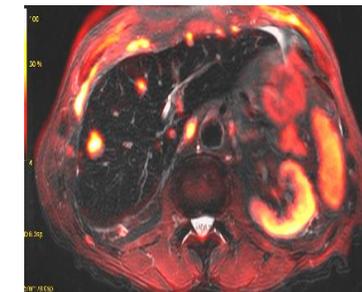
DOPA-PET
TNE iléon
PPGL tête-
cou



T2



DW b = 800



Fusion T2 + DW

L'imagerie conventionnelle et fonctionnelle détectent les sites métastatiques

Primary	Liver	Bone	Lung
Digestive, pancreas	96%	26%	6%
Lung-Bronchus	94%	47%	12%
Medullary thyroid carcinoma	61%	45%	35%
Phéochromocytoma	46%	68%	39%

Giraudet AL et al. JCEM 2007, Amar L et al JCEM 2007, Leboulleux S et al. JCEM 2008

TNM des cancers bronchiques :

non spécifique des carcinoïdes : la classification pT et M n'est pas optimale !



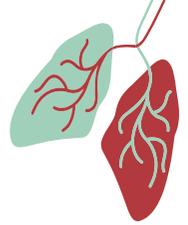
T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins , avec quelconque des éléments suivants : -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive s'étendant à la région hilare ((sub)lobaire ou pulmonaire)
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
	T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm
	T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins , ou associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) et dans le même lobe, ou ayant au moins l'un des caractères invasifs suivants : -atteinte de la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -atteinte du nerf phrénique, -atteinte de la plèvre pariétale ou du péricarde.
	T4	Tumeur de plus de 7 cm ou associée à un(des) nodule(s) pulmonaire(s) distinct(s) comportant un envahissement quelconque parmi les suivants : -médiastin, -cœur ou gros vaisseaux, -trachée, -diaphragme, -nerf récurrent, -œsophage, -corps vertébraux, -carène, -nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon.

N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénares
Métastases	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodules tumoraux séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	1 seule métastase dans un seul site métastatique
	M1c	Plusieurs métastases dans un seul site ou plusieurs sites atteints

Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, **Asamura H, Eberhardt WEE, et al.** The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM

Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. janv 2016;11(1):39-51.

CMT 7th TNM



Primary tumor (T)^a	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less in greatest dimension, limited to the thyroid
T1a	Tumor 1 cm or less, limited to the thyroid
T1b	Tumor more than 1 cm, but not more than 2 cm, in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor more than 2 cm, but not more than 4 cm, in greatest dimension, limited to the thyroid
T3	Tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid, or any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g., extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)
T4a	Moderately advanced disease; tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Very advanced disease; tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels
Regional lymph nodes (N)^b	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastasis to level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal or superior mediastinal lymph nodes (level VII)
Distant metastases (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Anatomic stage/prognostic groups	
Stage I	T1, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0 T3, N0, M0
Stage III	T1, N1a, M0 T2, N1a, M0 T3, N1a, M0
Stage IVA	T4a, N0, M0 T4a, N1a, M0
Stage IVB	T1, N1b, M0 T2, N1b, M0 T3, N1b, M0 T4a, N1b, M0
Stage IVC	T4b, any N, M0 Any T, any N, M1

Modified from the 7th Edition of the American Joint Committee

TNE GEP : la classification en stade pTNM UICC 7th et 8th

(idem ENETS sauf appendice, pancréas)

Stade	T	N-Regional	M
I	T1	N0	M0
II	T2-3	N0	M0
III	T4	N0	M0
	-	N1(N2 iléon)	M0
IV	-	-	M1(N1 distal)

T: taille, extension paroi musculieuse /Locorégionale

N : N1/N analysés (>12)

N2 pour l'iléon si >12N+ ou masse mésentériques>2 cm

M1 : a, Foie, b, extrafoie, c les 2

TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system

G. Rindi • G. Klöppel • H. Alhman • M. Caplin •
 A. Couvelard • W. W. de Herder • B. Eriksson •
 A. Falchetti • M. Falconi • P. Komminoth • M. Körner •
 J. M. Lopes • A-M. McNicol • O. Nilsson • A. Perren •
 A. Scarpa • J-Y. Scoazec • B. Wiedenmann •
 and all other Frascati Consensus Conference
 participants

Virchows Arch (2006) 449:395–401

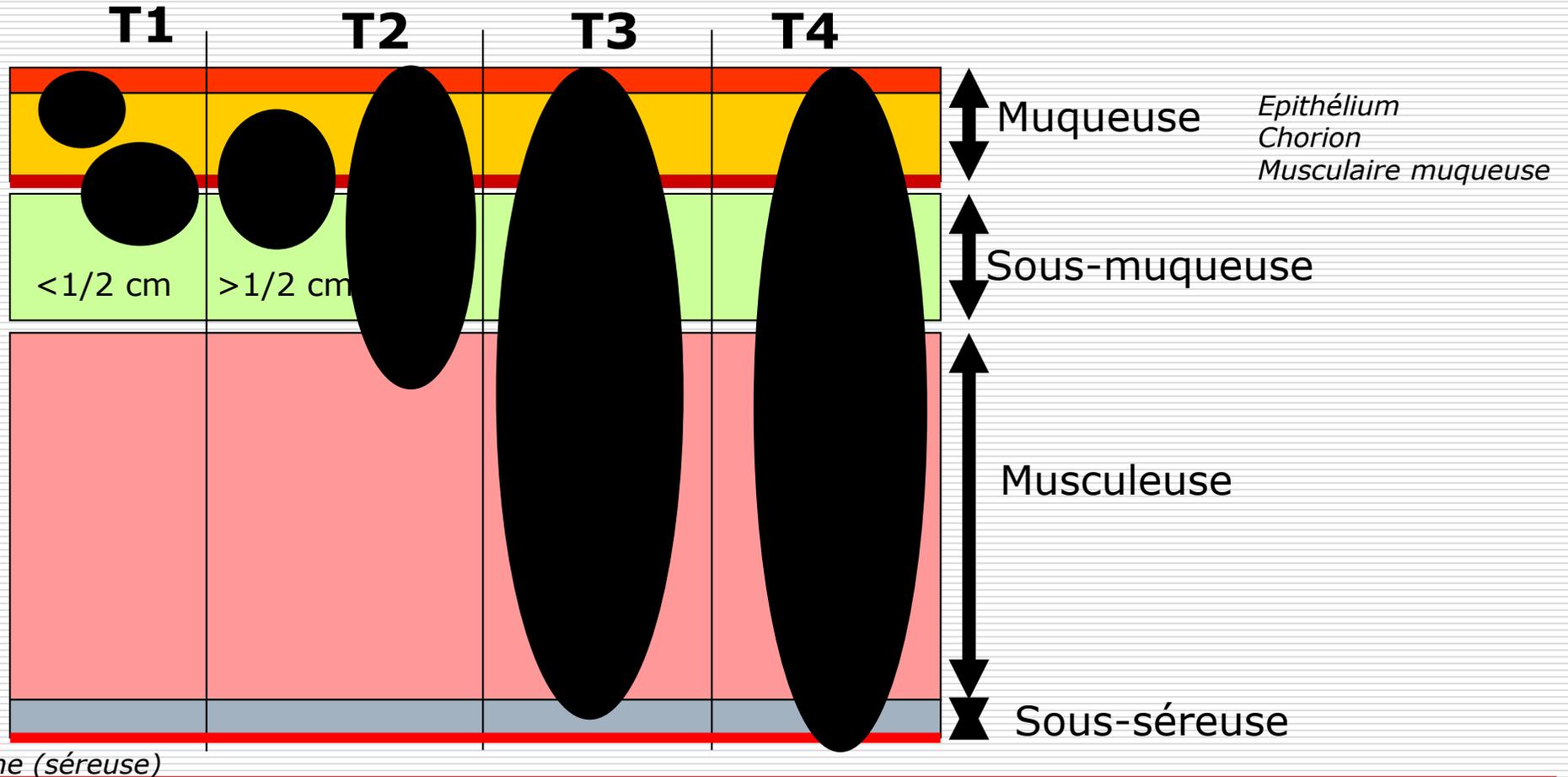
TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system

G. Rindi • G. Klöppel • A. Couvelard • P. Komminoth •
 M. Körner • J. M. Lopes • A-M. McNicol • O. Nilsson •
 A. Perren • A. Scarpa • J-Y. Scoazec • B. Wiedenmann

Virchows Arch (2007) 451:757–762

Extension en profondeur : le T

(TNM, 8^{ème} éd)



The American Joint Committee on Cancer (7th edition, 2010)10 staging classification and grading proposal for neuroendocrine tumors of the small intestine.

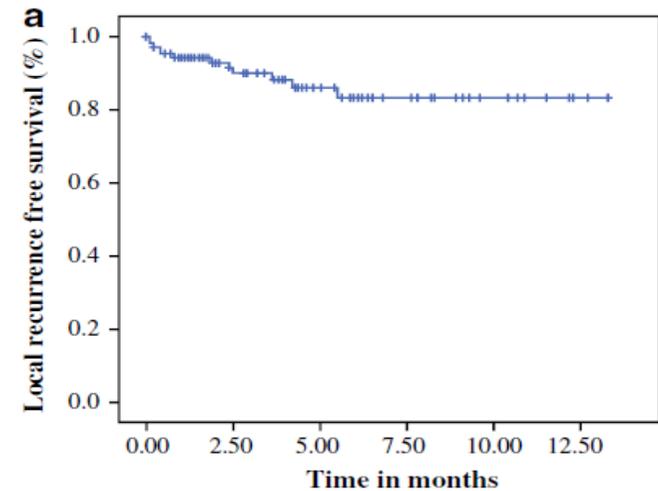
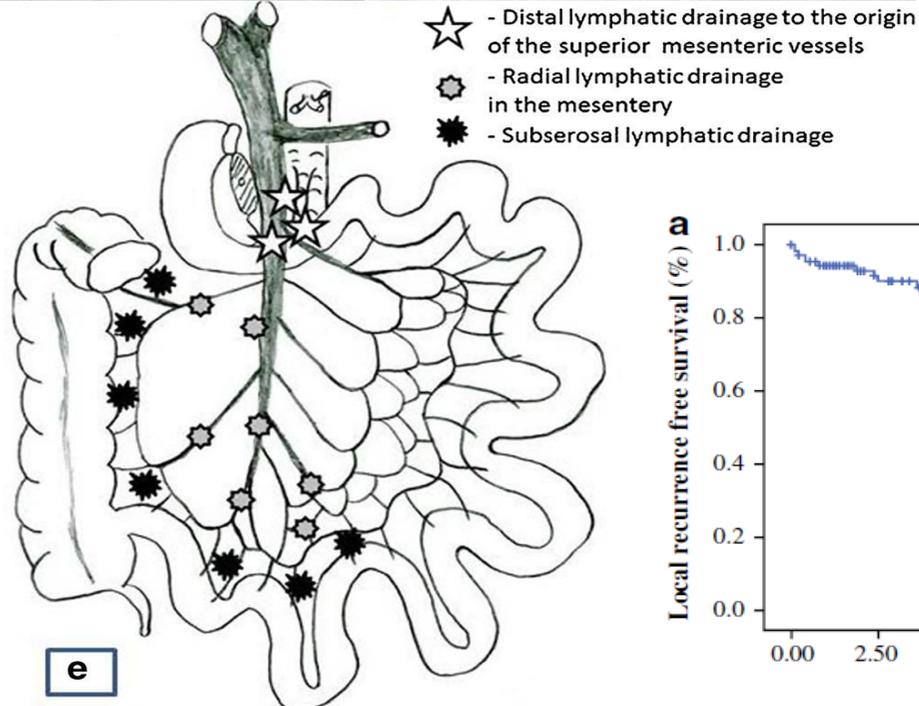
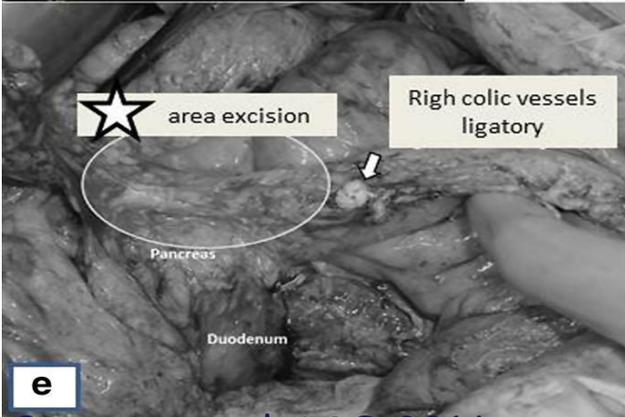
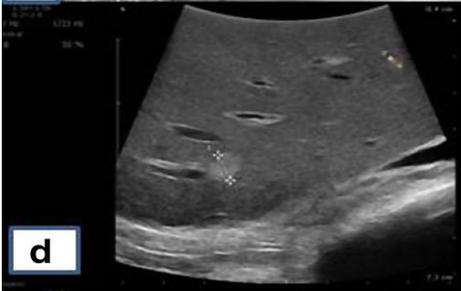
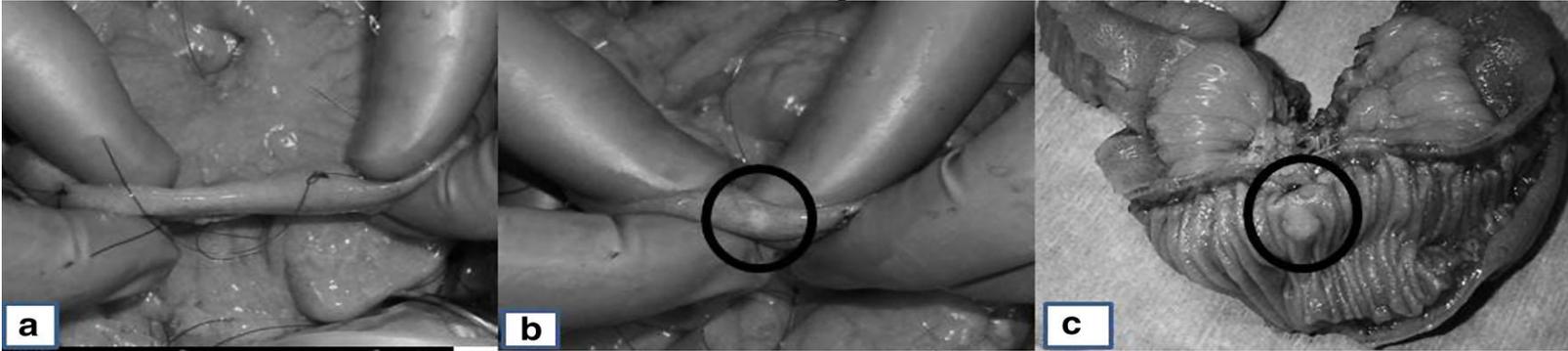
Primary Tumor (T)			
T1	Tumor invades lamina propria or submucosa and is size 1 cm or less		
T2	Tumor invades muscularis propria or is size > 1 cm		
T3	Tumor invades through the muscularis propria into the subserosa or into the nonperitonealized tissue		
T4	Tumor invades the visceral peritoneum (serosa) or any other organs or structures		
Regional Lymph Nodes (N)			
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Regional lymph node metastasis		
Distant Metastasis (M)			
M0	No distant metastasis		
M1	Distant metastasis		
Stage			
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1
Differentiation/Grade		Mitotic Count (10 HPF)	Ki-67 Index (%)
Well differentiated			
Low grade		< 2	≤ 2
Intermediate grade		2-20	3-20
Poorly differentiated		> 20	> 20

8th edition, 2017 :

Introduction de deux stades d'envahissement ganglionnaire N1/N2

N1: <12 gg envahis ou présence de masses mésentériques ≤2 cm

Curage extensif des TNE iléales avancées : masse mésentérique résecable ?



TNE Pancréas –TNM ENETS vs UICC 2017

	ENETS 2006	UICC 2009	UICC 2017
T1	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm
T2	Limitée au pancréas, 2–4 cm	Limitée au pancréas, > 2 cm	Limitée au pancréas, 2–4 cm
T3	Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire	Extension péripancréatique, sans invasion des gros vaisseaux adjacents	Limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire
T4	Invasion des organes adjacents ou des gros vaisseaux adjacents	Invasion des gros vaisseaux adjacents	Perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou des gros vaisseaux (tronc coélique, artère mésentérique supérieure ou artère hépatique commune)

Scoazec JY, Couvelard A pour TENPATH Annales de Pathologie 2017

TNE appendice –TNM ENETS vs UICC

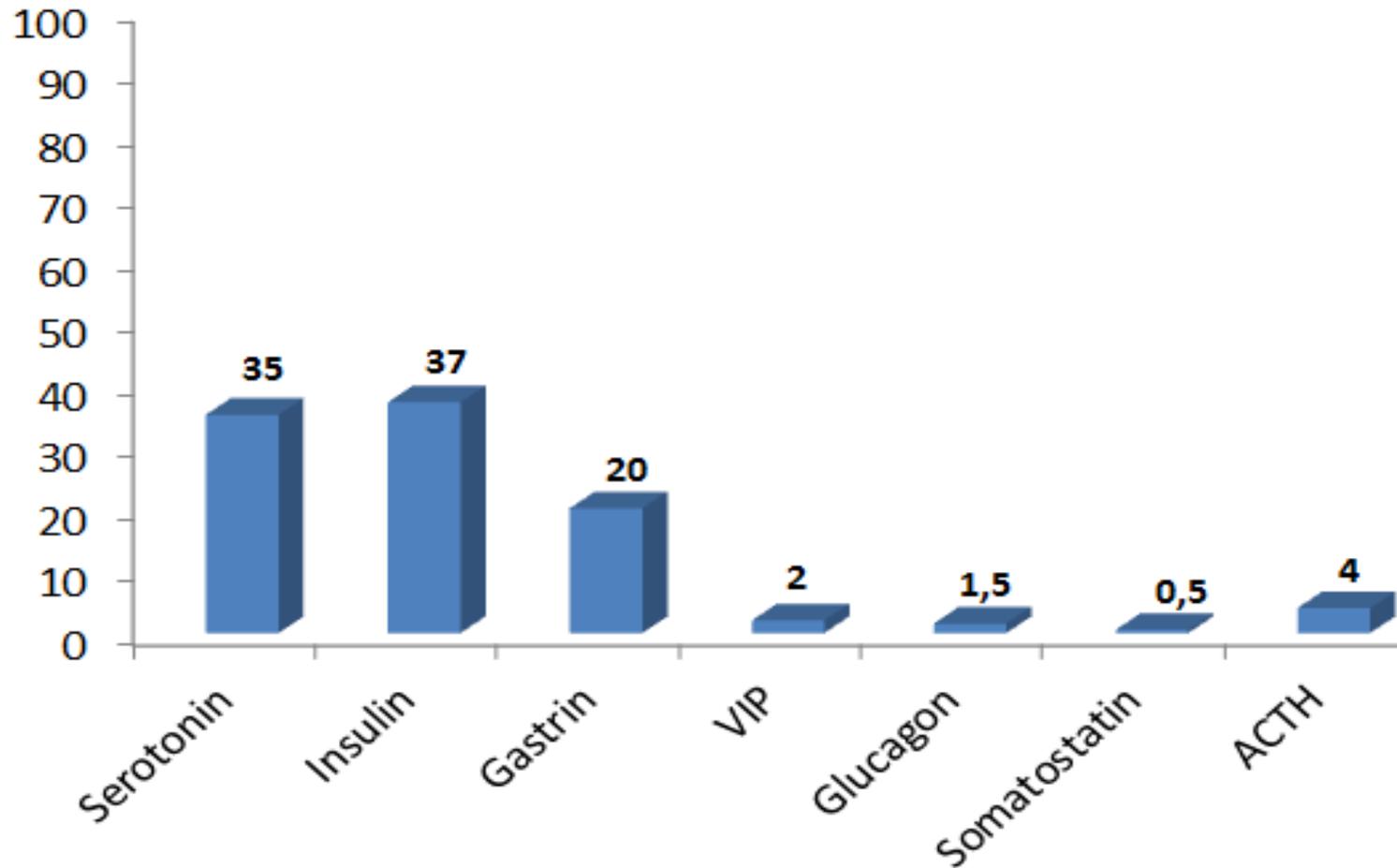
	ENETS	AJCC 7th	AJCC 8th
T1	T envahit sous-muqueuse ou musculéuse et ≤ 1 cm	T1a : ≤ 1 cm T1b : $> 1-2$ cm	≤ 2 cm
T2	T envahit sous-muqueuse, musculéuse et/ou méso-appendice sur < 3 mm et $T \leq 2$ cm	T envahit le caecum ou $T > 2 - 4$ cm	$2 - \leq 4$ cm T envahit la sous séreuse ou le mésoappendice
T3	T envahit méso-appendice sur > 3 mm et/ou $T > 2$ cm	T envahit l'iléon ou $T > 4$ cm	$T > 4$ cms ou envahit la sous séreuse ou le mésoappendice
T4	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit/perfore le péritoine ou organes adjacents

Dépister les TNE fonctionnelles : bilan spécifique et rôle pronostique



bilan spécifique

Functionning NET %

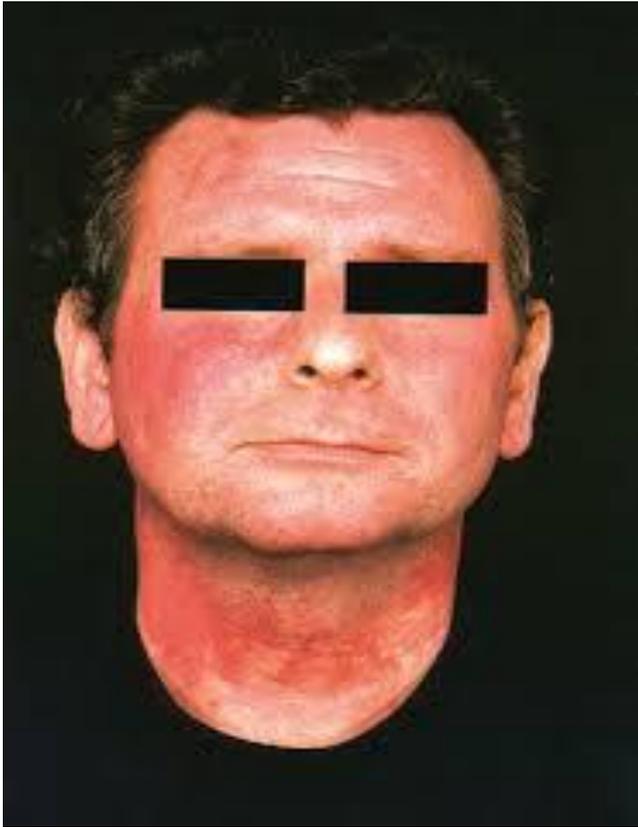


Les TNE fonctionnelles

Syndromes	Symptômes cliniques	Primitif
Insulinome, Glucagonome	Hypoglycémie, Thromboses, cachexie, EN	Pancréas ..
Gastrinome	Ulcères post bulbaire, oesophagite, diarrhée	Duodénum> pancréas ...
VIPome	Diarrhée, troubles métaboliques	Pancréas> Phéochromocytome, neuroblastome...
SMStatinome	Diabète, lithiase biliaire, stéatorrhée	Pancréas= bronche, duodénum, CMT,phéo ...
Sd Carcinoïde	Diarrhée, flushs, cœur carcinoïde, asthme, fibrose	Iléon, bronche...
Sd de Cushing	Sepsis, cachexie, HTA, diabète, os	Thymus, bronche, pancréas ...

GHRH, hypercalcémie ...

Syndrome carcinoïde

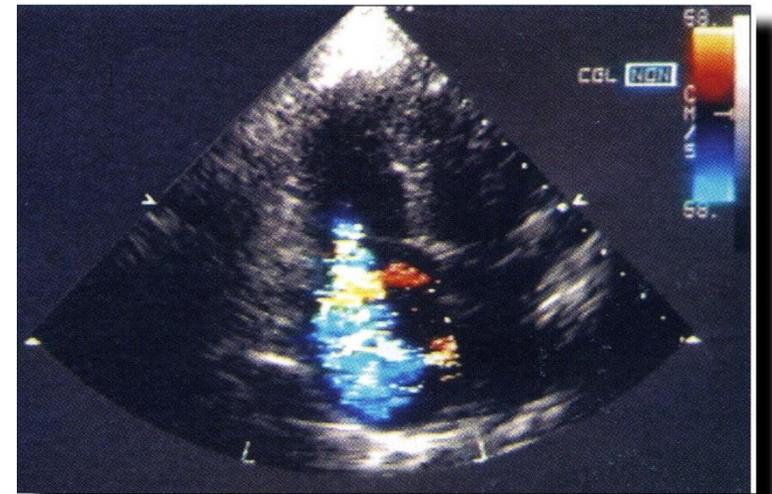
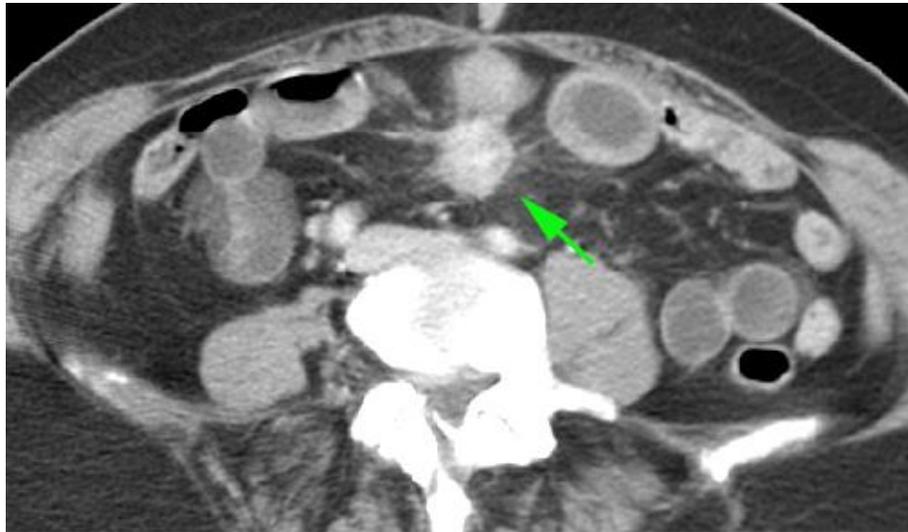
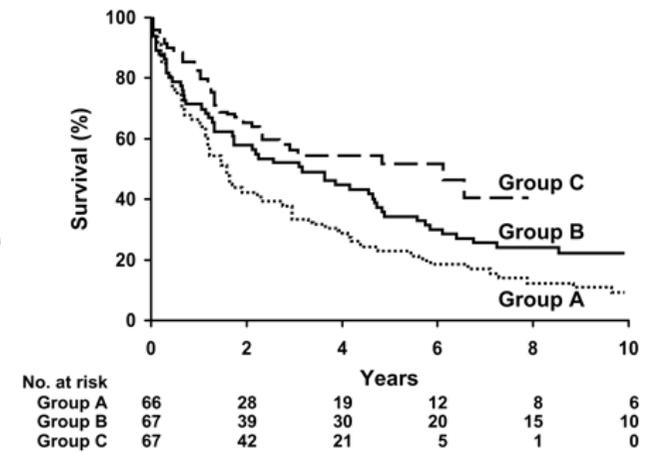


- Flush cutané (94%) déclenché par repas, exercices, stress, boisson
- telangiectasies (25%),
- pellagre (7%)
- diarrhée motrice (78%)
- crampes abdominales (51%) ou rhinite, larmoiement
- manifestations cardiaques: Dt (40%)>G, hypoTA, tachycardie, OMI
- bronchoconstriction (19%), cornage
- Fibrose extensive : rétro péritonéale...

Altération de la qualité de vie + risque d'atteinte cardiaque (surveillance 6-12 mois)

Du syndrome carcinoïde à la fibrose méésentérique/cardiaque

Moller JE et al. Circulation 2005 : age, période <89, NYHA III-IV, HVD, 5HIAA élevé pronostic péjoratif . Courbe Survie en fct de la période <89, <>, >95



Fuite tricuspide

L'atteinte cardiaque (valvulopathie droite) est pronostique pour les TNE iléale au stade métastatique ; elle doit être évaluée en routine notamment avant chirurgie ou embolisation

La prise en charge chirurgicale est mal codifiée

La chromogranine A est le marqueur biologique général de référence :

il est peu sensible et spécifique

Il existe des marqueurs plus spécifiques d'un primitif

	Thymus	Bronche	Pancréas	Iléon	CMT	Phéo/PGG
Marqueurs généraux*	CGA (NSE)	CGA*(NSE)	CGA*(NSE)	CGA *(NtproBNP)*	NON	CGA
Marqueurs spécifiques	ACTH, CLU	5HIAA, Divers (ACTH, CLU, GhRh)	Insuline, gastrine, VIP, Somatostatine, Glucagon, ACTH, CLU	5HIAA	Calcitonine	Metanéphriènes/ Normétanepines

NSE : rôle pronostique dans les CNEs

CLU : Cortisol Libre Urinaire

Syndrome de prédisposition des TNEs

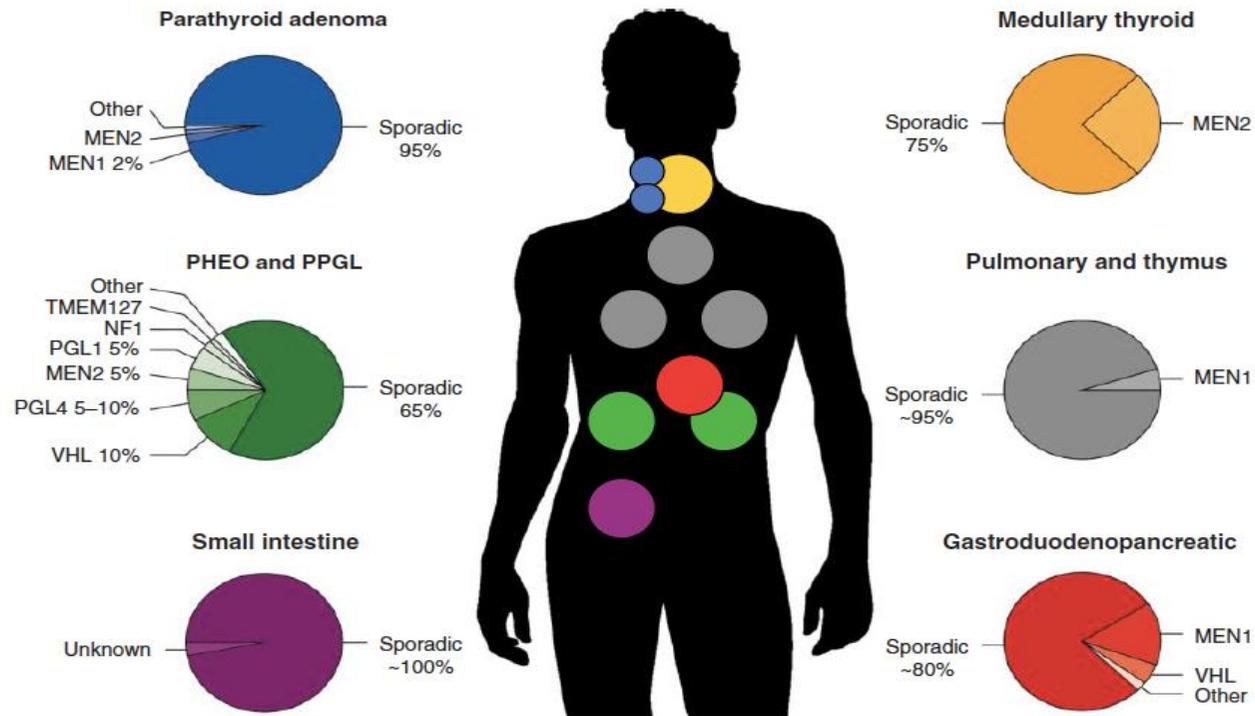


Figure 1
Overview of genes with recurrent mutations in NETs and their distribution accordingly to anatomical location.

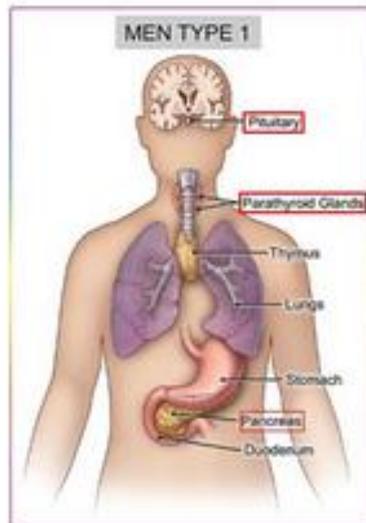
*European Journal of
Endocrinology
(2016) 174, R275-R290*

TNE : sporadique ou héréditaire

4 syndromes génétiques de prédisposition rares sauf...

Siège	NEM1	VHL	NF1	STB
Duodénum-pancréas	<5%/+	+	+ (18% si somatostatino- me)	+
Gastrinome	25%			
ECL ome	10% (30%,si gastrinome)			
Poumon	< 3%			
Thymus	<25%			

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

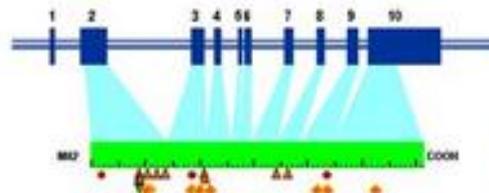


Tumeurs (neuro)endocrines
Parathyroïdes
Pancréas et duodénum
Antéhypophyse
 Surrénales
 Carcinoides gastriques
 Thymus et bronches

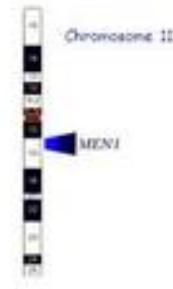
Atteintes cardinales

Proliférations non endocrines
 Angiofibromes et lipomes cutanés
 Mélanose de DUBREUIL (pré mélanome)
 Ependymomes et méningiomes
 Rares tumeurs rénales et sarcomes

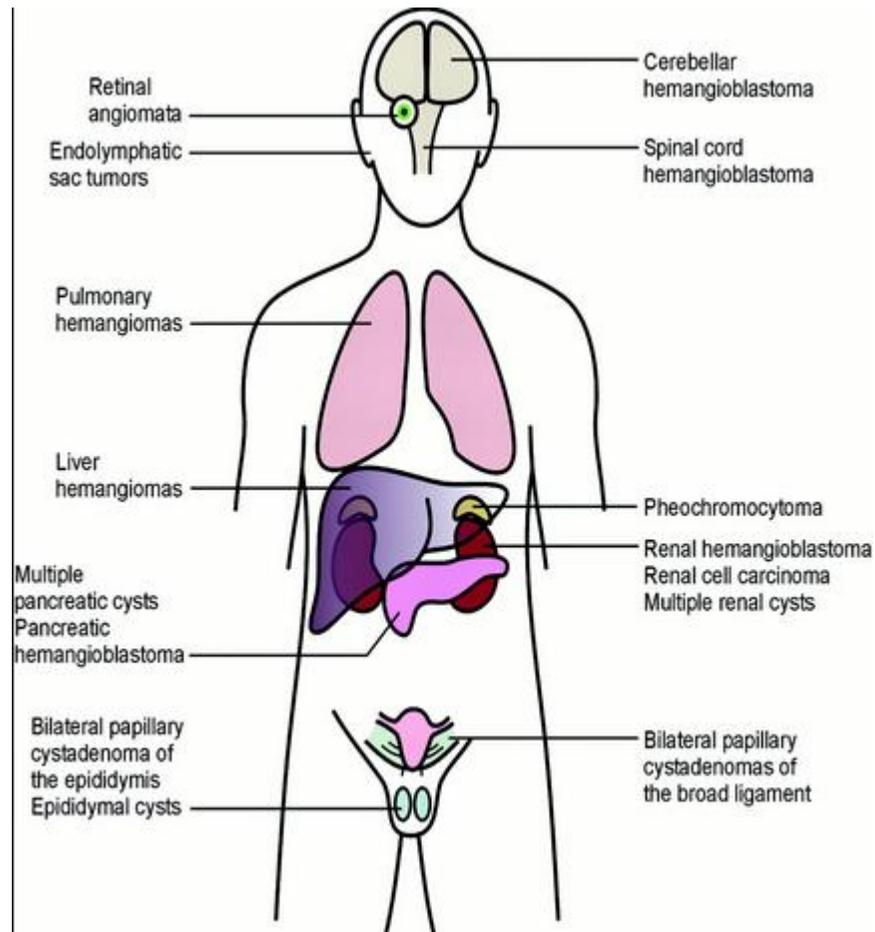
MEN1, gène majeur de prédisposition, codant la MENIN – 9 exons – 615 aa – mRNA de 2,8 Kb



Type of mutations:
 ● missense
 ○ nonsense
 Δ deletion
 ▽ insertion



Maladie de Von Hippel Lindau



Carcinome neuroendocrine peu différencié : une caractérisation simple

NEC and G3 NET		
	Initial diagnosis	Follow-up
Imaging	<p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> - CT or MRI (chest/abdomen/pelvis) Only if clinically indicated - FDG-PET – if surgery is being considered - Additional according to symptoms 	<p>Resected disease</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrast CT scan every 3–6 months for 2–3 years, and then every 6–12 months <p>Advanced disease</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contrast CT scan every 2–3 months if on therapy
Laboratory	<ul style="list-style-type: none"> • Liver and kidney function • Other biochemical markers if clinically indicated 	<ul style="list-style-type: none"> • Biomarkers if elevated at diagnosis • Other tests only if clinically indicated
Pathology	<ul style="list-style-type: none"> • Synaptophysin, chromogranin A • Ki-67 • SSTR 2a (optional) 	

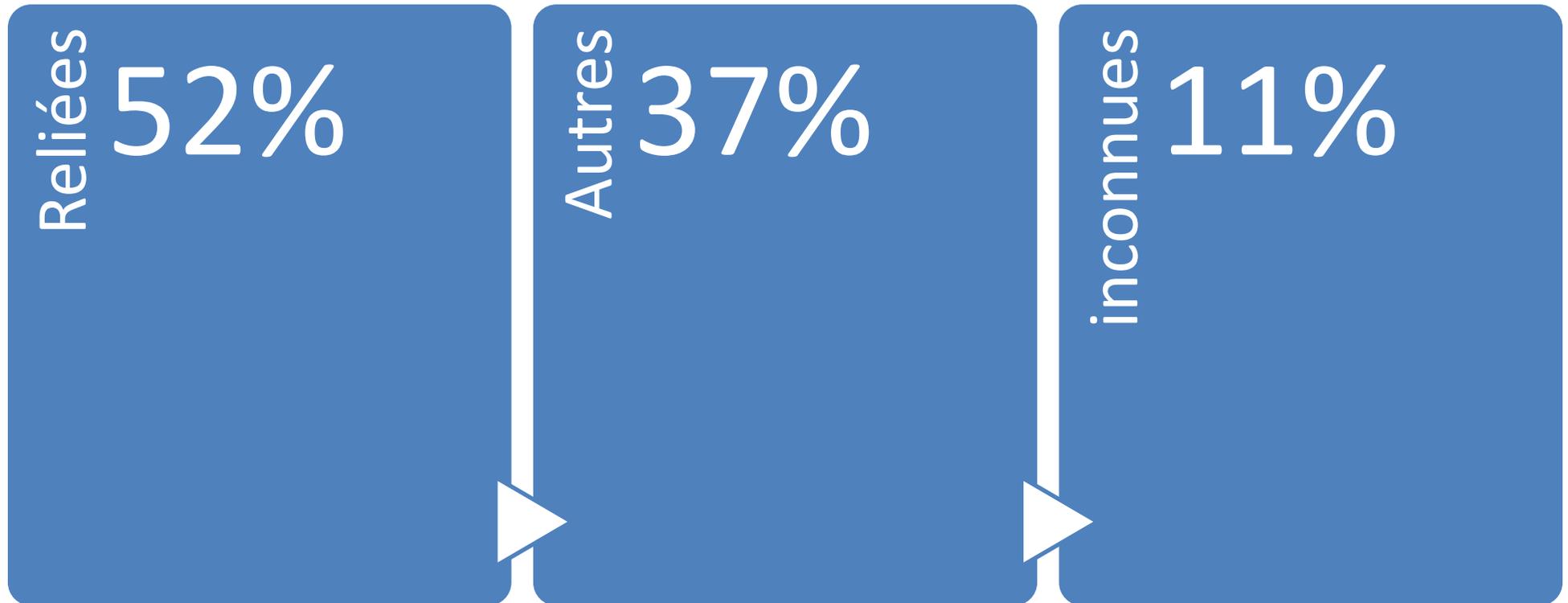
CGA et NSE

En 2015, la caractérisation d'une TNE et standardisée au sein des centres experts

- Age, sexe, PS, comorbidités
- TNE :
 1. Classification OMS anatomo pathologique 2010/2015
 2. Primitif
 3. Symptomatologie liées à la tumeur et/ou aux sécrétions
 4. Marqueur biologique de référence : CGA, 5HIAA... CT, Metanephrines, tests (insuline, gastrine, cortisol)
 5. Syndrome de prédisposition
 6. Stade TNM ENETS 2006-7/ UICC 2009
 - Volume tumoral par stade
 - Pente évolutive
 7. Scintigraphie de référence : SRS-PET, Dopa-PET, FDG-PET
- *Caractérisation moléculaire via les syndromes de prédispositions et les scintigraphies*

Causes de décès

analyse de 123 décès de TNE iléales



Traitement des formes localisées

- Surveillance si bon pronostic : ECLome sur GCA, TNE du pancréas (incidentalome < 2 cms non fonctionnel)
- Résection locale endoscopique ou chirurgicale si bon pronostic : Appendice, insulinome, phéochromocytome mais aussi TNE du rectum , de l'estomac, du pancréas si stade 1 G1
- Chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire dans tous les autres cas : objectif R0

Nous avons besoin de vous



Fichier GTE

Groupe d'études des Tumeurs Endocrines

☛ Recueil de dossiers de patients atteints de TNE traités dans les centres experts français au moment du diagnostic (< 3 premiers mois de leur prise en charge initiale)

A l'exception des:

- Corticosurrénales
- Adénomes parathyroïdiens
- Adénomes hypophysaires sporadiques
- Tumeurs bronchiques à petites cellules
- Cancers thyroïdiens, papillaires, vésiculaires, anaplasiques

Objectifs GTE > 2019:

- exhaustivité
- qualité

Chef de Projet : Galina Jepiral

Et Vous... êtes très important pour le GTE

IDENTIFICATION DU PATIENT

Patient

Nom (1^{ère} lettre)

B

Prénom (1^{ère} lettre)

F

Sexe

masculin

féminin

Date de naissance (jj/mm/aaaa)

Mettre 15 quand il n'y a pas de jour et mettre 06 quand on n'a pas le mois

29/06/1944

Centre de rattachement

Institut Gustave Roussy

1^{ère} date de présentation/consultation dans le centre de référence (jj/mm/aaaa)

24/11/2010

1^{ère} date de présentation en RCP (jj/mm/aaaa)

24/11/2010

Date de diagnostic initial (jj/mm/aaaa)

Si histologie non disponible, indiquer la date de la première imagerie révélant la pathologie

05/04/2011

Syndrome de prédisposition

(Sélectionnez un syndrome)

Syndrome fonctionnel

Ce patient présente des signes cliniques en rapport avec une sécrétion hormonale.

Oui

Non

(Sélectionnez un syndrome)

Si Autre, spécifiez :

IDENTIFICATION DU PATIENT

[#3](#) | [Site tumoral #4](#) | [Site tumoral #5](#)

Patient	
N° de dossier	<input type="text" value="201015337BP"/>
Nom (1 ^{ère} lettre)	<input type="text" value="B"/>
Prénom (1 ^{ère} lettre)	<input type="text" value="F"/>
Sexe	<input type="radio"/> masculin <input checked="" type="radio"/> féminin
Date de naissance (jj/mm/aaaa) <i>Mettre 15 quand il n'y a pas de jour et mettre 06 quand on n'a pas le mois</i>	<input type="text" value="29/06/1944"/>
Centre de rattachement	<input type="text" value="Institut Gustave Roussy"/>
1 ^{ère} date de présentation/consultation dans le centre de référence (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="24/11/2010"/>
1 ^{ère} date de présentation en RCP (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="24/11/2010"/>
Date de diagnostic initial (jj/mm/aaaa) <i>Si histologie non disponible, indiquer la date de la première imagerie révélant la pathologie</i>	<input type="text" value="05/04/2011"/>
Syndrome de prédisposition	<input type="text" value="(Sélectionnez un syndrome)"/>
Syndrome fonctionnel <i>Ce patient présente des signes cliniques en rapport avec une sécrétion hormonale.</i>	<input type="text" value="(Sélectionnez un syndrome)"/> <ul style="list-style-type: none">AutreBournevilleCARNEYComplexe mitochondrialNEM1NEM2NFIPeu probable (explor. en cours)Suspecté (explor. en cours)VHL
Anatomo-Pathologie	<input type="text"/>

IDENTIFICATION DU PATIENT

Patient	
N° de dossier	<input type="text" value="201015337BP"/>
Nom (1 ^{ère} lettre)	<input type="text" value="B"/>
Prénom (1 ^{ère} lettre)	<input type="text" value="F"/>
Sexe	<input type="radio"/> masculin <input checked="" type="radio"/> féminin
Date de naissance (jj/mm/aaaa) <small>Mettre 15 quand il n'y a pas de jour et mettre 06 quand on n'a pas le mois</small>	<input type="text" value="29/06/1944"/>
Centre de rattachement	<input type="text" value="Institut Gustave Roussy"/>
1 ^{ère} date de présentation/consultation dans le centre de référence (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="24/11/2010"/>
1 ^{ère} date de présentation en RCP (jj/mm/aaaa)	<input type="text" value="24/11/2010"/>
Date de diagnostic initial (jj/mm/aaaa) <small>Si histologie non disponible, indiquer la date de la première imagerie révélant la pathologie</small>	<input type="text" value="05/04/2011"/>
Syndrome de prédisposition	<input type="text" value="(Sélectionnez un syndrome)"/>
Syndrome fonctionnel <small>Ce patient présente des signes cliniques en rapport avec une sécrétion hormonale.</small>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
	<input type="text" value="(Sélectionnez un syndrome)"/>
	<input type="text" value="(Sélectionnez un syndrome)"/>
	<input type="text" value="Syndrome carcinoïde"/>
	<input type="text" value="Insulinome"/>
	<input type="text" value="Glucanome"/>
	<input type="text" value="VIPome"/>
	<input type="text" value="Gastrinome"/>
	<input type="text" value="Somatostatine"/>
	<input type="text" value="Tumeurs productrices ACTH"/>
	<input type="text" value="Tumeurs productrices GHRH"/>
	<input type="text" value="Tumeurs productrices PTHrp"/>
	<input type="text" value="Autre"/>
Anatomo-Pathologie	
Site tumoral primitif	<input type="text" value=""/>
Attention ! Ne pas utiliser sauf absence de dossiers anciens.	
Classification histologique (détails)	<input type="text" value="Carcinome endocrine bien différencié (Who 2000 Digestive)"/>

ANATOMO-PATHOLOGIE

Anatomo-Pathologie

Site tumoral primitif

Pancréas

Attention ! Ne pas utiliser sauf absence de reclassification pour les dossiers anciens.

Classification histologique ([détails](#))

Carcinome endocrine bien différencié (Who 2000 Digestive)

Si autre :

WHO 2000 classification (facultatif)

- Tumeur bien différenciée
- Tumeur bien différenciée de pronostic incertain
- Carcinome bien différencié
- Carcinome peu différencié
- Inconnu
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive

A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et prénoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic

Application MyTNM

Localisé

A n'utiliser que si stade ENETS ou UICC non disponible.

Stade: TNM ENETS

pT2N0M0

Stade: TNM UICC

Inclassable

- Oui
- Non

ANATOMO-PATHOLOGIE

Site tumoral primitif

Attention ! Ne pas utiliser sauf absence de reclassification pour les dossiers anciens.

Classification histologique ([détails](#))

Si autre :

WHO 2000 classification (facultatif)

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

WHO 2010 classification, si TNE digestive
A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

Stade au diagnostic **Application MyTNM**

A n'utiliser que si stade ENETS ou UICC non disponible.

Stade: TNM ENETS

Stade: TNM UICC

Inclassable Oui Non

- (Sélectionnez une classification)
- Adénome
- Adénome atypique
- Adénome atypique sporadique
- Adénome familial
- Adénome sporadique
- Carcinome
- Carcinome à petites cellules (Poorly differential - Lung who 2004)
- Carcinome endocrine bien différencié (Who 2000 Digestive)
- Carcinome endocrine peu différencié (Who 2000 Digestive)
- Carcinome familial
- Carcinome médullaire
- Carcinome mixte endo-exocrine
- Carcinome mixte médullo-XXX
- Carcinome neuroendocrine à grandes cellules (poorly differential - Lung Who 2004)
- Carcinome sporadique
- Ganglioneurone
- Neuroblastome et ganglioneuroblastome
- Paragangliome
- Paragangliome-Phéochromocytome
- TE bien différenciée bénigne (Who 2000 Digestive)
- TE bien différenciée de pronostique incertain
- Tumeur carcinoïde
- Tumeur carcinoïde atypique (Lung Who 2004)
- Tumeur carcinoïde typique (Lung Who 2004)
- Tumeur de Merkel**
- Lésions hyperplasiques et prénoplasique
- N'appartient pas à cette classification

ANATOMO-PATHOLOGIE

Anatomo-Pathologie

Site tumoral primitif

Attention ! Ne pas utiliser sauf absence de reclassement pour les dossiers anciens.

Classification histologique ([détails](#))

Si autre :

WHO 2000 classification (facultatif)

- Tumeur bien différenciée
- Tumeur bien différenciée de pronostic incertain
- Carcinome bien différencié
- Carcinome peu différencié
- Inconnu
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive
A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et prénoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic **Application MyTNM**

A n'utiliser que si stade ENETS ou UICC non disponible.

Stade: TNM ENETS

Stade: TNM UICC

Inclassable

- Oui
- Non

ANATOMO-PATHOLOGIE

Date de diagnostic des métastases à l'imagerie (jj/mm/aaaa)

si différente de la date de diagnostic (cas des métastases métachrones)

Site métastatique à distance si stade IV :

- Foie
- Poumon
- Os
- Péritoine
- Cerveau
- Peau
- Autres

Si Autre, spécifiez :

Relecture TENPATH [Voir lien avec application](#)

- Oui
- Non

Taille du primitif (en cm)

Primitif multiple

- Oui
- Non

Tumeur congelée

- Oui
- Non

PATHOLOGIE

Primitif

Matériel tumoral (Primitif)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

Chirurgie

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

5

KI 67 max

- 0 ≤ 2%
 3 - 5%
 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

0

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

Métastases

Matériel tumoral (Métastases)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

(Sélectionnez dans la liste)

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

KI 67 max

- 0 ≤ 2%
 3 - 5%
 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

PATHOLOGIE

Primitif

Matériel tumoral (Primitif)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

Chirurgie
(Sélectionnez dans la liste)
Chirurgie
Biopsie
Resection endoscopique
Cytologie

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

KI 67 max

- 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

0

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

Métastases

Matériel tumoral (Métastases)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

(Sélectionnez dans la liste)
(Sélectionnez dans la liste)
Chirurgie
Biopsie
Resection endoscopique
Cytologie

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

KI 67 max

- 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

BIOCHIMIE

Biochimie

Chromogranine A

Valeur absolue rapportée en X la limite supérieure de la normale (si 400 et normale <100, mettre 4)

Marqueur spécifique

(ex :5-HIAA, Gastrine ...)

Choisir le marqueur qui correspond au syndrome fonctionnel du patient. Si absent, choisir le marqueur spécifique le plus élevé.

Valeur absolue

Rapportée en X la limite supérieure de la normale (si 400 et normale <100, mettre 4)

ACTES THERAPEUTIQUES

Chirurgie du primitif	<input checked="" type="radio"/> Oui	<input type="text" value="05/04/2011"/>	Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Chirurgie des métastases	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Traitement locorégional du primitif (ex : radiofréquence, radiothérapie)	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Traitement locorégional des métastases (ex : chimioembolisation, radiofréquence)	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Analogue de la somatostatine	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Everolimus	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Sunitinib	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Bevacizumab	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Essais thérapeutiques	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Radiothérapie métabolique	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/>	Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non		
Autre	<input type="radio"/> Oui		
	<input type="radio"/> Non		

ACTES THERAPEUTIQUES

Chimiothérapie

- Oui
 Non

En cas de chimiothérapie, veuillez préciser :

Platine (Cis-Carbo) +/- Etoposide

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

Streptozocine +/- 5FU/Doxorubicine

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

Dacarbazine +/- 5FU ou temodal +/-
5FU/Capécitabine

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

Oxaliplatine +/- 5FU/Gemcitabine

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

5 FluoroUracil / Capécitabine

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

Autre

- Oui

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

- Non

AUTRES CANCERS (non TNE)

Autres Cancers (non TNE) - Localisation du primitif

Localisation du primitif

- Gastro-intestinale
- Bronche
- Sein
- Col de l'utérus
- Prostate
- Hématologique
- Colon
- Thyroïde
- Autres

Si autre spécifier

Diagnostic histologique

Date de diagnostic (dd/mm/yyyy)

SITE TUMORAL (autre TNE)

Site tumoral #2 (autre TNE)

Site tumoral primitif

(Sélectionnez un site tumoral) ▼

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive
A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et préneoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic

(Sélectionnez un stade) ▼

Taille du primitif (en cm)

Tumeur congelée

- oui
- non

Adresse anatomopathologiste (nom, ville)

SITE TUMORAL (autre TNE)

Site tumoral #2 (autre TNE)	
Site tumoral primitif	(Sélectionnez un site tumoral)
WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique	(Sélectionnez un site tumoral)
	(Autre)
	(Corticosurrénalome)
	(Inconnu)
	Adénohypophyse
	Appendice
	Col utérin
	Côlon
WHO 2010 classification, si TNE digestive <i>A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.</i>	Duodénum
	Estomac
	Foie
	Ganglions parasymphatiques (tête et cou)
	Ganglions sympathiques
	Jéjuno-iléon
	Larynx
	Médullosurrénale / Phéochromocytome
	Nasopharynx
	Oesophage
	Oreille moyenne et interne
	Ovaire
	Pancréas
	Parathyroïdes
	Peau
	Poumon/Bronche
	Rectum
	Rein
	Sein
	Sinus nasaux et paranasaux
	Sous ganglions sympathiques
	Tête et cou (autre)
Stade au diagnostic	
Taille du primitif (en cm)	
Tumeur congelée	
Adresse anatomopathologiste (nom, ville)	
Site tumoral #3 (autre TNE)	

SITE TUMORAL (autre TNE)

Site tumoral #2 (autre TNE)

Site tumoral primitif

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive
A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et préneoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic

Taille du primitif (en cm)

Tumeur congelée

Adresse anatomopathologiste (nom, ville)

- Envahissement ganglionnaire
- Localisé
- Localisé
- Locorégional
- Métastase à distance

SUIVI

Suivi

Date de dernière visite (jj/mm/aaaa)

19/09/2018

Dernier statut connu

- vivant sans maladie
- vivant avec maladie
- décédé

Date du décès (jj/mm/aaaa)

Décès en rapport avec la pathologie

- oui
- non

Différence avec ancienne base

Génétique

Examen génétique oui non en cours

Laboratoire de génétique (ville)



Fichier GTE

Groupe d'études des Tumeurs Endocrines

☛ Recueil de dossiers de patients atteints de TNE traités dans les centres experts français au moment du diagnostic (< 3 premiers mois de leur prise en charge initiale)

A l'exception des:

- Corticosurrénales
- Adénomes parathyroïdiens
- Adénomes hypophysaires sporadiques
- Tumeurs bronchiques à petites cellules
- Cancers thyroïdiens, papillaires, vésiculaires, anaplasiques

IDENTIFICATION DU PATIENT

Patient

Nom (1^{ère} lettre)

B

Prénom (1^{ère} lettre)

F

Sexe

masculin

féminin

Date de naissance (jj/mm/aaaa)

Mettre 15 quand il n'y a pas de jour et mettre 06 quand on n'a pas le mois

29/06/1944

Centre de rattachement

Institut Gustave Roussy

1^{ère} date de présentation/consultation dans le centre de référence (jj/mm/aaaa)

24/11/2010

1^{ère} date de présentation en RCP (jj/mm/aaaa)

24/11/2010

Date de diagnostic initial (jj/mm/aaaa)

Si histologie non disponible, indiquer la date de la première imagerie révélant la pathologie

05/04/2011

Syndrome de prédisposition

(Sélectionnez un syndrome)

Syndrome fonctionnel

Ce patient présente des signes cliniques en rapport avec une sécrétion hormonale.

Oui

Non

(Sélectionnez un syndrome)

Si Autre, spécifiez :

ANATOMO-PATHOLOGIE

Anatomo-Pathologie

Site tumoral primitif

Pancréas

Attention ! Ne pas utiliser sauf absence de reclassification pour les dossiers anciens.

Classification histologique ([détails](#))

Carcinome endocrine bien différencié (Who 2000 Digestive)

Si autre :

WHO 2000 classification (facultatif)

- Tumeur bien différenciée
- Tumeur bien différenciée de pronostic incertain
- Carcinome bien différencié
- Carcinome peu différencié
- Inconnu
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive

A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et prénoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic

Application MyTNM

Localisé

A n'utiliser que si stade ENETS ou UICC non disponible.

Stade: TNM ENETS

pT2N0M0

Stade: TNM UICC

Inclassable

- Oui
- Non

ANATOMO-PATHOLOGIE

Date de diagnostic des métastases à l'imagerie (jj/mm/aaaa)

si différente de la date de diagnostic (cas des métastases métachrones)

Site métastatique à distance si stade IV :

- Foie
- Poumon
- Os
- Péritoine
- Cerveau
- Peau
- Autres

Si Autre, spécifiez :

Relecture TENPATH [Voir lien avec application](#)

- Oui
- Non

Taille du primitif (en cm)

Primitif multiple

- Oui
- Non

Tumeur congelée

- Oui
- Non

PATHOLOGIE

Primitif

Matériel tumoral (Primitif)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

Chirurgie

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

5

KI 67 max

- 0 ≤ 2%
 3 - 5%
 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

0

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

Métastases

Matériel tumoral (Métastases)

- Oui
 Non

Si oui, spécifiez :

(Sélectionnez dans la liste)

KI 67 max (%) : Valeur absolue sur 500-2000 cellules

KI 67 max

- 0 ≤ 2%
 3 - 5%
 6 - 10%
 11 - 20%
 21 - 50%
 51 - 100%
 Non applicable

Index mitotique : valeur absolue (par 10 Grands Champs)

Index mitotique max

- 0 < 2
 2 - 5
 6 - 10
 11 - 20
 21 - 50
 51 - 100
 Non applicable

BIOCHIMIE

Biochimie

Chromogranine A

Valeur absolue rapportée en X la limite supérieure de la normale (si 400 et normale <100, mettre 4)

Marqueur spécifique

(ex :5-HIAA, Gastrine ...)

Choisir le marqueur qui correspond au syndrome fonctionnel du patient. Si absent, choisir le marqueur spécifique le plus élevé.

Valeur absolue

Rapportée en X la limite supérieure de la normale (si 400 et normale <100, mettre 4)

ACTES THERAPEUTIQUES

Chirurgie du primitif	<input checked="" type="radio"/> Oui	<input type="text" value="05/04/2011"/> Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Chirurgie des métastases	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Traitement locorégional du primitif (ex : radiofréquence, radiothérapie)	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Traitement locorégional des métastases (ex : chimioembolisation, radiofréquence)	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date du geste (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Analogue de la somatostatine	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Everolimus	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Sunitinib	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Bevacizumab	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Essais thérapeutiques	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Radiothérapie métabolique	<input type="radio"/> Oui	<input type="text"/> Première date de prescription (dd/mm/yyyy)
	<input type="radio"/> Non	
Autre	<input type="radio"/> Oui	
	<input type="radio"/> Non	

ACTES THERAPEUTIQUES

Chimiothérapie

- Oui
 Non

En cas de chimiothérapie, veuillez préciser :

Platine (Cis-Carbo) +/- Etoposide

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

Streptozocine +/- 5FU/Doxorubicine

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

Dacarbazine +/- 5FU ou temodal +/- 5FU/Capécitabine

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

Oxaliplatine +/- 5FU/Gemcitabine

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

5 FluoroUracil / Capécitabine

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

Autre

- Oui
 Non

Première date de prescription (dd/mm/yyyy)

AUTRES CANCERS (non TNE)

Autres Cancers (non TNE) - Localisation du primitif

Localisation du primitif

- Gastro-intestinale
- Bronche
- Sein
- Col de l'utérus
- Prostate
- Hématologique
- Colon
- Thyroïde
- Autres

Si autre spécifier

Diagnostic histologique

Date de diagnostic (dd/mm/yyyy)

SITE TUMORAL (autre TNE)

Site tumoral #2 (autre TNE)

Site tumoral primitif

(Sélectionnez un site tumoral) ▼

WHO 2015 classification, si TNE bronchique ou thymique

- Tumeur bien différenciée , carcinoïde typique
- Tumeur bien différenciée, carcinoïde atypique
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules
- N'appartient pas à cette classification

WHO 2010 classification, si TNE digestive
A utiliser également si primitif inconnu, non thymique, non bronchique et non digestif.

- tumeur bien différenciée NET G1
- tumeur bien différenciée NET G2
- tumeur bien différenciée NET G3
- NEC G3 peu différencié à grandes cellules
- NEC G3 peu différencié à petites cellules
- NEC G3 peu différencié non évaluable
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et prénoplasique
- N'appartient pas à cette classification

Stade au diagnostic

(Sélectionnez un stade) ▼

Taille du primitif (en cm)

Tumeur congelée

- oui
- non

Adresse anatomopathologiste (nom, ville)

SUIVI

Suivi

Date de dernière visite (jj/mm/aaaa)

19/09/2018

Dernier statut connu

- vivant sans maladie
- vivant avec maladie
- décédé

Date du décès (jj/mm/aaaa)

Décès en rapport avec la pathologie

- oui
- non

Différence avec ancienne base

Génétique

Examen génétique oui
 non
 en cours

Laboratoire de génétique (ville)

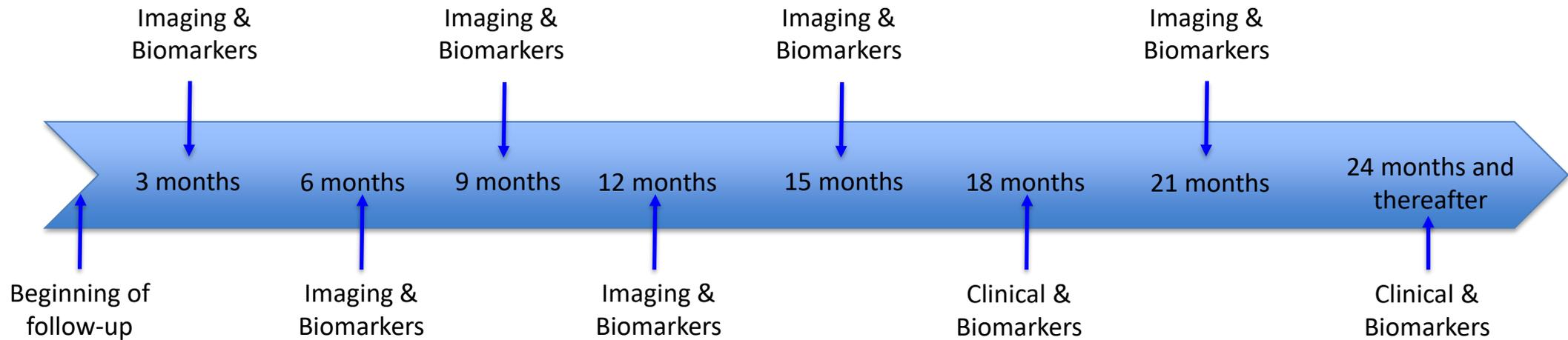
A screenshot of a form with a red X over it. The form has a title 'Génétique' and two fields. The first field is 'Examen génétique' with three radio buttons: 'oui' (checked), 'non', and 'en cours'. The second field is 'Laboratoire de génétique (ville)' with a text input containing 'Hôpital Beaujon Clichy'.

TNE classification moléculaire : mutations récurrentes exclusives

deux grands types de TNEs et une interprétation difficile

Primitif	Germinal	Gene	Fréquence
PPGL	40%	<i>SDHx, NF1, VHL, RET, MET, ATRX, HRAS..</i>	60-70%
CMT	25%	<i>RET (fusion), HRAS, KRAS > MET, (ALK-fusion)</i>	50-90%
Pancréas	5%(25%)	<i>DAXX, ATRX, MEN1 > PTEN, TSC2</i>	80%
Insulinome	5%	<i>NEM1, YY1</i>	5-34%
Bronche	<5%	<i>NEM1</i>	5-10%
Iléon	<1%	<i>CDKN1B</i>	8%

Proposed timeline schedule for the follow-up of patients with advanced G1/G2 GEP and lung NETs regarding tumor progression rate. Initial follow-up every 3 months with imaging and biomarkers is suggested to define progression rate. If stable disease has been confirmed after 15 months, imaging control could be performed every 6 months and clinical and biomarkers evaluation every 3 months



Surveillance spécialisée +++

Symptômes

IRM > TDM (temps artériels) en routine :

plus précis

CGA role ?

Back up

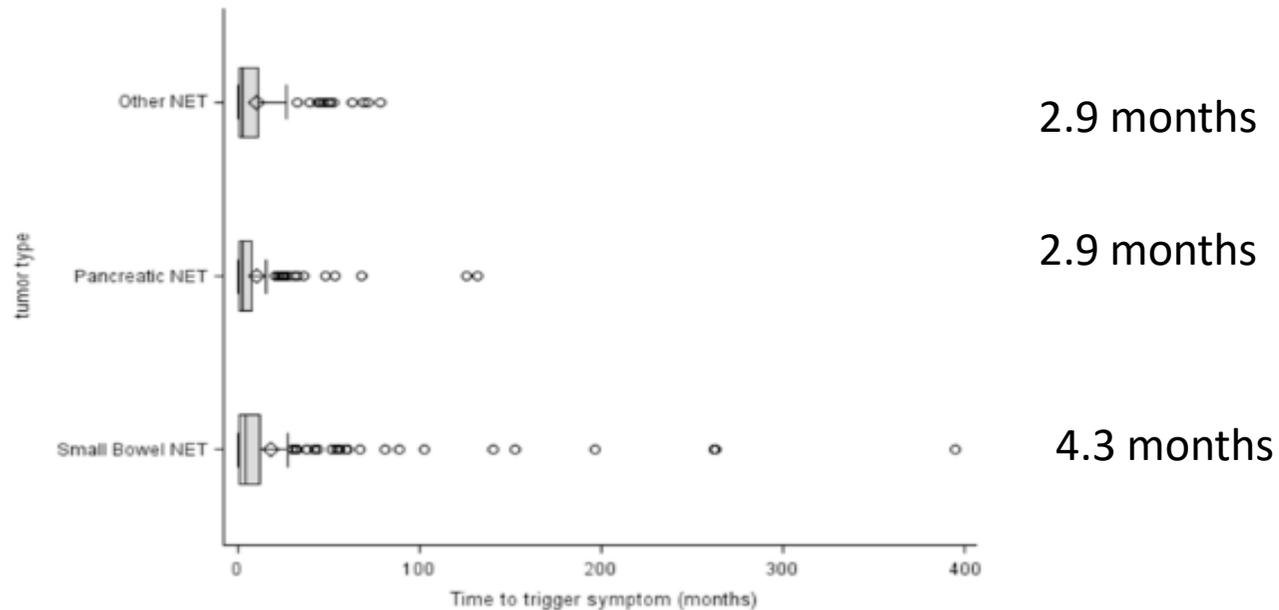
Circonstances de découverte des NENs : errance diagnostique ?

Incorrect diagnosis	Number	Mean delay of diagnosis (months)
Depression	12	205
Rosacea	1	200
Lactose intolerance	12	180
Food intolerance/allergy	13	168
Male menopause	1	158
Inflammatory bowel disease	3	108
Flushing	3	99
Psychiatric disorders	13	86
Menopause	8	66
Irritable bowel syndrome	52	64
Liver hemangiomas	2	39
Back injury	2	36
Endometriosis	1	36
Abdominal aortic aneurysm	1	23
Peptic ulcer disease	4	22
Gastroesophageal reflux disease	2	22
Acute pancreatitis	1	18
Celiac sprue	1	18
Abdominal pain, NOS	5	17
Diverticulitis	1	13
Gastrointestinal hemorrhage	5	11
Acute cholecystitis/cholelithiasis	1	11
Ischemic colitis	1	7
Acute appendicitis	1	6
Pleurisy	1	6

NOS = not otherwise specified.

Errance diagnostique ?

24 % of patients with time to first symptom till diagnosis >1 year



Modalités diagnostiques : iléon surtout , non spécifiques

Symptom	N*
Abdominal pain	61
Intestinal obstruction	43
Diarrhoea	32
Weight loss	29
Incidental	23
Gastrointestinal haemorrhage	17
Flush	16
Bronchial constriction	2
Right-sided heart failure	0

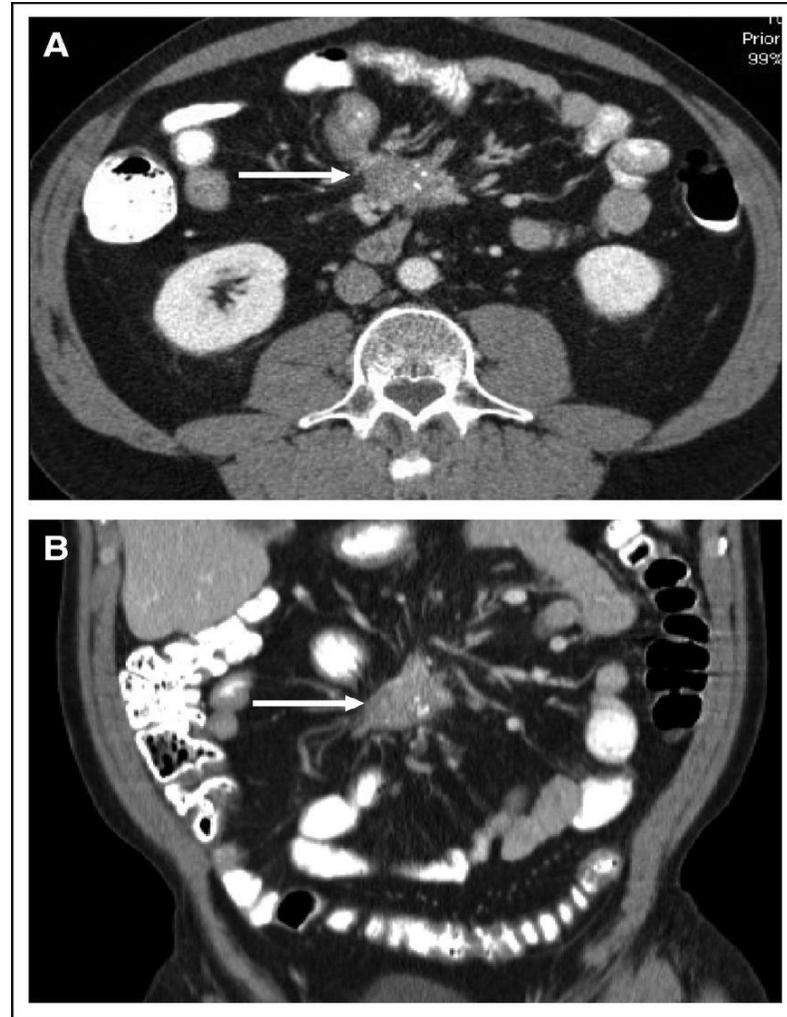
*More than one symptom is possible for each patient

1960 to 2005, 145 ileum NETs, 19% localised at diagnosis

TNE iléale : l'image anatomique typique

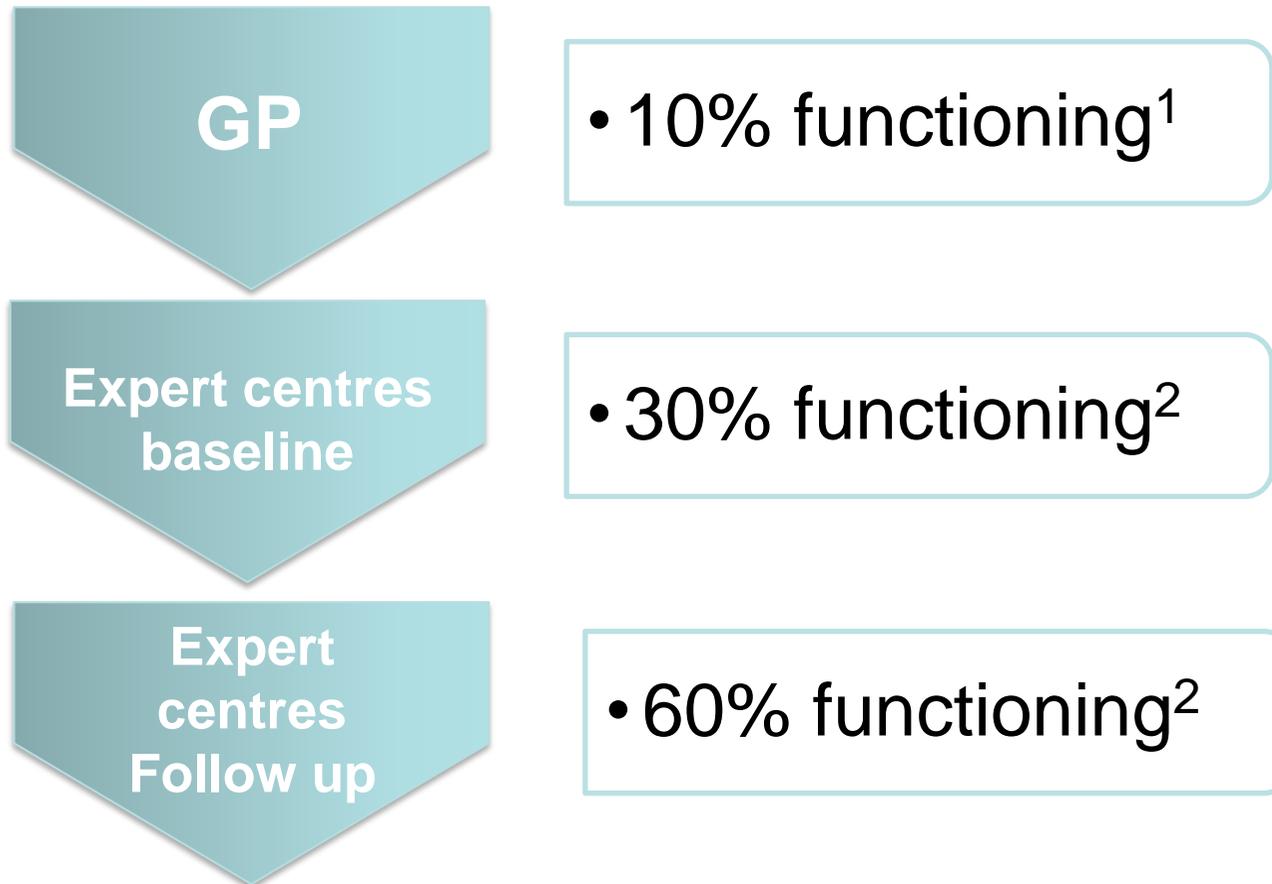
Un abdomen douloureux et un Sd carcinoïde

Age median 69 ans
49% femme
Présentation iléale
Syndrome carcinoïde 60%
Cœur carcinoïde 7%
Douleur 41%
Incidentalome 17%
G1-2 faible 83%
Stade IV : 68%
Foie, méésentère, péritoine



(A) Axial and (B) coronal computed tomography scan images of an unresectable mesenteric metastasis (arrows) with surrounding desmoplasia.

Circonstances de découverte des TNE iléales fréquence du syndrome carcinoïde

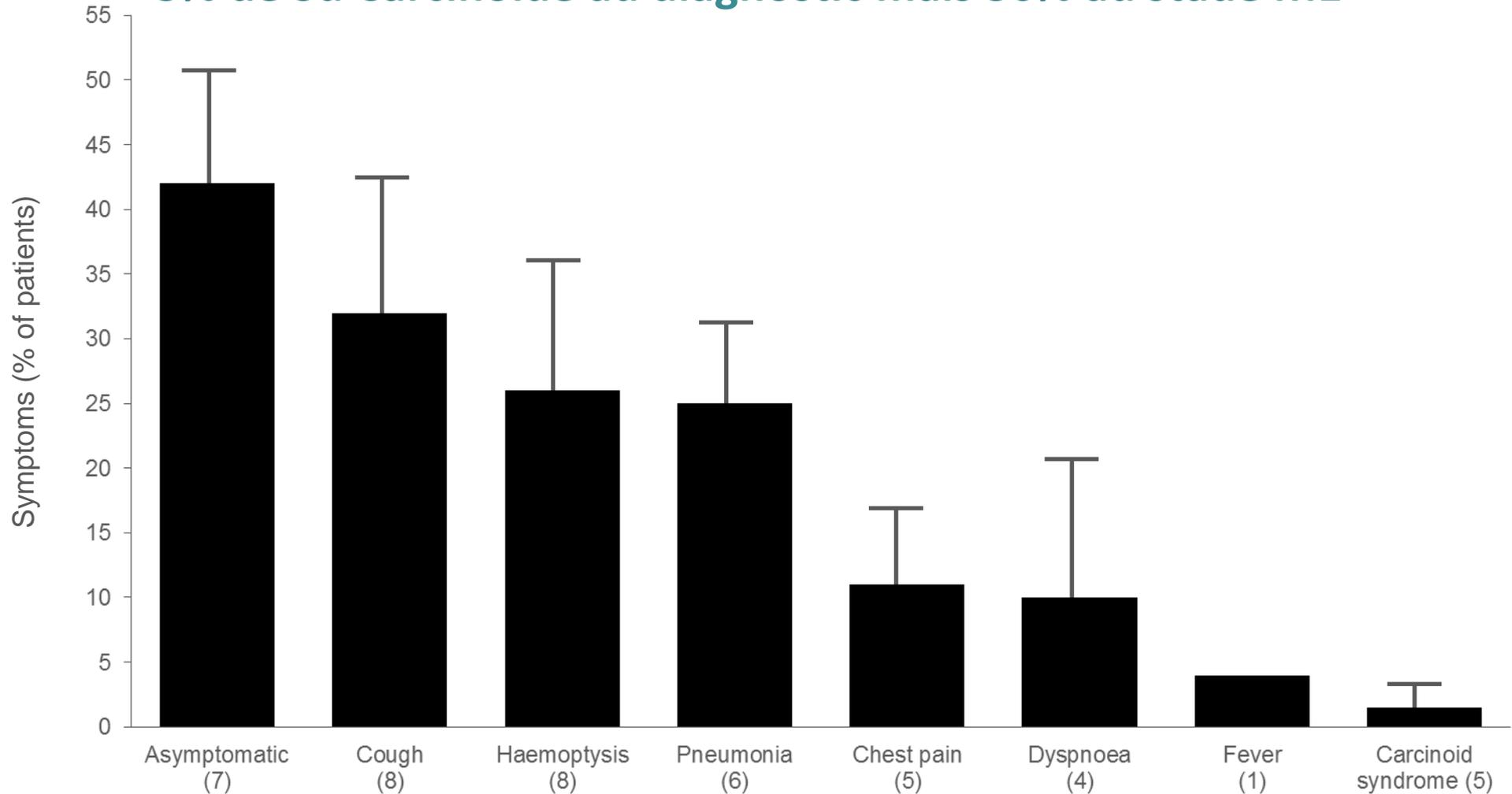


Region-registry+expert centre: 1960 to 2005, 145 ileum NETs¹

Expert centres: 691 ileum NETs²

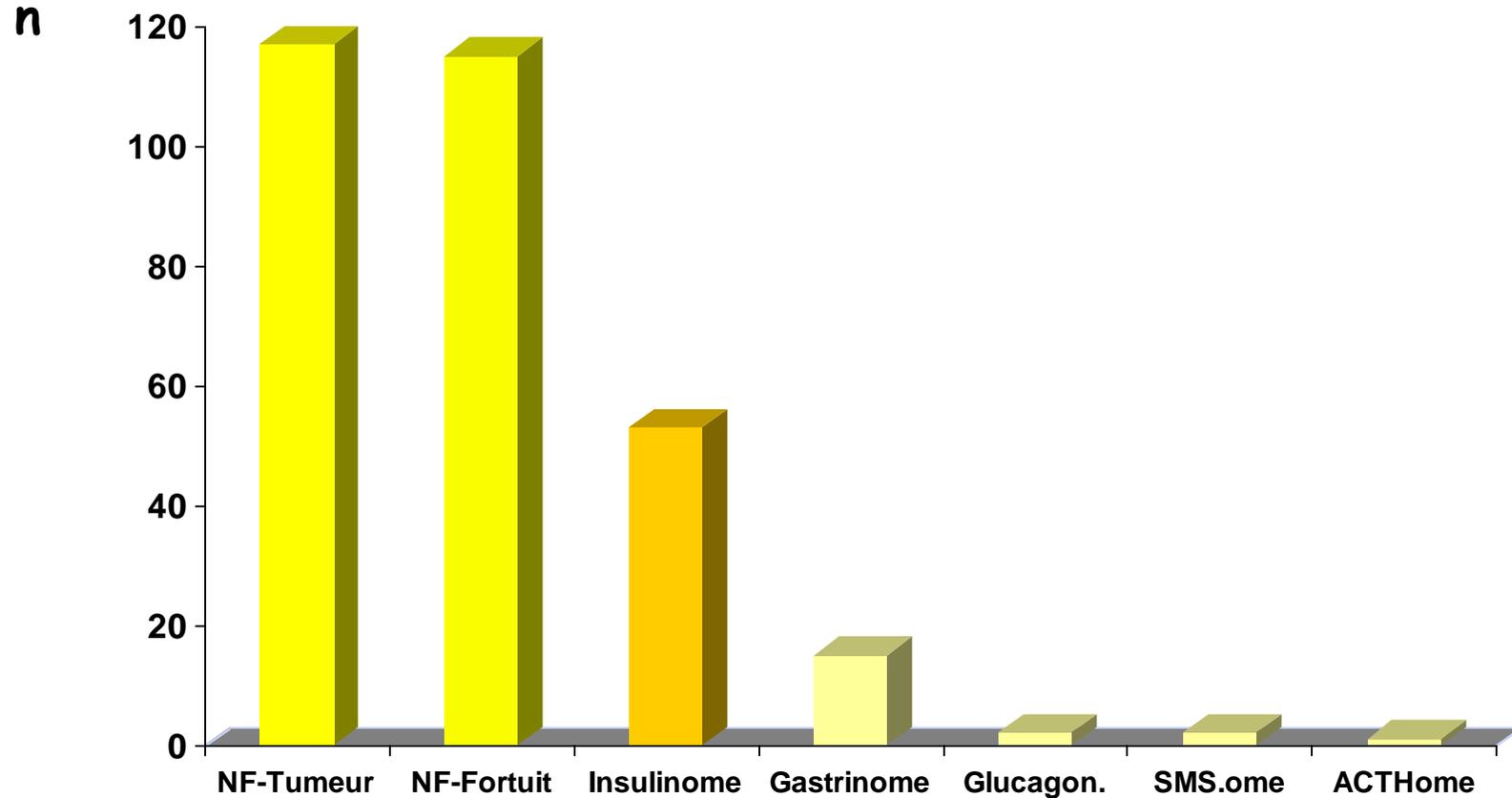
Circonstances de découverte : TNE broncho-pulmonaire surtout , non spécifiques

5% de Sd Carcinoïde au diagnostic mais 30% au stade M1



Circonstances de découverte

TNE du pancréas : 2/3 de TNE non fonctionnelles



Exemple du pancréas sporadique (297 cas sur 45 mois):

série prospective de Zerbi A et al Am J Gas 2010

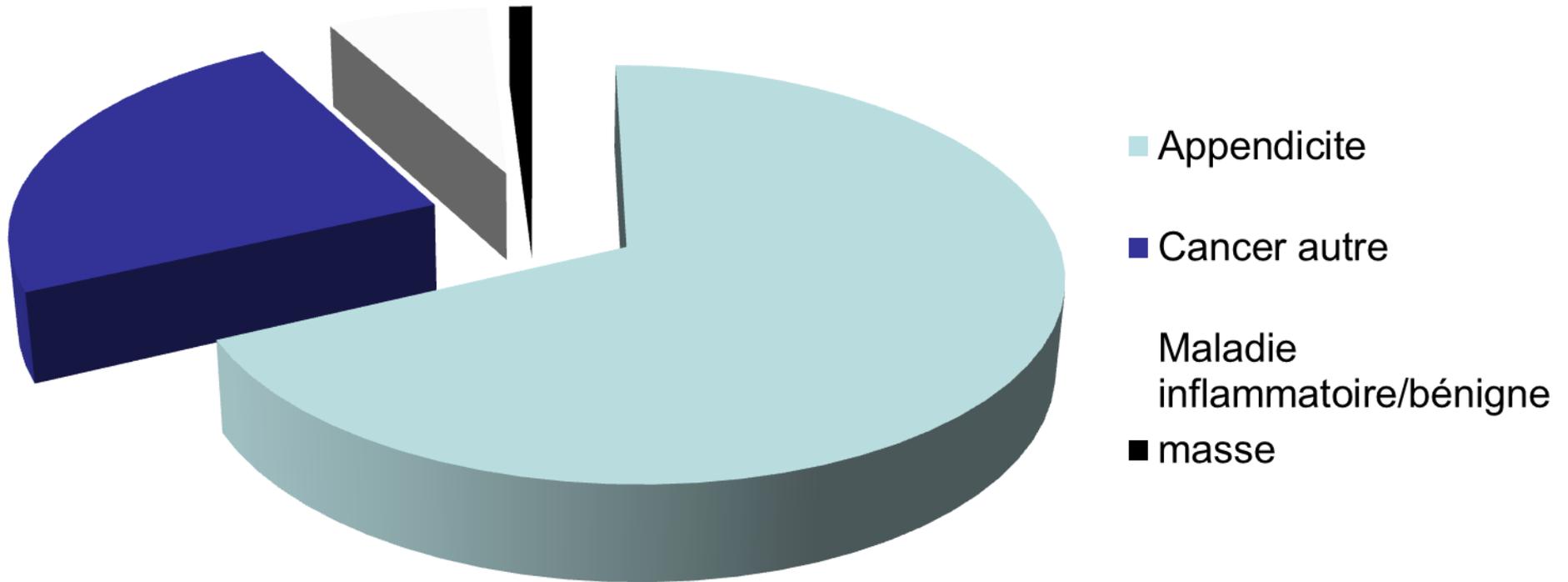
Circonstances de découverte

TNE du pancréas : 2/3 de TNE non fonctionnelles

Caractéristiques	
Age moyen	53 ans
Femme	53%
Sd fonctionnel	30.9% (insulinome 67%, gastrinome 11%..)
Sd génétique	5.4% (NEM1>VHL...)
OMS G1/G2	52%/41%
N1/M1	47%/27%
R0	75%
Tete-corps -queue	39%/23%/36%

Rindi G et al JNCI 2012 : étude multicentrique de 1072 patients opérés

TNE de l'appendice : circonstances de découverte : fortuite



Kleiman DA et al Dis Colon Rectum 2015 :

79 TNE appendiculaire, recrutement d'un service de chirurgie , 8 N1 ou M1 (2 pts)

TNE de l'appendice : série rétrospective multicentrique

Taille de la tumeur en mm : médiane [min-max], disponible pour 391 patients 9.0 [0.5-65.0]

Taille de la tumeur, n (%) :

< 1 cm	244 (62%)
1-2 cm	117 (30%)
> 2 cm	35 (8%)

Localisation de la tumeur sur l'appendice, n (%) :

Base	28 (9%)
Corps	72 (24%)
Pointe	205 (67%)

Grade de la tumeur, n (%) :

Grade 1	340 (91%)
Grade 2	33 (9%)
Grade 3	1 (0%)

Envahissement du méso-appendice, n (%) :

Non	255 (70%)
< 3 mm	94 (26%)
≥ 3 mm	17 (5%)

Invasion lympho-vasculaire, n (%) :

Non	174 (85%)
Oui	30 (15%)

Invasion péri-nerveuse, n (%) :

Non	89 (76%)
Oui	28 (24%)

Marges de résection, n (%) :

R0	345 (92%)
R1	32 (8%)

TNE du Rectum :

photographie des endoscopistes en réseau coréen

n=407	
<i>Characteristics at endoscopic evaluation</i>	
Central depression (%)	19 (4.7)
Surface ulcer (%)	4 (1.0)
<i>Resection status at endoscopic evaluation (%)</i>	
Complete resection	373 (91.6)
Indeterminate	14 (3.4)
Incomplete resection	20 (4.9)
<i>Characteristics at histopathologic evaluation</i>	
Pathologic tumor size, mm (range) ^a	5.7±3.1 (1.0–22.0)
<i>Group according to tumor size (%)</i>	
<10	346 (85.0)
10–19	59 (14.5)
≥20	2 (0.5)
<i>Resection margin (%)</i>	
Negative	259 (63.6)
Indeterminate	72 (17.7)
Positive	76 (18.7)
<i>Tumor depth (%)</i>	
Limited to mucosa	22 (5.4)
Submucosa	222 (54.5)
Muscularis propria or deeper	1 (0.2)
Indeterminate	162 (39.8)
<i>Lymphovascular invasion (%)</i>	
Negative	224 (55.0)
Indeterminate	176 (43.2)
Positive	7 (1.7)
Presence of synchronous rectal NETs (%)	4 (1.0)
Lymph node metastasis (%) ^b	0 (0)
Follow-up period, months (range) ^c	56.8±34.3 (24.0–227.7)

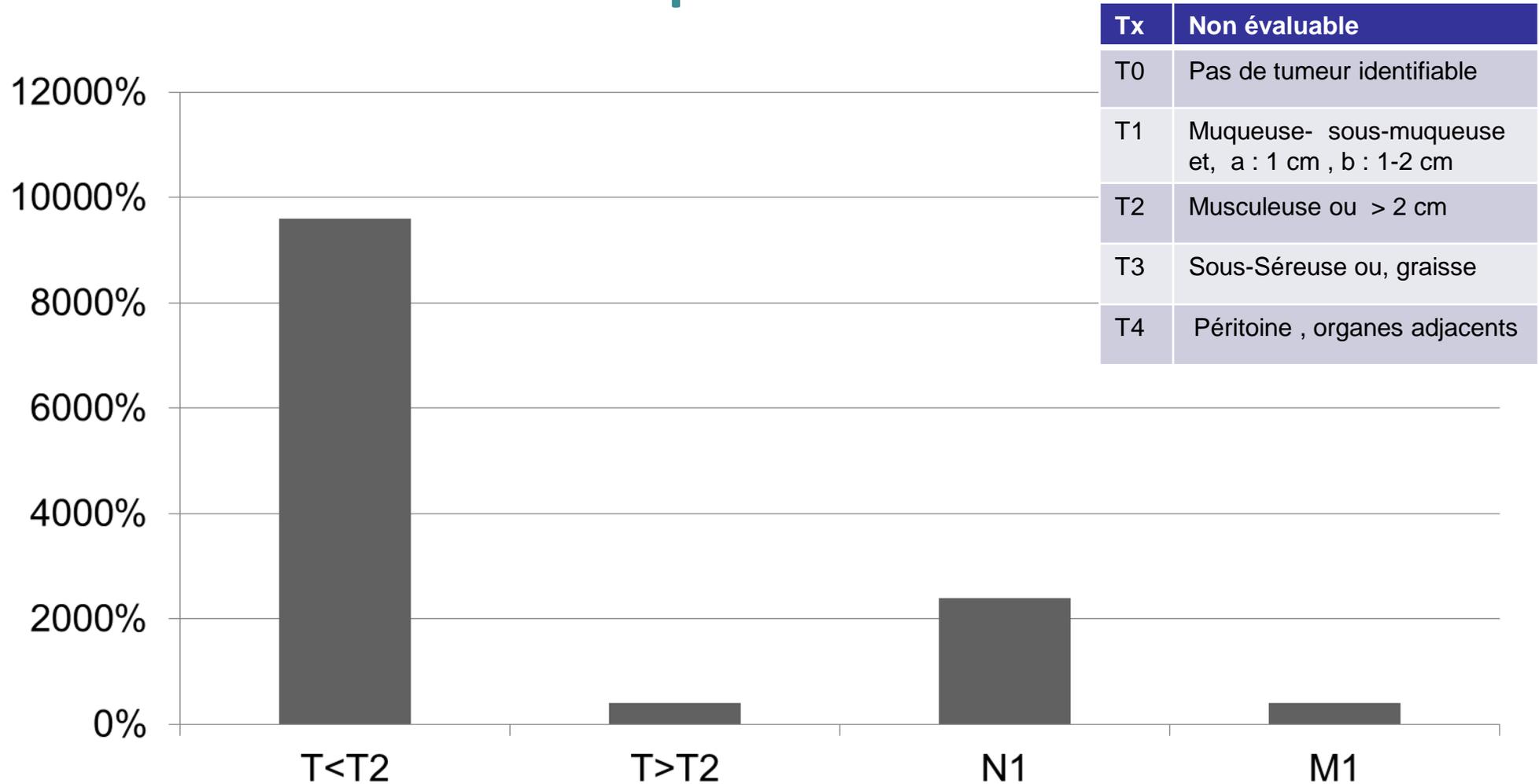
Tx	Non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Muqueuse- sous-muqueuse et, a : 1 cm , b : 1-2 cm
T2	Musculeuse ou > 2 cm
T3	Sous-Séreuse ou, graisse
T4	Péritoine , organes adjacents

Grade 2-Ki67 (80 pts) : 6%

Am coll gastroenterology
Moon et al; 2016

TNE du Rectum : photographie d'un centre spécialisé

TNM plus avancé



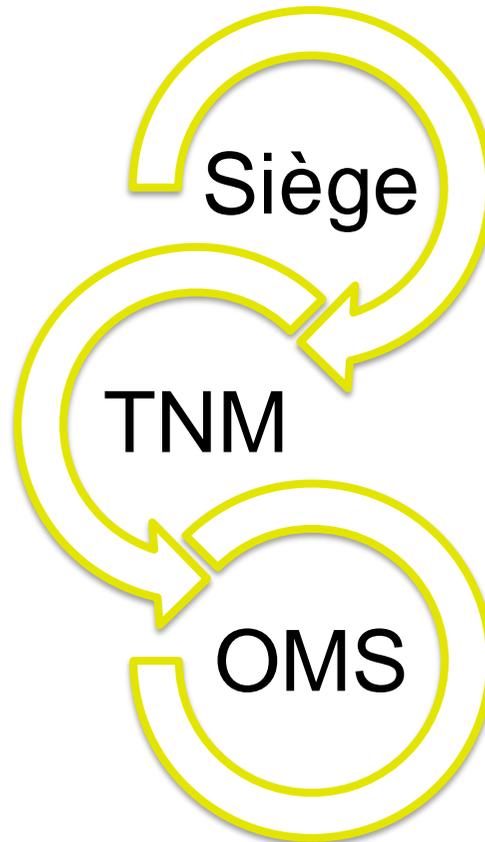
Kasuga A et al, 2012 : série monocentrique de 229 pts, stade au diagnostic

Carcinomes neuro-endocrines peu différenciés

- Présentation clinique type “CBPC”
- 5-50% d’erreurs de classification dans le sous-groupe “grande cellule” ou en cas de cytologie diagnostique
- CNE bronchiques, digestifs , autres ...
- Rares syndromes fonctionnels (Cushing et SIADH : 5% des CBPC)
- Imagerie scintigraphique : TEP FDG
- Pas de Sd de prédisposition
- Stade métastatique au diagnostic > 50%
- Médiane de survie à 10 mois au stade métastatique

Moertel CG et al. Cancer 1991, Mitry Br J Cancer 1999, Hainsworth JCO 2006, Veronesi Lung Ca 2006, Fagiano AJ Cancer 2007, Yao JCO 2008

Comprendre l'intrication



Epidemiologie des NENs

le stade au diagnostic dépend du siège et la différenciation/grade
exemple du stade localisé

Stade localisé	Appendix	Lung/thorax	Stomach	Rectum/colon	Small intestine	Pancreas
G1-2NET	97%	76/57%	55%	54%	31%	41%
G3-LCNEC	38%	22%	20%	14%	14%	23%
G3-SCNEC	0%	8%	4%	8%	0%	14%

Pour un siège donné (TNE bronchique), le stade au diagnostic dépend de la classification OMS*

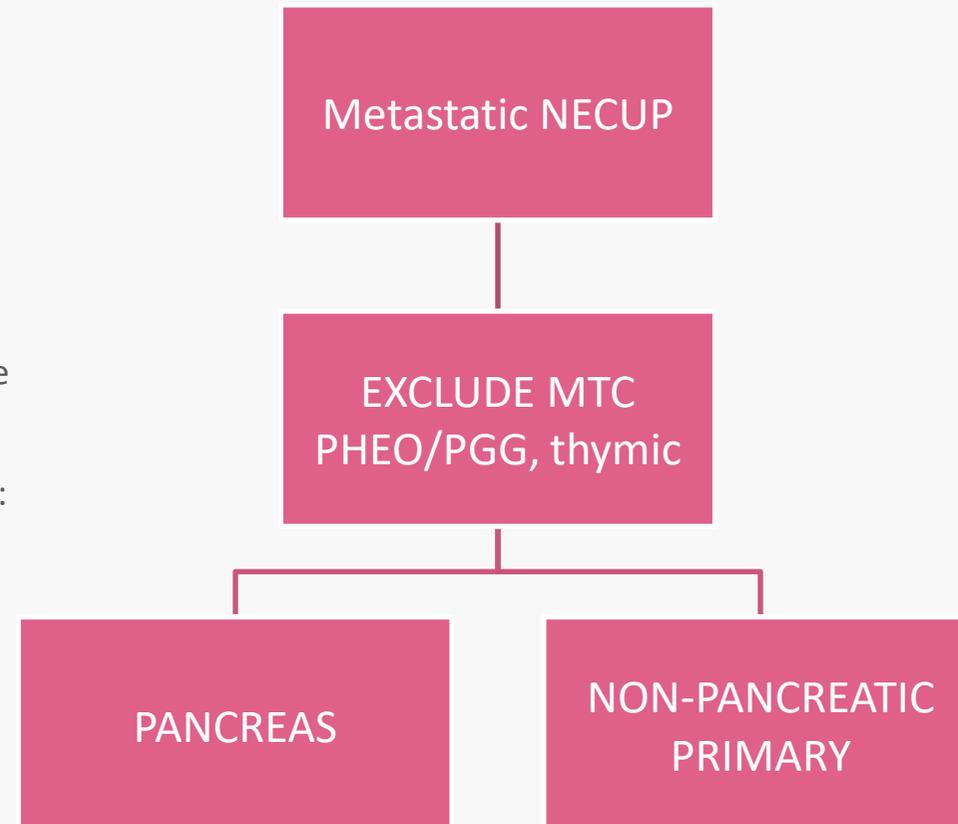
il n'existe pas de TNE bénigne mais des TNE de pronostic bénin

WHO classification	T	N	M
Typical carcinoid	72-96%	4-27%	<5%
Atypical carcinoid	13-72%	23-87%	<20%
Large cell poorly differentiated	<50%	<50%	>50%

Le primitif inconnu au stade métastatique

- Connu > 90% des cas lors du diagnostic
 - Pas d'indication à une recherche du primitif par le pathologiste
- Inconnu ou difficile <10% des cas
 - Présentation tumorale : Sd de prédisposition ou fonctionnel ou , paquet gg mésentérique avec mésentérite retractile ?
 - Rôle des marqueurs : la CT normale au stade métastatique élimine le CMT
 - Role de l'imagerie optimisée incluant un TDM thoracique : normale, élimine le primitif intrathoracique sauf
 - Piège du ganglion isolé : primitif inconnu ou paragangliome (NET), ou Merkel (NEC)
 - Rôle de l'anatomopathologie? Cytokeratine +
 - = Exclure le phéochromocytome/paragangliome
 - = pancréas ?

- 80-90% des primitifs inconnus sont dans le tube digestif (iléon, jejunum)



Identification du primitif : role de l'anatomopathologiste

- Des phénotypes caractéristiques
 - CMT: ACE+, calcitonine+, TTF1+
 - TNE laryngée: ACE+, calcitonine+, TTF1-
 - TNE bronchique: TTF1+ CDX2-
 - TNE gastroentéropancréatique: TTF1- CDX2+
 - Iléon : architecture insulaire, sérotonine +
 - Pancréas: hormones, PDX1+
 - phéo/paragangliome: CK-, cellules S100+ associées

TNE : précocité de l'extension ganglionnaire

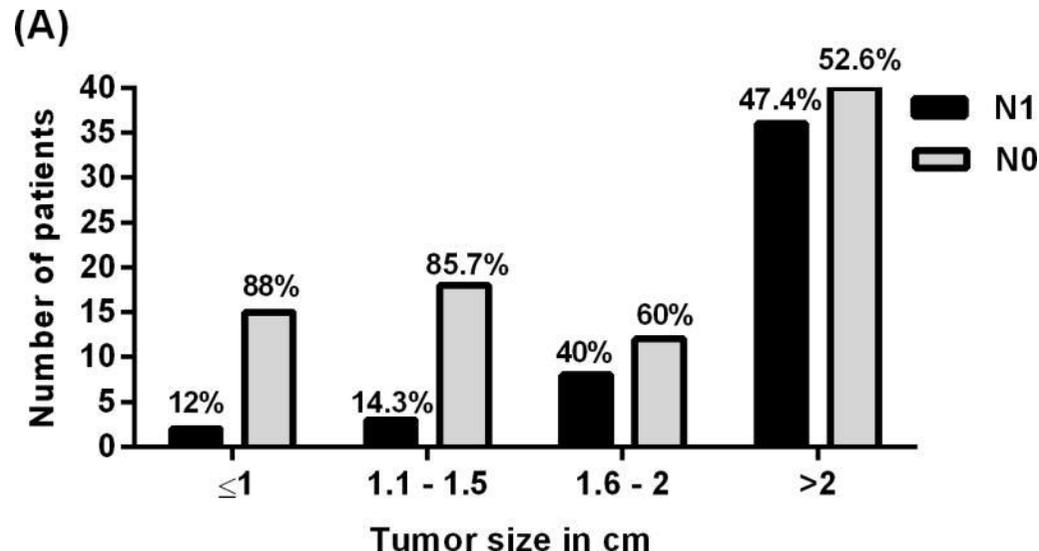
Taille < 11mm (n)	Rectum (595)	Estomac (190)	Duodénum (184)	Iléon (63)
%N1	10.6%	9.7%	9.8%	30.2%

Soga J et al. Cancer 2005

Taille < 10 mm	Pancréas – NEM1
% N1-M1	33%

Lowney JK et al. Surgery 1999 : 48 pts dont 50% NF

TNE du pancréas : précocité de l'extension ganglionnaire la notion de compromis bénéfice-risque



Hashim YM et al. Ann Surg 2014 : 138 pNETs, 98% de curage ganglionnaire
Le diamètre, la tête du pancréas, le ki67 et l'invasion veineuse prédisent le N1
Exclusion : 14% M1 synchrones et absence de suivi ; 1.5% décès sur DPC

MTC : pTNM

Stages	TNM	Specifications
I	T1N0M0	T1a 1cm or less T1b up to 2 cms
II	T2N0M0	No more than 4 cms (limited to the thyroid)
III	T3 or N1a	➤4 cms or, minimal invasion of soft tissue / muscle Level VI (central lymph node)
IV A	T4a or N1b	A = Invasion of soft tissue/larynx, trachea, oesophagus, laryngeal nerve or lateral N
IV B	T4b	B = Invasion of prevertebral fascia, carotid, mediastinum vessels
IV C	M1	C = Distant metastasis

Le TNM 8th AJCC

- TNE gastriques et duodénales (définitions T1 et T2)
 - T1: T1 tumeurs limitées à la muqueuse et/ou la sous-muqueuse et de diamètre ≤ 1 cm
- TNE de l'intestin grêle:
 - Introduction de deux stades d'envahissement ganglionnaire N1/N2
 - N1: < 12 gg envahis ou présence de masses mésentériques ≤ 2 cm
- TNE appendiculaires
 - Abandon des stades T1a et T1b
 - T3: invasion du mésoappendice
- TNE pancréatiques bien différenciées

ENETS 2006

UICC 2009

UICC 2017

	ENETS 2006	UICC 2009	UICC 2017
T1	limitée au pancréas, < 2 cm	limitée au pancréas, < 2 cm	limitée au pancréas, < 2 cm
T2	limitée au pancréas, 2-4 cm	limitée au pancréas, > 2 cm	limitée au pancréas, 2-4 cm
T3	limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire	extension péripancréatique, sans invasion des gros vaisseaux adjacents	limitée au pancréas, > 4 cm ou envahissement du duodénum ou de la voie biliaire
T4	invasion des organes adjacents ou des gros vaisseaux adjacents	invasion des gros vaisseaux adjacents	perforation du péritoine viscéral ou invasion des organes ou des structures adjacentes

Vipome

Diarrhée, marqueurs
endocrines

Gastrine, VIP/ calcitonine, 5-
HIAA; glycémie, TSH / SMS

- ❖ Ratio H/F : 0.9
- ❖ Sièges :
 - ❖ Pancréas (75%: queue,),
 - ❖ Extra-pancréas (25%: neuroblastome, ggneurome, paraggg...)
- ❖ Symptômes :
 - ❖ >90% diarrhée hydrique
 - ❖ Autres : flush, nausées-vomissements, perte de poids, hypochlorhydrie
- ❖ Biologie-génétique :
 - ❖ VIP augmentée, sécrétions associées
 - ❖ Standard : hypoK, hyperCa, DhEC
 - ❖ NEM1: 10% si pancréas
- ❖ Imagerie CT-IRM:
 - ❖ 99% des cas positive
 - ❖ >50% métastatique
 - ❖ Multiple<5%

Glucagonome

- Ratio H/F : 0.8
- Sièges :
 - ◆ Pancréas (97%: queue),
 - ◆ Extra-pancréas
- Symptômes :
 - ◆ Erythème nécrolytique migrateur, diabète,
 - ◆ Autres : perte de poids, glossite, stomatite, chéilite
- Biologie-génétique :
 - ◆ Glucagon augmentée, sécrétions associées
 - ◆ Standard : diabète, anémie, hypoaminoacidémie
 - ◆ NEM1: <5%
- Imagerie CT-IRM:
 - ◆ 99% des cas positive
 - ◆ >50% métastatique
 - ◆ Multiple<5%

Wermers RA Mayo Clin Proc 1996

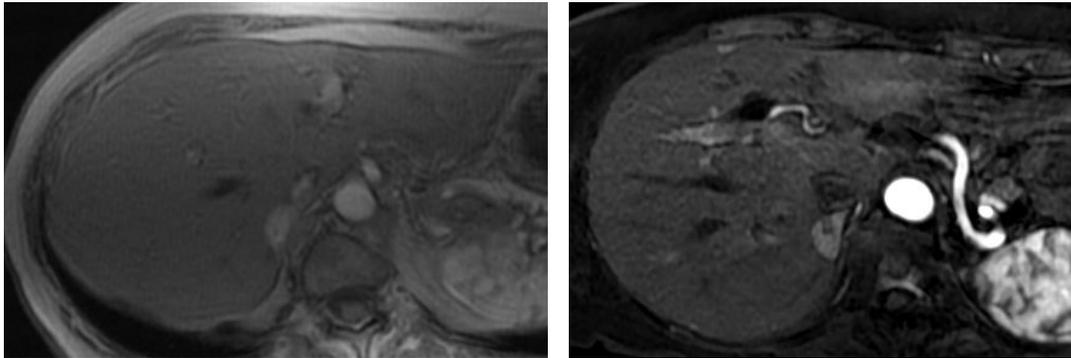
Soga J et al. J Hepato Surg 1998

Somatostatinome

- ❖ Ratio H/F : 1.3 duodénum, 0.8 pancréas
- ❖ Sièges :
 - ❖ Pancréas (46%: tête),
 - ❖ Extra-pancréas : duodénum (46%), puis....jejunum, poumon, CMT....
- ❖ Symptômes : très rares, incomplet
 - ❖ Triade : Diabète, diarrhée (60% si pancréas) ou stéatorrhée, lithiases
 - ❖ Autres :douleurs (40%), nausées, perte de poids, hypochlorhydrie, ictère (38% duodénum)
- ❖ Biologie-génétique :
 - ❖ SMS augmentée si pancréas, sécrétions associées (ou inhibées)
 - ❖ Standard :diabète, anémie
 - ❖ NEM1: 5% si pancréas,duodenum; NF1 : 10-40% si duodénum (NFct)
- ❖ Imagerie CT-IRM-EE:
 - ❖ 99% des cas positive
 - ❖ >50% métastatique
 - ❖ Multiple<5%

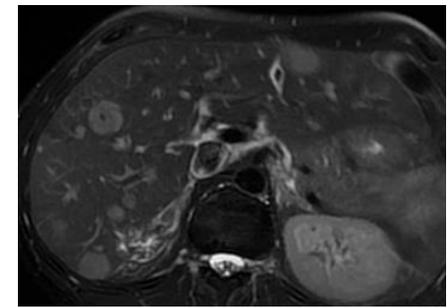
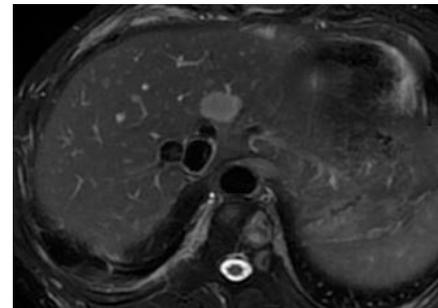
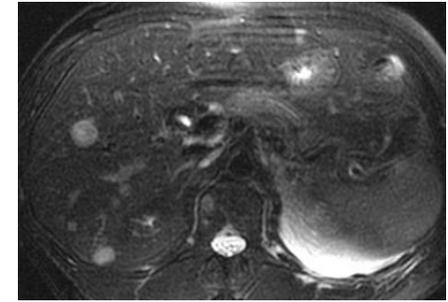
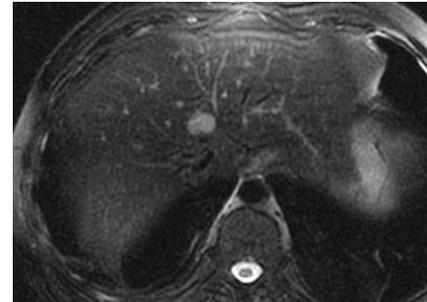
Vinik A et al. Seminar in Oncology 1987
Soga J et al. J Exp Clin Cancer Res 1999
Garbrecht et al. ERC 2008

TNE caractérisation : la pente évolutive comme marqueur pronostique



+ 10 % within 24 months

G1 Ki67 \leq 2%, low tumor burden



+ 65 % within 6 months

G2 Ki 67 3-20, low tumor burden