

Epidémiologie des TNEs :

Facteurs de risque ?

Formes familiales ?

Syndromes de prédisposition héréditaires ?

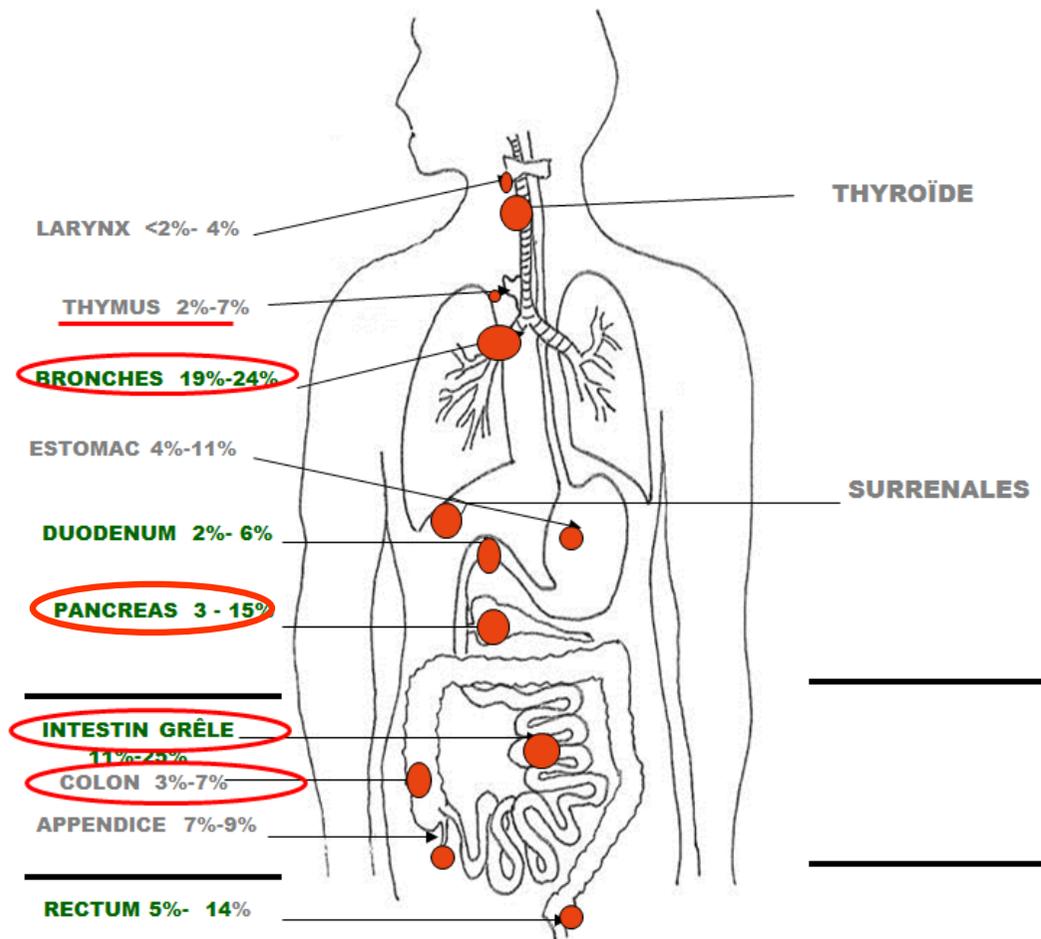


Catherine LOMBARD-BOHAS
Service d'Oncologie Médicale
Hop E Herriot – Hospices Civils de Lyon


votre santé, notre engagement

Tumeurs NeuroEndocrines

TUMEURS RARES: incidence < 6/100 000 nx cas / an



Développées à partir de cellules susceptibles de fabriquer des hormones

Prévalence :

Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens

Prévalence estimée



USA 1973-2004 : 103 312 cas - 2014 : 171 321
35 cas / 100 000 habitants



France 1976-1999 : 11 400 cas
19 cas pour 100 000 habitants

07/10/2019

***deuxième cancer digestif
après le cancer du colon !!!!***

Que sait-on vraiment ?

Pas de registre national de cancers
Pas de registre national TNE

Base de données différent de registre +++

Registre : exhaustivité des cas

En France : registres régionaux : cancer : Bourgogne

Etats Unis : SEER (Surveillance, Epidemiology and

End Results) - Problèmes : qualité et exhaustivité des

données

Distribution en Europe: Eurocare

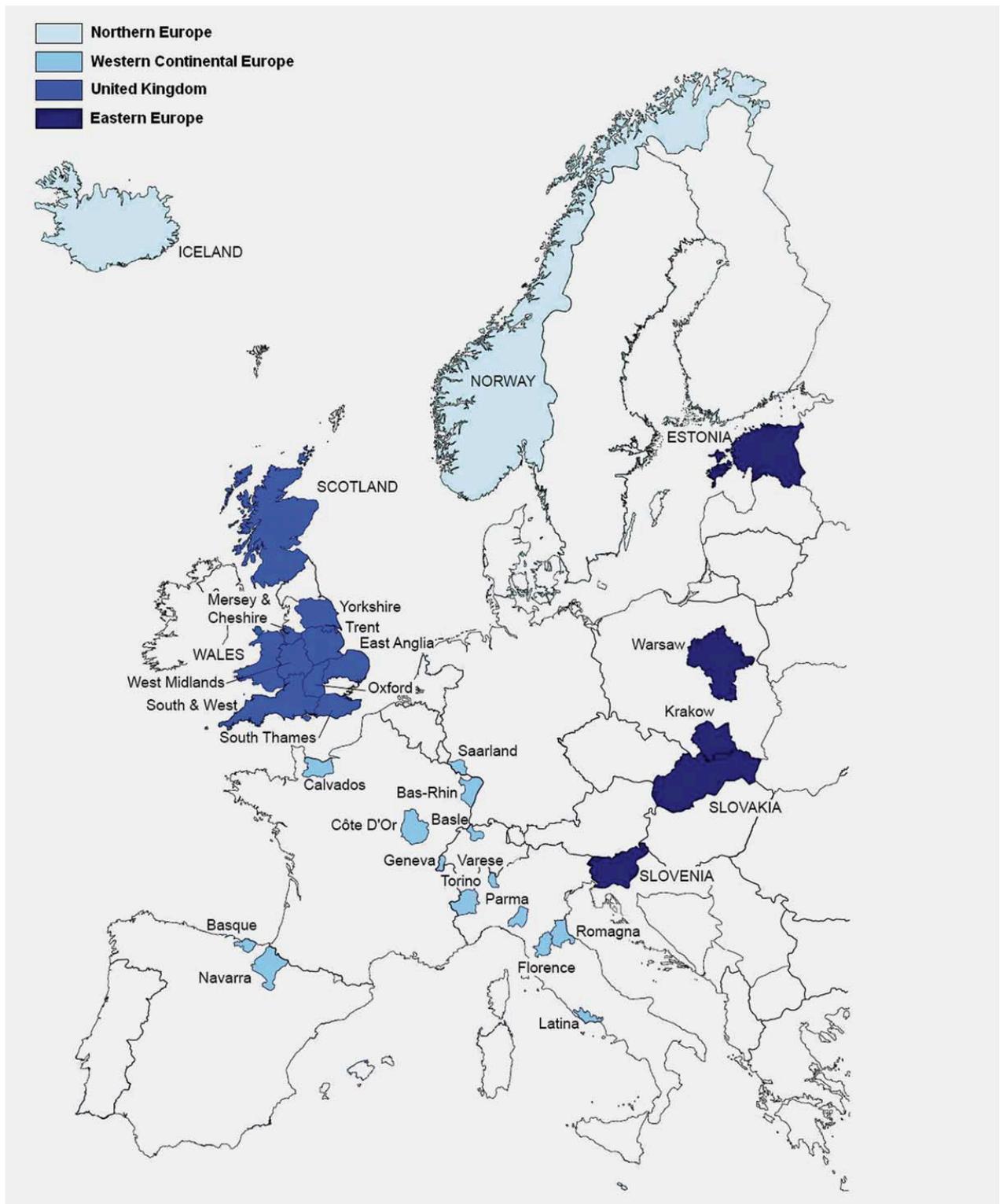
- 19 registres du cancer
- 12 pays européens
- Période: 1985 → 1994

07/10/2019

- 3,715 TNE malignes

5

Lepage et al. *Int J Cancer*. 2009



Que sait-on vraiment ?

L'incidence d'une TNE varie en fonction :

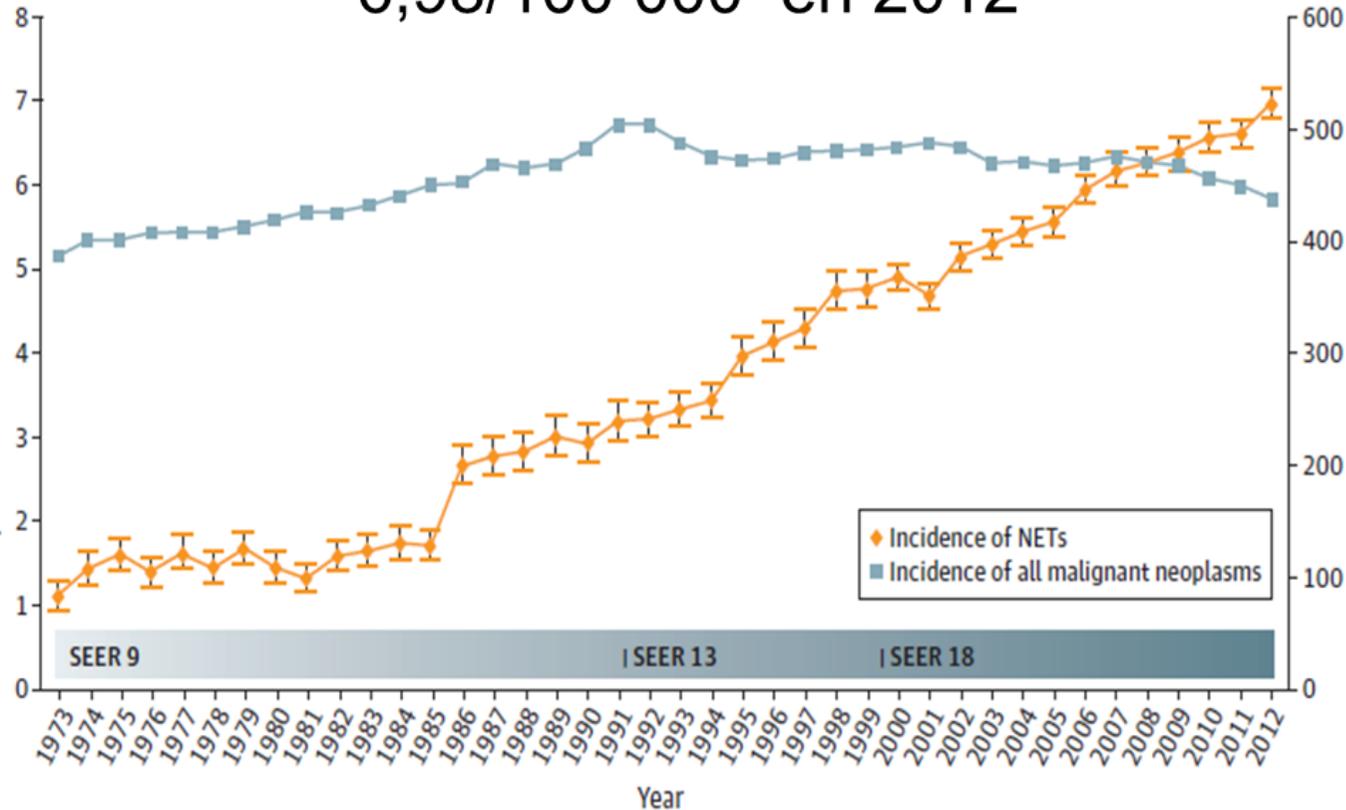
- De la période
- Du sexe
- Du site primitif
- Du pays

Augmentation de l'incidence

- 1,09/100 000 en 1973 à
- 6,98/100 000 en 2012

(X 6,4)

Taux pour 100 000 habitants pour les TNE



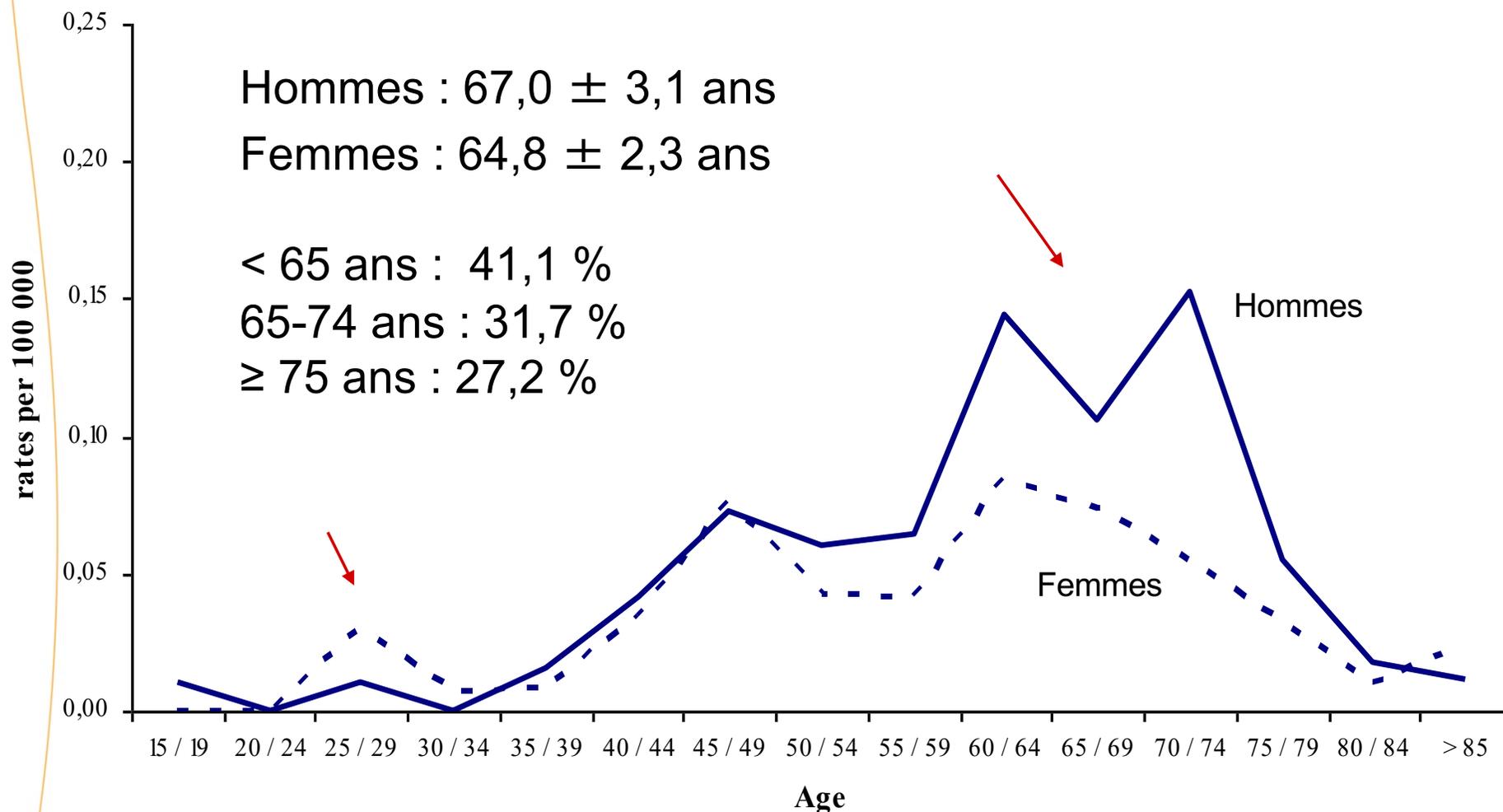
Taux pour 100 000 habitants pour les cancers

Age et incidence

- majeure dans **sous-groupe > 65 ans** : 25,3/100 000
- 50-64 ans : 14,3/100 000
- < 50 ans : 1,75/100 000

Taux d'incidence par âge et sexe

Côte d'Or - 1976-99 - 229 tumeurs endocrines digestives malignes



Taux d'incidence par âge et localisations

Registre national suédois - 1958-98 - 5184 tumeurs carcinoïdes

Age médian au dg

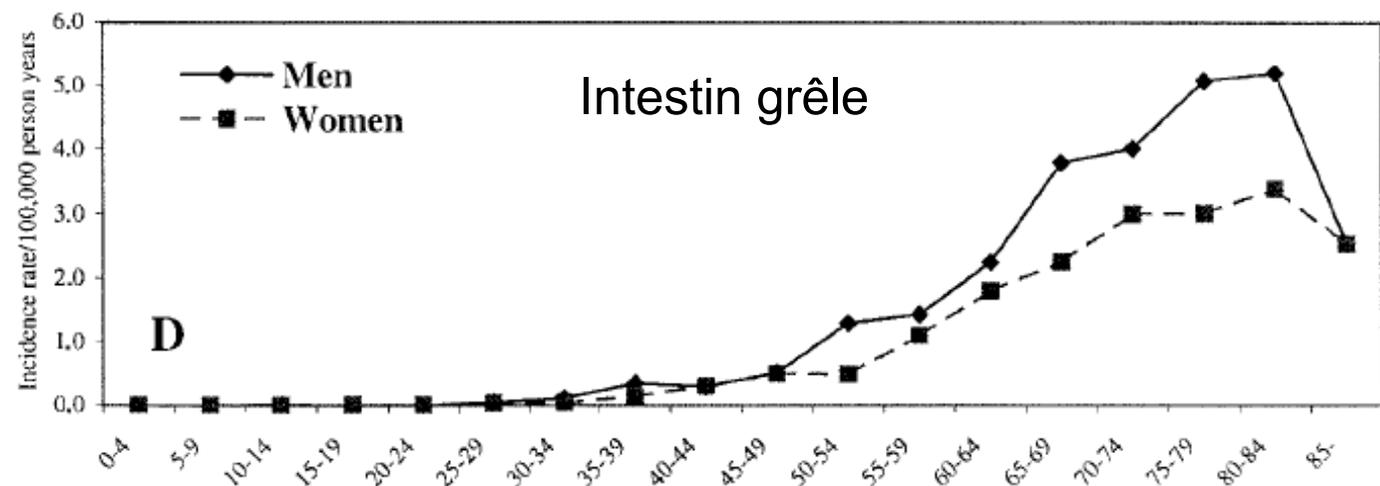
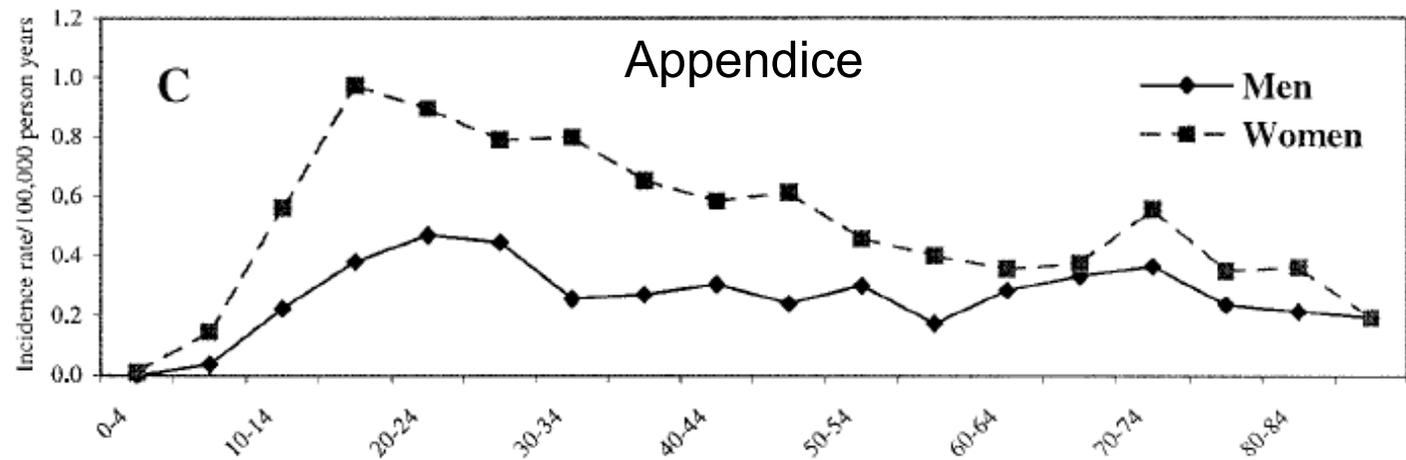
Hommes : 32 ans
 Femmes : 31 ans

Sex ratio F/H : 2,1

Age médian au dg

Hommes : 66 ans
 Femmes : 66 ans

Sex ratio F/H : 0,7



Sites primitifs et incidence : augmentation

SEER 2018 - 1,49/100 00 poumon

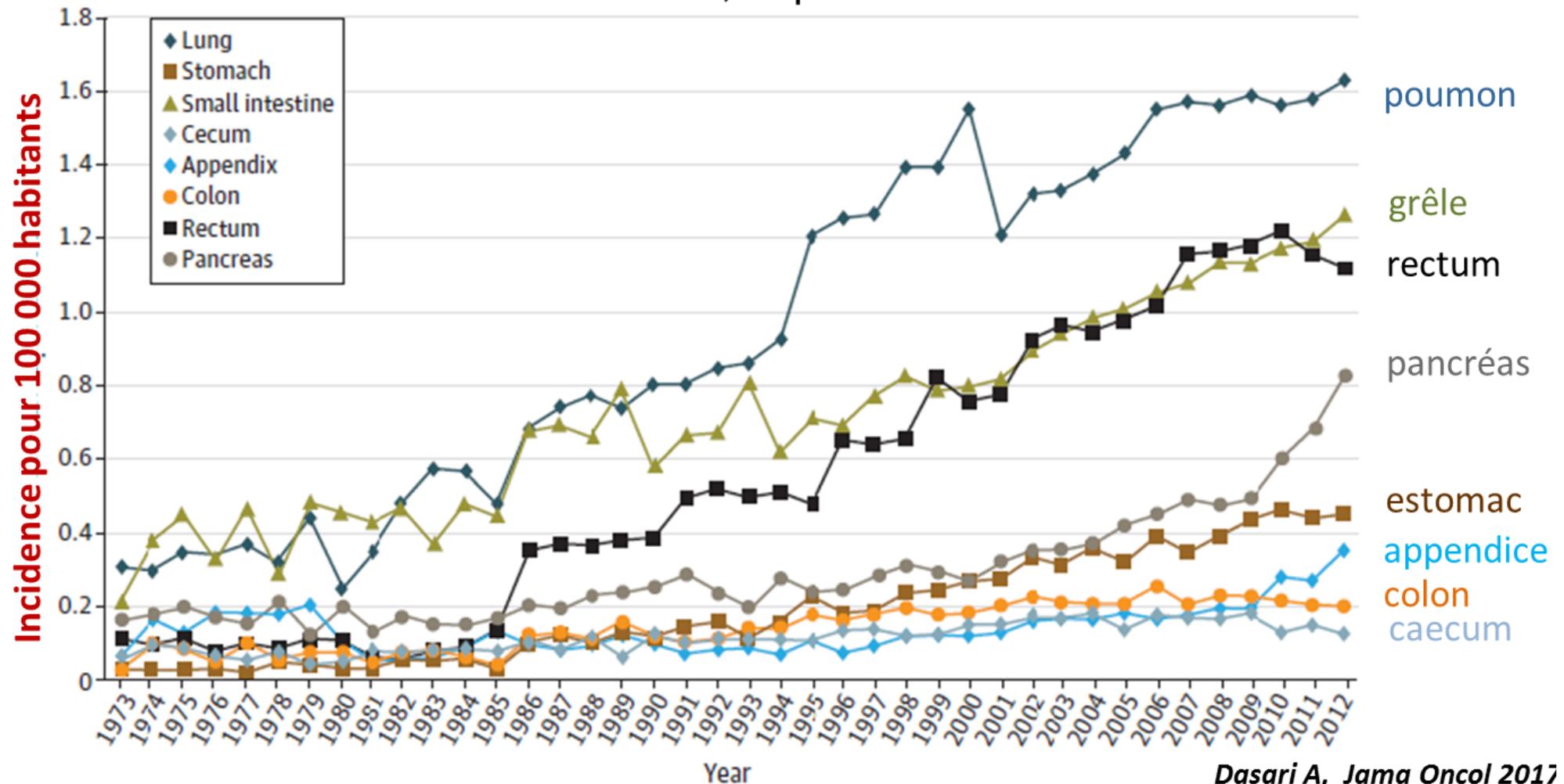
- 3,56/100 000 digestif

1,05 grêle

1,04 rectum

0,48 pancréas

Augmentation :
15X estomac



Comment expliquer l'augmentation de l'incidence ?

- **Meilleur diagnostic**
 - développement échographie, endoscopies, ...
 - marqueurs spécifiques, octréoscan
- **Augmentation d'incidence réelle ?**
 - ne s'explique pas par amélioration du Dg (sauf peut-être pour pancréas)
 - augmentation d'incidence F>H non en faveur
- **Attention aux mauvaises interprétations :**
 - Tumeurs bénignes/ malignes
 - Classifications différentes ...

Amélioration de la survie

SEER 18

Dg 2005-2008 : ▼DC de 17,1% / 2000-2004 (HR 0,83)

Dg 2009-2012 : ▼DC de 21,3% / 2000-2004 (HR 0,79)

Majeure dans l'intestin grêle (HR 0,76)

Sous- groupe des patients métastatiques

Bénéfice maximum dans les pancréas ++

Dg 2005-2008 : ▼DC de 24% / 2000-2004 (HR 0,76)

Dg 2009-2012 : ▼DC de 44% / 2000-2004 (HR 0,56)

Amélioration survie

- diagnostic plus précoce
- impact thérapeutique +++

Facteurs de risque et TNE

- **Pas de facteurs environnementaux connus**

- Alcool
 - Tabac
 - alimentation
- } non
- Stress : non ???
 - Pollution : non ???
 - Mais peu/pas d'études : difficultés sur une tumeur rare

Facteurs de risque et TNE

- **Une étude récente sur les TNE pancréatiques**
 - Augmentation de risque d'une TNE pancréatique chez les patients qui ont un antécédent de cancer
 - Registre SEER : patients avec un diagnostic de cancer entre 2000 et 2015 (n = 4 008 092).
 - Tumeurs solides : sein, vessie, pancréas, thymus, poumon ...
 - Majoration du risque si traitement par radiochimiothérapie/chimiothérapie : cancer de vessie, mélanome, estomac ...

Facteurs de risque et TNE

- **Une étude récente sur les TNE coliques**
 - USA : bases de données de santé
 - 62 818 000 individus : 4 530 TNE coliques
 - Les patients avec TNE coliques
 - plus âgés (>65 ans)
 - Tabagisme
 - Consommation d'alcool
 - Diabète
 - Obésité
 - Antécédent familial de cancer
 - Maladie inflammatoire intestinale

Facteurs de risque “familial” de TNE

TNE du grêle

- “familles” de TNE du grêle
- Premières observations aux USA
- Etude en cours en France “TCF”
 - Plus de 40 familles
 - Au moins deux apparentés au premier degré
 - Tumeurs multiples
 - Premiers tests génétiques négatifs
 - Pas de “dépistage familial” proposé à ce jour

Syndromes de prédisposition génétique

Tableaux cliniques associant différentes atteintes dont des tumeurs endocrines, secondaires à des anomalies au niveau d'un gène (anomalie génétique) qui se transmet d'une génération à une autre

Principaux syndromes responsables de TNE

- Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)
- Néoplasie Endocrinienne Multiple de Type 2 (NEM2)
- Maladie de Von Hippel Hindau (VHL)
- Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB)
- Neurofibromatose de type 1 (NF1)

Syndromes de prédisposition génétique

Quelles sont les tumeurs neuroendocrines concernées ?

- Tumeurs neuroendocrines **pancréatiques**
- Tumeurs neuroendocrines **duodénales**
- Cancers médullaires de la **thyroïde**
- Phéochromocytomes (**surrénales**)
- Paragangliomes
- Tumeurs carcinoïdes **bronchiques**
- Tumeurs carcinoïdes **thymiques**

Quelle est la fréquence d'un syndrome génétique dans ces tumeurs :

- Tumeurs neuroendocrines **duodéno-pancréatiques** : < 15%
- Cancers médullaires de la **thyroïde** : 25%
- Phéochromocytomes (**surrénales**), paragangliome 30%

Syndromes de prédisposition génétique

Quand évoquer un syndrome de prédisposition génétique

- Jeune âge de survenue (<50 ans)
- Antécédents familiaux de tumeurs endocrines
- Tumeurs multiples dans le même organe
- Plusieurs atteintes tumorales ou pathologiques caractéristiques d'un syndrome chez le même patient
- Certaines caractéristiques anatomopathologiques

Syndromes de prédisposition génétique

Quelles implications

- Plusieurs gènes découverts depuis 30 ans
- Probablement d'autres à découvrir...
- Savoir reconnaître la possibilité d'un syndrome génétique chez un patient
- Savoir le prouver
- Implication de notion de dépistage familial
- Implique une notion de surveillance des autres atteintes chez un individu donné, de diagnostic précoce, de prise en charge parfois prophylactique

Syndromes de prédisposition génétique

Réglementations

- **Loi bioéthique 2004**
- **Arrêté du 27 mai 2013** définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- **Décret du 20 Juin 2013** relatif aux conditions de mise en oeuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

Syndromes de prédisposition génétique

En pratique

- **Consultation spécialisée :**
 - recueil des antécédents familiaux et personnels,
 - arbre généalogique
 - Consentement signé par le patient et le médecin prescripteur
 - Fiche de renseignement clinique (+courier)
 - Prélèvement sanguin
 - Envoi au laboratoire de génétique
- **Analyse au laboratoire de génétique**
 - Plusieurs semaines à plusieurs mois selon le gène et l'anomalie du gène

Syndromes de prédisposition génétique

En pratique

- Si pas de mutation retrouvée
 - Information au patient
 - Pas de suite spécifique
- Si présence d'une mutation
 - Seconde consultation (modalités différentes)
 - Prise en charge spécifique

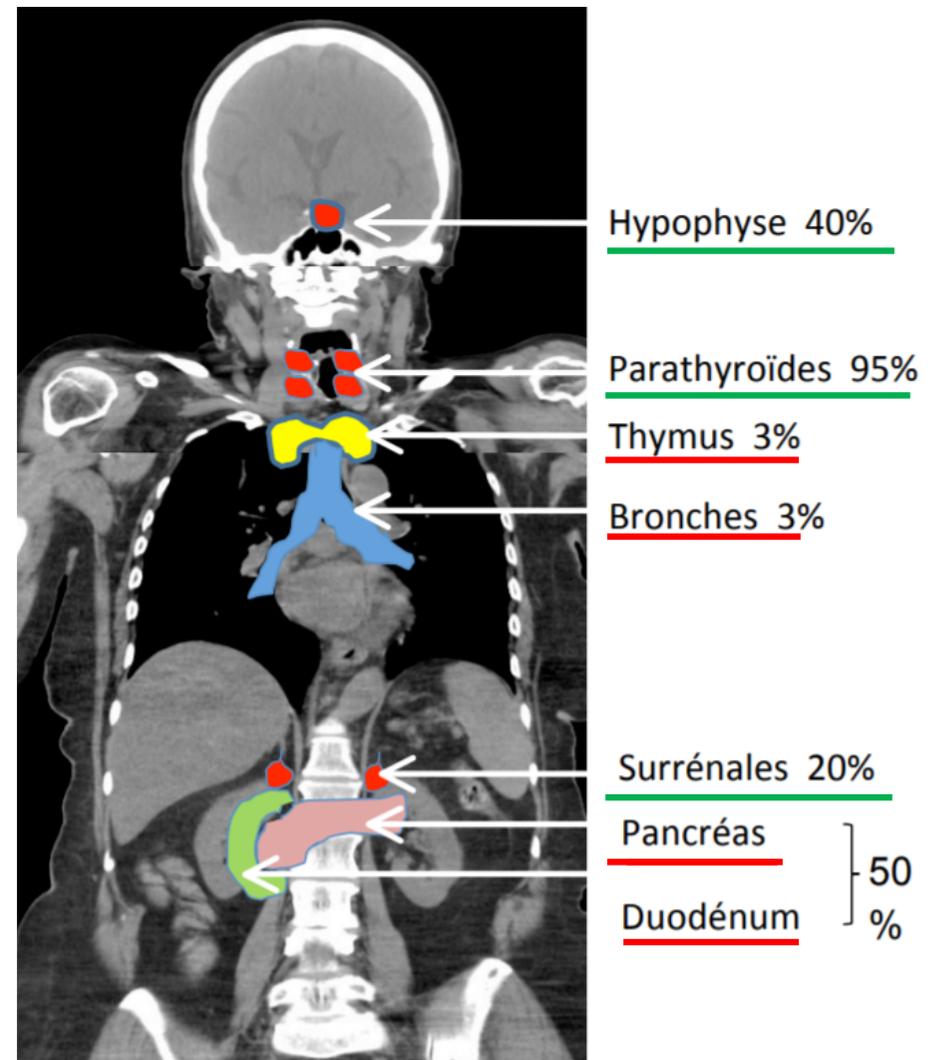
Syndromes de prédisposition génétique

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1)

Maladie héréditaire pouvant donner des tumeurs le plus souvent bénignes (**hypophyse, parathyroïde, surrénales**) des glandes endocrines mais aussi des tumeurs parfois potentiellement malignes (**duodénum, pancréas, thymus, bronches**)

Atteintes les plus fréquentes

- Parathyroïdes
- Pancréas duodénum
- Hypophyse
- Surrénale
- Bronches Thymus



Syndromes de prédisposition génétique

NEM 1 : clinique

Atteinte des parathyroïdes (parathormone)

- hypercalcémie
- Coliques néphrétiques
- Fatigue – douleurs musculaires et osseuses
- constipation

Atteinte duodénale

- **Gastrinome (gastrine)** : syndrome de Zollinger-Ellisson
 - Oesophagite,
 - Ulcères gastriques et duodénaux
 - Diarrhées
 - Perte de poids

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 1 : clinique

Atteinte pancréatique

- Multiples petites tumeurs pancréatiques sécrétantes ou non
- **Insulinome (insuline)**
 - Bénins queue du pancreas)
 - Hypoglycémie : malaise, confusion, diplopie, coma ...
- **Glucagonome (glucagon)**
 - Diabète
 - Perte de poids
 - Erythème nécrolytique migrateur (plaques rouges sur les jambes)
- **Vipome (VIP)**
 - Diarrhées majeures
 - hypokaliémies

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 1 : clinique

Atteinte hypophysaire

- Tumeurs appelées adénomes, peuvent sécréter ou non des hormones
- Plusieurs types de cellules produisant plusieurs hormones dans l'hypophyse
- **Adénome à prolactine**
 - Amenorrhée, galactorrhée
 - Troubles de la libido
- **Adénome à GH (hormone de croissance)**
 - Modification morphologique (doigts machoires)
 - Déformations osseuses
- **Adénomes à TSH, ACTH**

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 1 : clinique

Atteinte surrénalienne

- Adénomes le plus souvent **non sécrétants**
- Très rarement sécrétion de **cortisol** (syndrome de Cushing) ou d'**aldostérone** (hypertension artérielle, hypokaliémie), de **catécholamines** (hypertension artérielle)

Atteinte bronchique ou thymique

- Carcinoïde bronchique ou thymique
- Parfois sécrétant notamment de la **sérotonine** (bronchique) : syndrome carcinoïde avec flushs, diarrhées, atteinte valvulaire cardiaque droite : Coeur carcinoïde) ou **ACTH** (thymus)

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 1 : génétique

Gène MEN 1

- Plusieurs mutations connues
- Autosomique dominant
- Code pour une protéine : Ménine

Prévalence

- 1/ 30 000 personnes

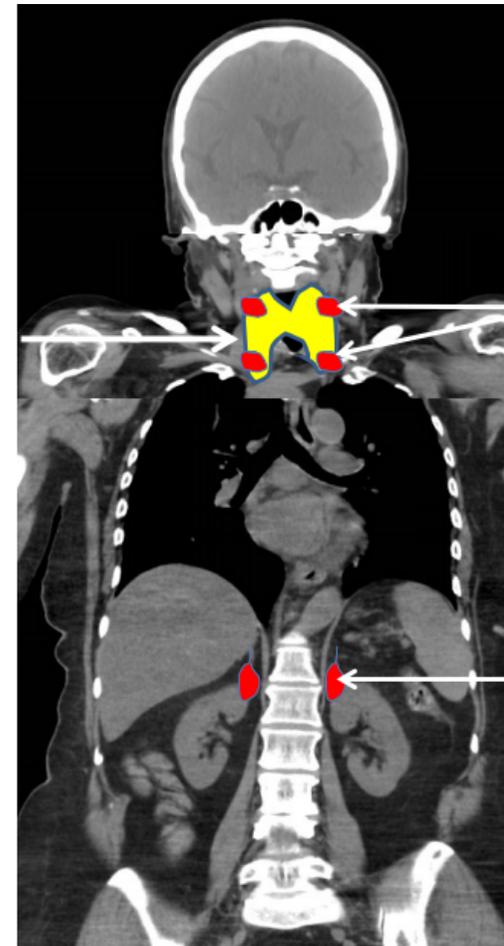
Syndromes de prédisposition génétique

La Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2)

3 atteintes endocrines

- **Thyroïde**
(cancers médullaires de la thyroïde)
- Parathyroïde
(hyperparathyroïdie)
- Surrénales
(pheochromocytome)

Thyroïde



Parathyroïdes

Surrénales

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 2 : trois variantes

NEM 2A (70% des cas)

- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Associé dans 50% des cas à un phéochromocytome
- Associé dans 20 à 30 % des cas à une hyperparathyroïdie

NEM 2B (5%des cas)

- Carcinome médullaire de la thyroïde
- Associé dans 50% des cas à un phéochromocytome
- Pas d'hyperparathyroïdie
- Autres atteintes non endocrines : neurinomes langue lèvre, ganglioneuromatose digestive, morphologie particulière (marfanoïde)

Carcinome médullaire de la thyroïde familial (CMTF) (10 à 20 % des cas

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 2 : clinique

Carcinome médullaire de la thyroïde

- “Cellules C” : **calcitonine** : hyperplasie puis cancer
- Très longtemps asymptomatique ++
- Diarrhées, “bouffées de chaleur”

Phéochromocytome

- Hormones : **catécholamines** : adrénaline, noradrénaline
- Accès de céphalées, palpitation, tachycardie, nervosité
- constipation
- Hypertension artérielle

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 2 : clinique

Hyperparathyroïdie

- **Parathormone** (régulation du calcium : hypercalcémie)
- Faiblesse musculaire, asthénie
- coliques néphrétiques
- constipation

Syndromes de prédisposition génétique

NEM 2 : génétique

Gène RET

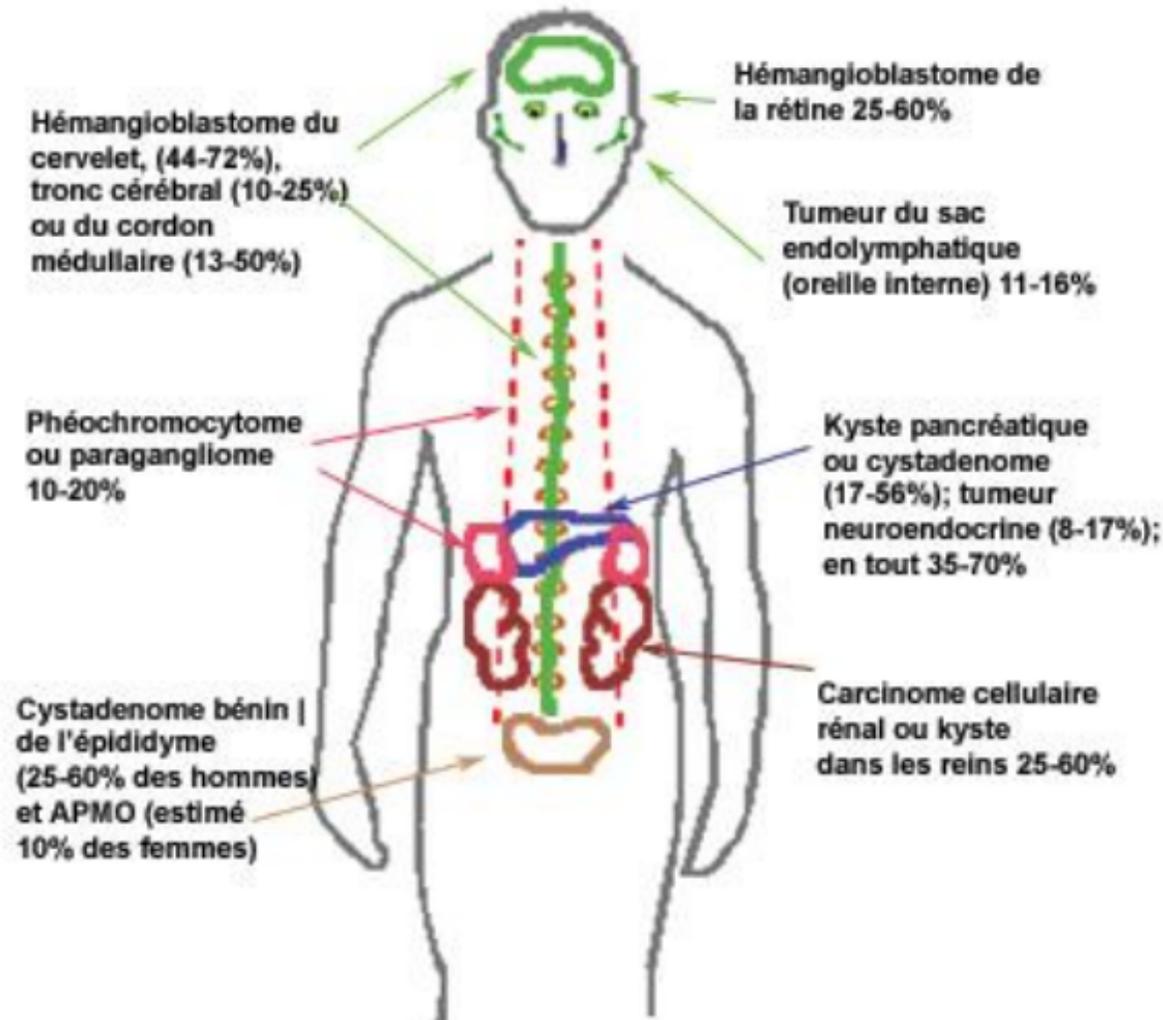
- Plusieurs mutations connues (mutations activatrices du proto-oncogène RET)
- Code pour un récepteur à activité tyrosine-kinase)
- Autosomique dominant

Prévalence

- 1/ 35 000 personnes

Syndromes de prédisposition génétique

Maladie de Von Hippel-Lindau VHL : clinique



Syndromes de prédisposition génétique

Maladie de Von Hippel-Lindau VHL : clinique

Hémangioblastome (tumeur vasculaire bénigne)

- Rétine (multiples et bilatéraux dans 50% des cas) : souvent asymptomatiques, décollement de rétine, glaucome ...)
- Système nerveux central (notamment cervelet) : céphalées, vomissements ...

Kystes du rein et du pancréas

- multiples

Cancer du rein

Phéochromocytomes, paragangliomes

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

...

Syndromes de prédisposition génétique

Maladie de Von Hippel-Lindau VHL : génétique

Gène

- Autosomique dominant
- Gène VHL
- Code pour une protéine d'un facteur de transcription HIF (active VEGF : facteur de formation des vaisseaux)

Prévalence

- 1/53 000 personnes

Syndromes de prédisposition génétique

Sclérose Tubéreuse de Bourneville STB

Hamartomes multiples

- Cerveau : épilepsie, trouble du comportement, retard mental
- Rétine
- Rein
- Poumon

Lésions cutanées

- Taches achromiques ou hypomélaniques (tronc racine des membres)
- Angiofibromes (tumeur bénigne) rougeâtres (face, aile du nez)

Cancers du rein

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

Syndromes de prédisposition génétique

Sclérose Tubéreuse de Bourneville STB

Gène

- Autosomique dominant
- Gènes TSC1 TSC2
- Code pour des protéines inhibant indirectement la voie m-Tor

Prévalence

- 1/25 000 personnes

Syndromes de prédisposition génétique

Neurofibromatose de type 1 (NF1)

Maladie de Recklinghausen

Manifestations cutanées :

- Taches “café au lait”
- Taches lenticulaires (taches de rousseur ,pli aine, cou, pli inguinal)
- Tumeurs cutanées bénignes : neurofibromes

Manifestations neurologiques

- Gliomes des voies optiques : trouble visuels
- Tumeurs cérébrales bénignes : hydrocéphalie
- Tumeurs cutanées bénignes : neurofibromes

Macrocéphalie

Phéochromocytomes ou paragangliome

- Hypertension artérielle

Syndromes de prédisposition génétique

Neurofibromatose de type 1 (NF1)

Maladie de Recklinghausen

Gène

- Autosomique dominant
- Gène NF1
- Code pour une protéine la neurofibromine

Prévalence

- 1/4 000 personnes

CONCLUSIONS

- Tumeurs le plus souvent sporadiques (non familiales)
- Toujours penser à un syndrome génétique si tumeurs dans le spectre concerné
- Prise en charge multidisciplinaire
- Encore plus si cadre génétique ++ : dépistage familial, diagnostic précoce ...