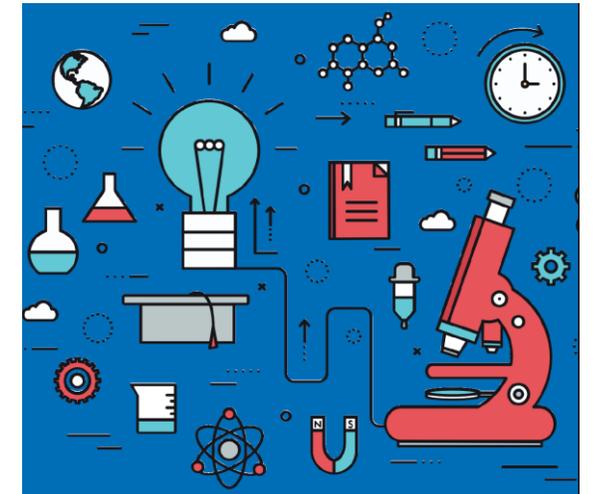


Tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Pr E Assenat (Pr Guimbaud, Dr Bonnet)

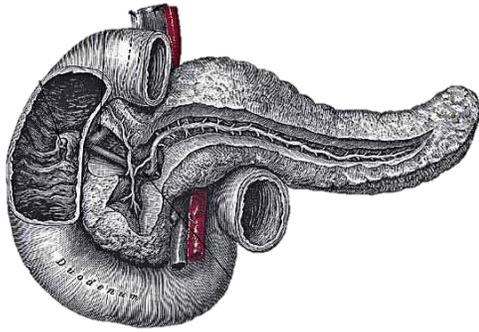
GTE Montpellier avril 2019



Malignité et site du primitif

%	T. localisée	Extension régionale (gg)	Métastases viscérales
Iléon	35,6	35,9	22,4
Pancréas	18,8	12,5	59,4
Colon	33,4	25,8	29,5
Rectum	74,8	2,2	1,7
Appendice	55,4	28,9	9,9
Estomac	67,5	3,1	6,5

Répartition des types d'extension (%) en fonction du primitif lors du diagnostic initial. (d'après 13715 cas. Modlin et al. Cancer 1997)



Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)

classification
OMS 2010

Bien différenciées
Grades 1-2

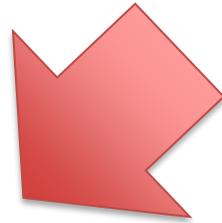
Carcinomes peu différenciés
Grade 3

Table 1. Criteria for assessing the prognosis of endocrine pancreatic neoplasms

Biological behavior	WHO classification (2000)	WHO classification (2010)	Metastases	Invasion	Tumor size, cm	Angio-invasion	Ki67, %
Benign	Well-differentiated endocrine tumor	NET G1 or NET G2	-	-	≤2	-	usually around 2
Benign or low-grade malignant	Well-differentiated endocrine tumor	NET G1 or NET G2	-	-	>2	±	usually around 2
Low-grade malignant	Well-differentiated endocrine carcinoma	NET G1 or G2	+	+	any	+	usually >2
High-grade malignant	Poorly-differentiated endocrine carcinoma	NEC or G3	+	+	any	+	>20

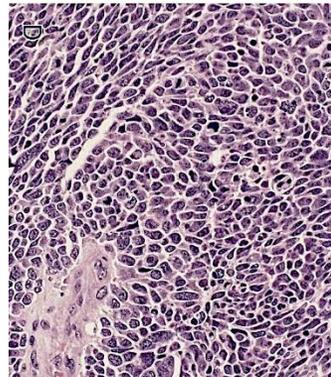
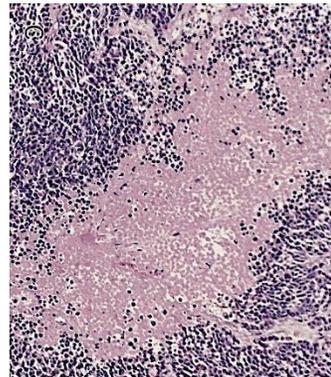
NET = Neuroendocrine tumor; NEC = neuroendocrine carcinoma.

Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)



Bien différenciées
Grades 1-2

Ki67 > 20%



(rares)



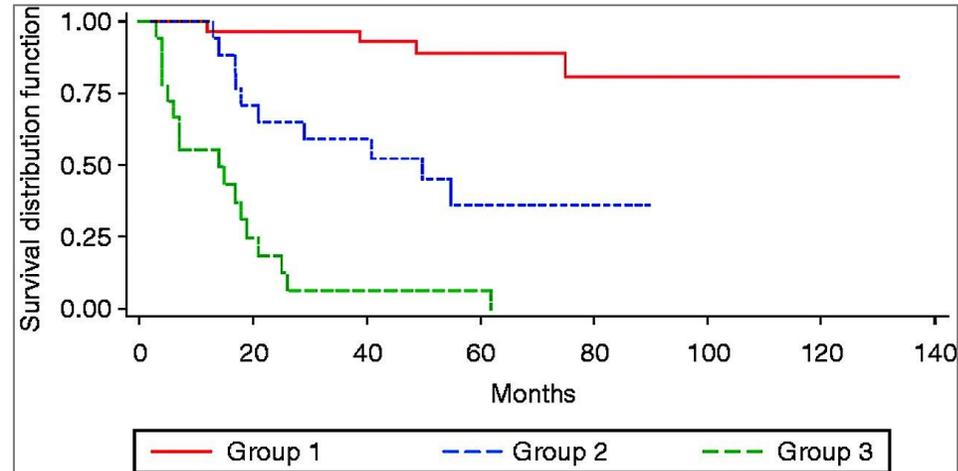
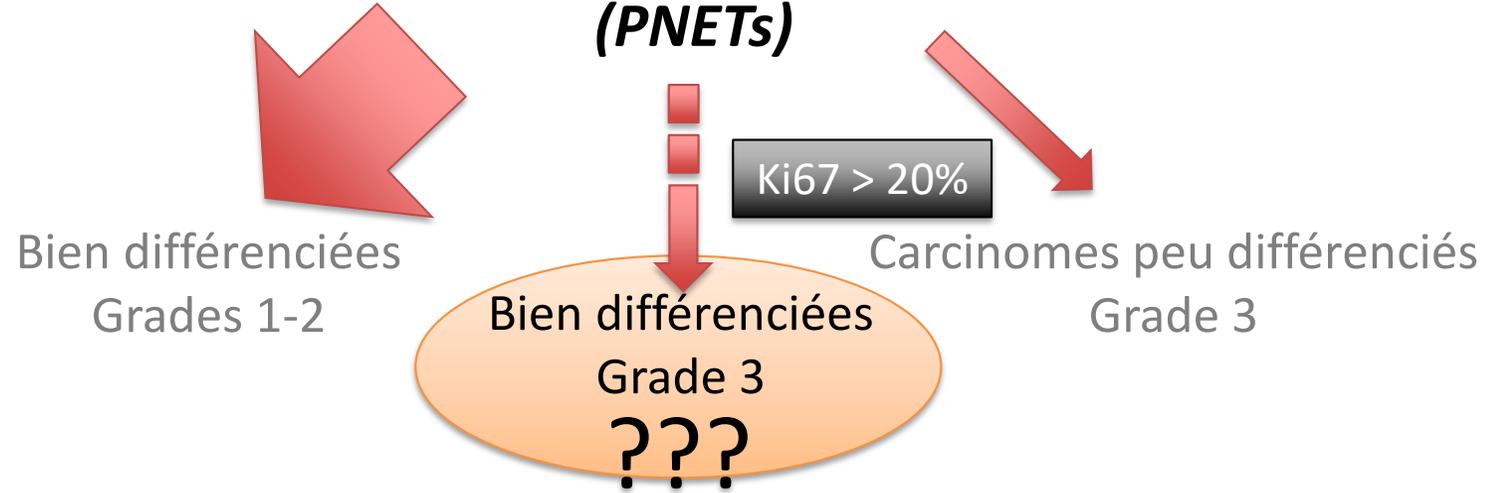
Carcinomes peu différenciés
Grade 3

Métastases d'emblée
Forte masse tumorale
AEG
Progression rapide...



chimio
Platine-
VP16

Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)



Group 1: Well-differentiated endocrine carcinomas with Ki-67 < 15%

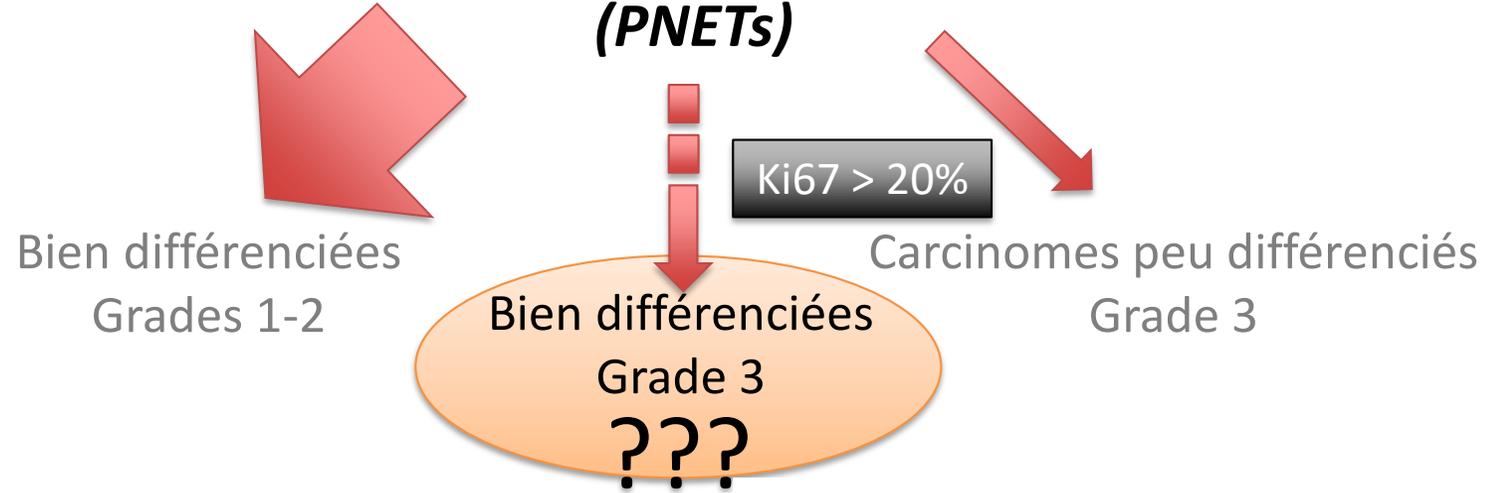
Group 2: Well-differentiated endocrine carcinomas with Ki-67 ≥ 15%

Group 3: Poorly-differentiated endocrine carcinomas

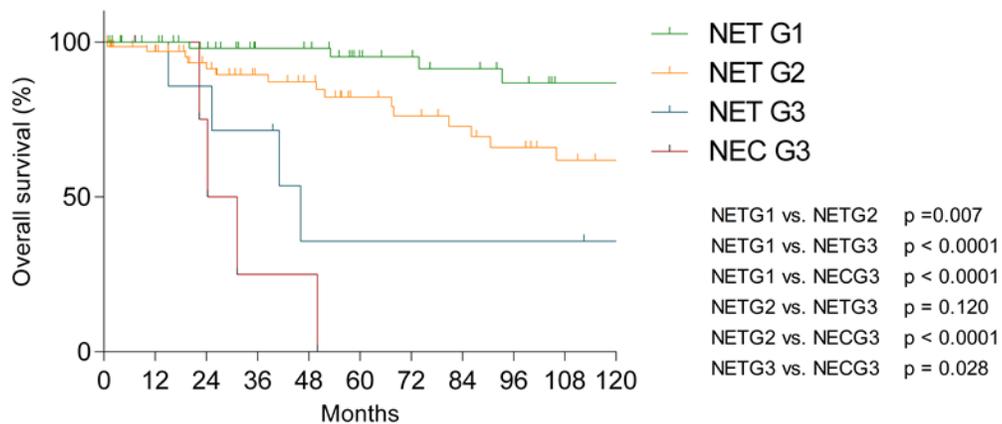
	N	% 5-year
Group 1	28	89%
Group 2	17	36%
Group 3	18	6%

$P < 0.001$

Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)

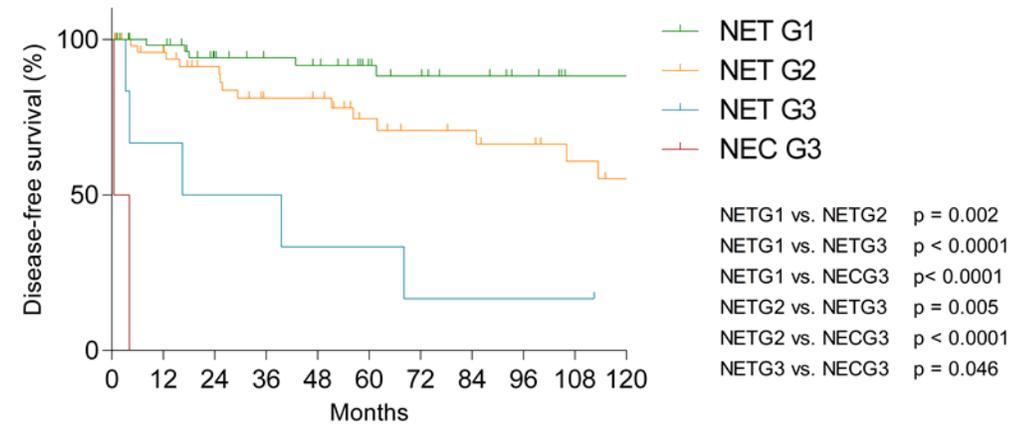


A



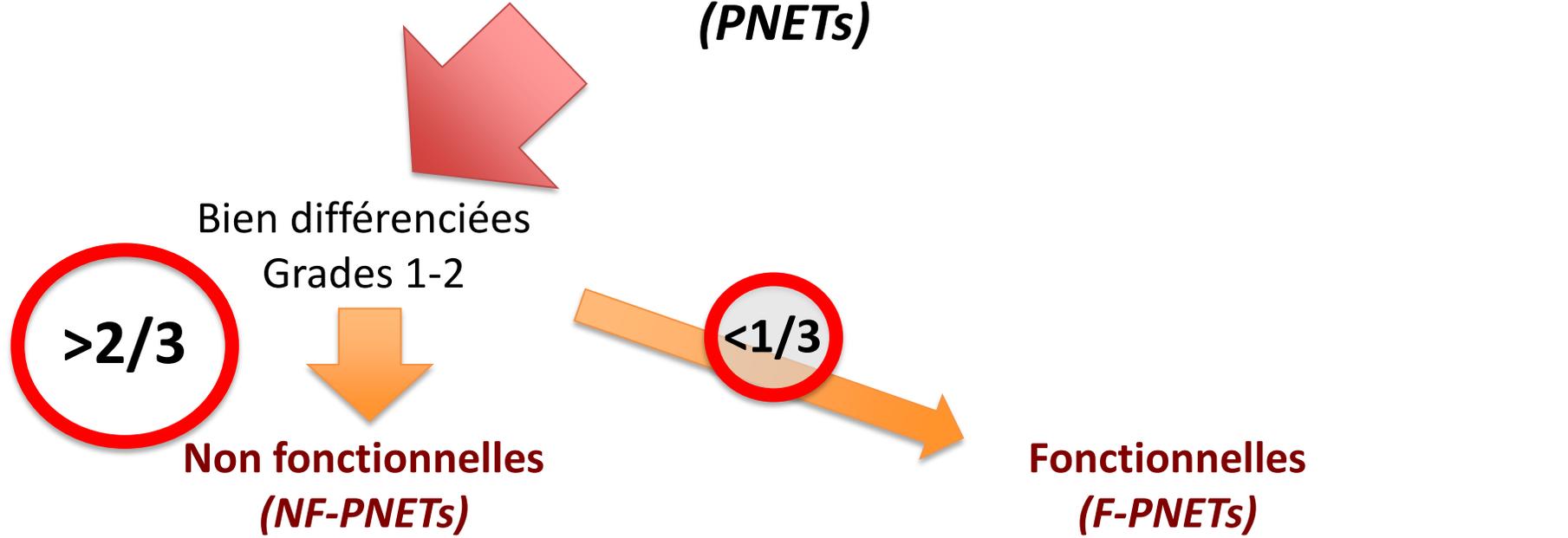
Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
NET G1	58	54	47	39	37	28	26	24	20	16	15
NET G2	68	60	49	41	37	29	26	23	20	16	13
NET G3	7	7	7	6	3	3	3	3	3	3	2
NEC G3	5	5	3	2	2	0	0	0	0	0	0

B



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
NET G1	57	53	42	39	37	30	25	23	20	16	16
NET G2	53	45	37	29	28	21	18	17	14	12	10
NET G3	6	5	4	3	3	3	2	2	2	1	1
NEC G3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)



T. sécrétante ≠ fonctionnelle
Fonctionnelle = symptômes liés à la sécrétion
Sécrétion : > 20 hormones possibles

Chromogranine A
++++

Des **symptômes** liés à la sécrétion hormonale tumorale

+

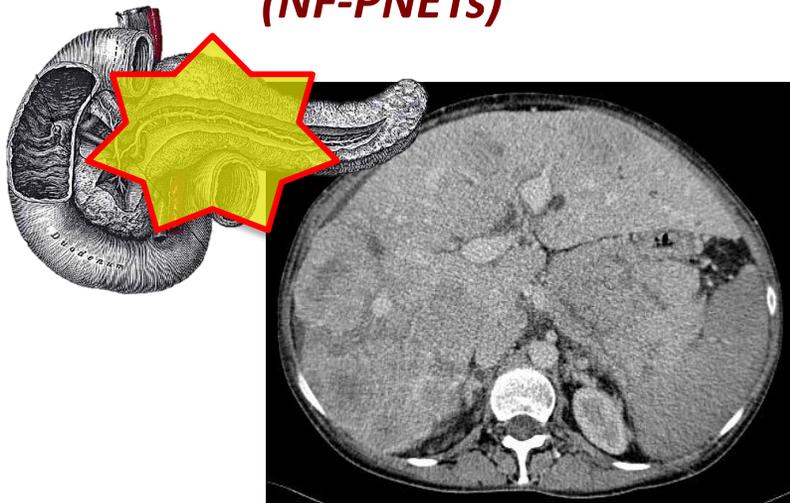
Un **dosage** biologique +/- épreuve fonctionnelle

- Très rarement métachrone
- Très rarement mixte

Tumeurs neuro-endocrines (duodéno)-pancréatiques (PNETs)

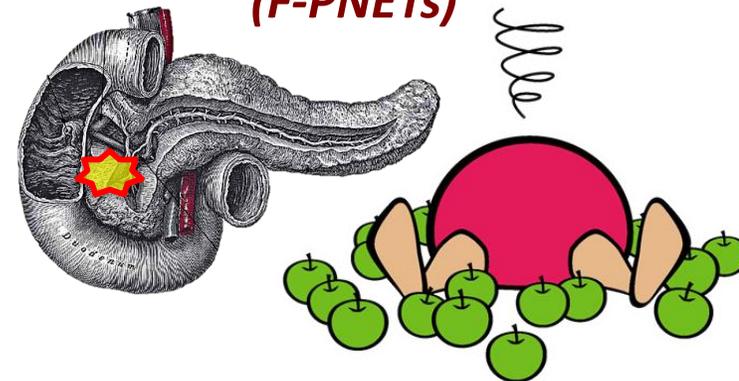
Bien différenciées
Grades 1-2

**Non fonctionnelles
(NF-PNETs)**



➤ Pb carcinologiques

**Fonctionnelles
(F-PNETs)**



- gastrinomes
- insulinomes
- F-PNETs rares

➤ Pb endocrino / gastro-entéro
➤ (Pb carcinologiques)

Circonstances diagnostiques des PNETs



Non fonctionnelles (NF-PNETs)

Symptômes liés au syndrome de
masse tumoral

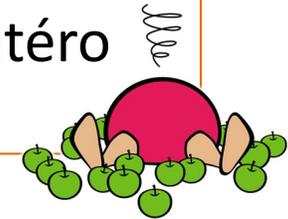
- Pb carcinologiques



Fonctionnelles (F-PNETs)

Symptômes liés au syndrome sécrétoire

- Pb endocrino / gastro-entéro
- (Pb carcinologiques)



... MAIS AUSSI chez des patients asymptomatiques :

Découverte fortuite
(Incidentalomes)

- Pb diagnostiques

Dépistage chez patients prédisposés
(NEM1)

- Pb de prise en charge

Les PNETs fonctionnelles

Name	Biologically active peptide(s) secreted	Incidence (new cases/10 ⁶ population/year)	Tumor location	Malignant %	Associated with MEN-1, %	Main symptoms/signs
<i>A. Most common functional PET syndromes</i>						
Insulinoma	insulin	1-3	pancreas (>99%)	<10	4-5	hypoglycemic symptoms (100%)
Zollinger-Ellison syndrome	gastrin	0.5-2	duodenum (70%); pancreas (25%); other sites (5%)	60-90	20-25	pain (79-100%); diarrhea (30-75%); esophageal symptoms (31-56%)
<i>B. Established rare functional PET syndromes (RFTs)</i>						
VIPoma (Verner-Morrison syndrome, pancreatic cholera, WDHA)	vasoactive intestinal peptide	0.05-0.2	pancreas (90%, adult); other (10%, neural, adrenal, periganglionic)	40-70	6	diarrhea (90-100%); hypokalemic (80-100%); dehydration (83%)
Glucagonoma	glucagon	0.01-0.1	pancreas (100%)	50-80	1-20	rash (67-90%); glucose intolerance (38-87%); weight loss (66-96%)
Somatostatinoma	somatostatin	rare	pancreas (55%); duodenum/jejunum (44%)	>70	45	diabetes mellitus (63-90%); cholelithiasis (65-90%); diarrhea (35-90%)
GRHoma	growth hormone-releasing hormone	unknown	pancreas (30%); lung (54%); jejunum (7%); other (13%)	>60	16	acromegaly (100%)
ACTHoma	ACTH	rare	pancreas (4-16% all ectopic Cushing's)	>95	rare	Cushing's syndrome (100%)
PET causing carcinoid syndrome	serotonin? tachykinins	rare (43 cases)	pancreas (<1% all carcinoids)	60-88	rare	same as carcinoid syndrome above
PET causing hypercalcemia (PTHrp-oma)	PTHrp; others unknown	rare	pancreas (rare cause of hypercalcemia)	84	rare	abdominal pain due to hepatic metastases, symptoms due to hypercalcemia

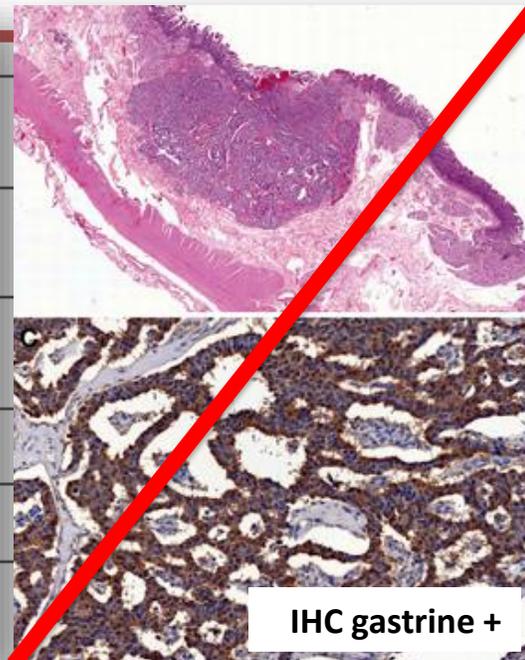
Les PNETs fonctionnelles

Name	Biologically active peptide(s) secreted	Incidence (new cases/10 ⁶ population/year)	Tumor location	Malignant %	Associated with MEN-1, %	Main symptoms/signs
<i>A. Most common functional PET syndromes</i>						
Insulinoma	insulin	1-3				hypoglycemic symptoms (100%)
Zollinger-Ellison syndrome	gastrin	0.5-2			5	pain (79-100%); diarrhea (30-75%); esophageal symptoms (31-56%)
<i>B. Established rare functional PET syndromes (RFTs)</i>						
VIPoma (Verner-Morrison syndrome, pancreatic cholera, WDHA)	vasoactive	0.05-				diarrhea (90-100%); hypokalemic (80-100%); dehydration (83%)
Glucagonoma				20		rash (67-90%); glucose intolerance (38-87%); weight loss (66-96%)
Somatostatinoma				5		diabetes mellitus (63-90%); cholelithiasis (65-90%); diarrhea (35-90%)
GRHoma				6		acromegaly (100%)
ACTHoma				are		Cushing's syndrome (100%)
PET causing carcinoid syndrome				are		same as carcinoid syndrome above
PET causing hypercalcemia (PTHrp-oma)				are		abdominal pain due to hepatic metastases, symptoms due to hypercalcemia

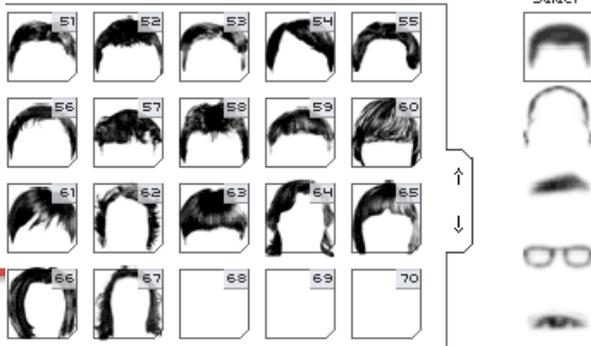
PNETs fonctionnelles = symptômes cliniques



dosages biologiques multiples



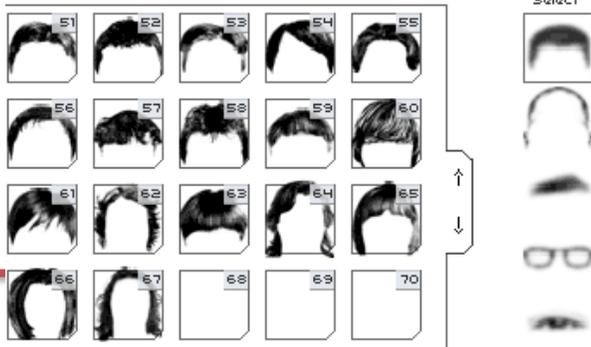
IHC gastrine +



Deux F-PNETs fréquentes : Gastrinomes et Insulinomes

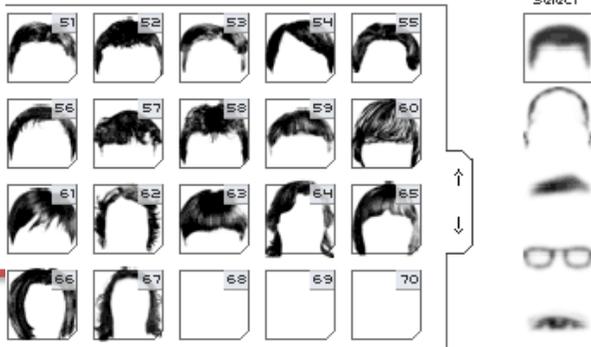
Incidence : 2 nouveaux cas de chaque / 1 million hab. / an

	Insulinomes	Gastrinomes
Siège ?	Pancréas exclusif	Duodénum >>> Pancréas (bulbe++) Rare : autres organes (estomac, voies biliaires...)



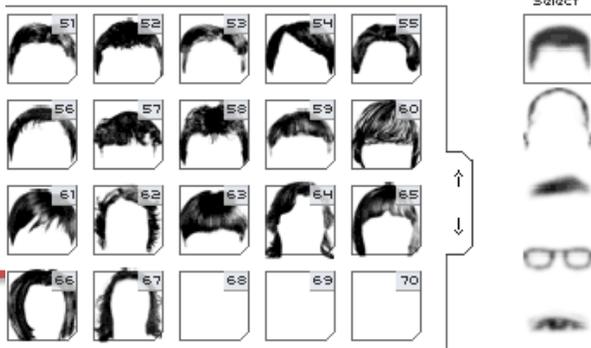
Deux F-PNETs fréquentes : Gastrinomes et Insulinomes

	Insulinomes	Gastrinomes
Siège ?	Pancréas exclusif	Duodénum >>> Pancréas (bulbe++) Rare : autres organes (estomac, voies biliaires...)
Liés à NEM1 ?	5%	25% des gastrinomes (duodénum+++ ; multiples)



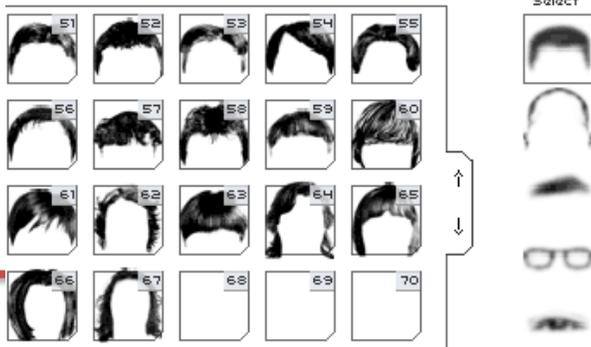
Deux F-PNETs fréquentes : Gastrinomes et Insulinomes

	Insulinomes	Gastrinomes
Siège ?	Pancréas exclusif	Duodénum >>> Pancréas (bulbe++) Rare : autres organes (estomac, voies biliaires...)
Liés à NEM1 ?	5%	25% des gastrinomes (duodénum+++ ; multiples)
Comportement tumoral ?	<ul style="list-style-type: none"> • Bénin : Grade 1 • Petite taille (<2 cm) • Pas d'évolution métastatique (>90%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent malin (25%) ; G1-2 • Invasion locorégionale / N+ fréquente • Evolutivité métastatique • Primitifs pancréatiques plus agressifs (taille > 3 cm, 30% M+ foie d'emblée ; duodénaux <1 cm, 10% M+ foie) • Agressivité sporadiques > NEM1



Deux F-PNETs fréquentes : Gastrinomes et Insulinomes

	Insulinomes	Gastrinomes
Siège ?	Pancréas exclusif	Duodénum >>> Pancréas (bulbe++) Rare : autres organes (estomac, voies biliaires...)
Liés à NEM1 ?	5%	25% des gastrinomes (duodénum+++ ; multiples)
Comportement tumoral ?	<ul style="list-style-type: none"> • Bénin : Grade 1 • Petite taille (<2 cm) • Pas d'évolution métastatique (>90%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent malin (25%) ; G1-2 • Invasion locorégionale / N+ fréquente • Evolutivité métastatique • Primitifs pancréatiques plus agressifs (taille > 3 cm, 30% M+ foie d'emblée ; duodénaux <1 cm, 10% M+ foie) • Agressivité sporadiques > NEM1
Imagerie fonctionnelle ?	50% Octréoscan+ même si tumeur > 1 cm	Octréoscan+ si tumeur > 1cm (pb si duodéal car souvent <1 cm)



Deux F-PNETs fréquentes : Gastrinomes et Insulinomes

	Insulinomes	Gastrinomes
Siège ?	Pancréas exclusif	Duodénum >>> Pancréas (bulbe++) Rare : autres organes (estomac, voies biliaires...)
Liés à NEM1 ?		25% des gastrinomes (duodénum+++ ; multiples)
Comportement tumoral ?	 <p>Chirurgie curative +++ Difficultés de localisation</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent malin (25%) ; G1-2 • Invasion locorégionale / N+ fréquente • Evolutivité métastatique • Primaires multifocaux (taille < 1 cm) • Aggressifs (duodénaux) <p>Traitement (souvent) médical</p>
Imagerie fonctionnelle ?	50% Octréoscan+ tumeur > 1 cm	Octréoscan+ si tumeur > 1cm (pb si duodéal car souvent < 1 cm)

Insulinomes : clinique

Hypoglycémie

Neurogluopénie :
signes neuropsychiques

- céphalées
- troubles visuels
- amnésie
- tremblements
- comportement inhabituel
- stupeur
- confusion
- signes de focalisation (hémiplégie, BBK)
- convulsions
- coma

Signes adrénergiques

- asthénie extrême
- pâleur
- sueurs
- palpitations, tachycardie
- faim

+/- prise pondérale



Transpiration



Fatigue extrême et pâleur



Mal de tête



Tremblement



Faim



Vision trouble



Sautes d'humeur



Étourdissement

Hypoglycémie

Neurogluopénie :
signes neuropsychiques

- céphalées
- troubles visuels
- amnésie
- tremblements
- comportement inhabituel
- stupeur
- confusion
- signes de focalisation (hémiplégie, BBK)
- convulsions
- coma

Signes adrénergiques

- asthénie extrême
- pâleur
- sueurs
- palpitations, tachycardie
- faim

+/- prise pondérale

The Memoirs of
Allen Oldfather Whipple

The man behind the Whipple operation



Triade de Whipple :
hypoglycémies organiques

symptômes
hypoglycémiques,
à jeun / à l'effort

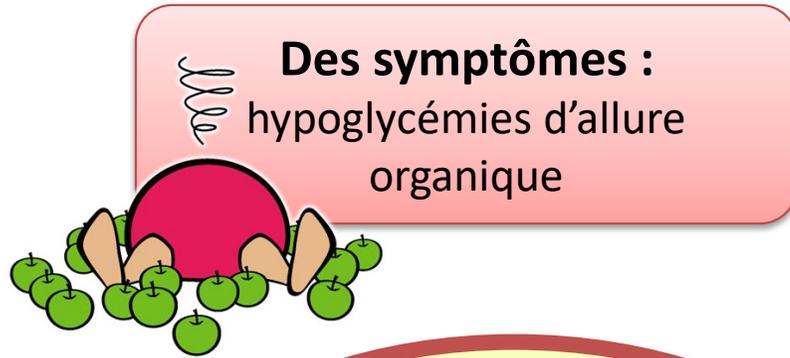
glycémie < 0,4 g/L

améliorées
par le
resucrage

Diagnostics différentiels

prise de ttt hypoglycémifiants
hypoglycémies fonctionnelles
insuff. surrénalienne
*aigu : alcool, insuff.
hépatocellulaire...*

Insulinomes : diagnostic positif



Une **preuve biologique**
lors des symptômes :



Gold-standard :
Epreuve de jeûne
72h (48h)

Milieu hospitalier
Surveillance clinique +++
Dosages / 6h et si symptômes
Perf G10% en Y
Excellente sensibilité à 72h

- Glycémie veineuse < 0,45 g/L
- + dosages veineux :
 - **Insulinémie élevée** (≥ 3 mUI/L)
 - **C-peptide élevé** ($\geq 0,6$ ng/ml)
 - **Pro-insuline élevée**
 - *β -hydroxybutyrates (indosables)*
 - *sulfonylurées (absents)*

= hypoglycémie vraie
insuline sécrétée de façon inadaptée
endogène

pas de sulfamides hypoglycémiants

Une diarrhée qui dure...

- **Mme B... Jacqueline, 84 ans.** Autonome, vit à domicile.
- **Notion de « jéjunite » ancienne :**
 - lors d'un bilan de **diarrhée chronique**, il y a plusieurs années,
 - pas de diagnostic étiologique retenu,
 - depuis sous IPP simple dose au long cours,
- **Février 2015 :**
 - 2-3 selles molles/jour,
 - perte de 3 kg, dénutrition modérée (albuminémie 32 g/L),
 - dysphagie récente,
 - méléna lors de l'introduction d'AVK pour FA paroxystique.

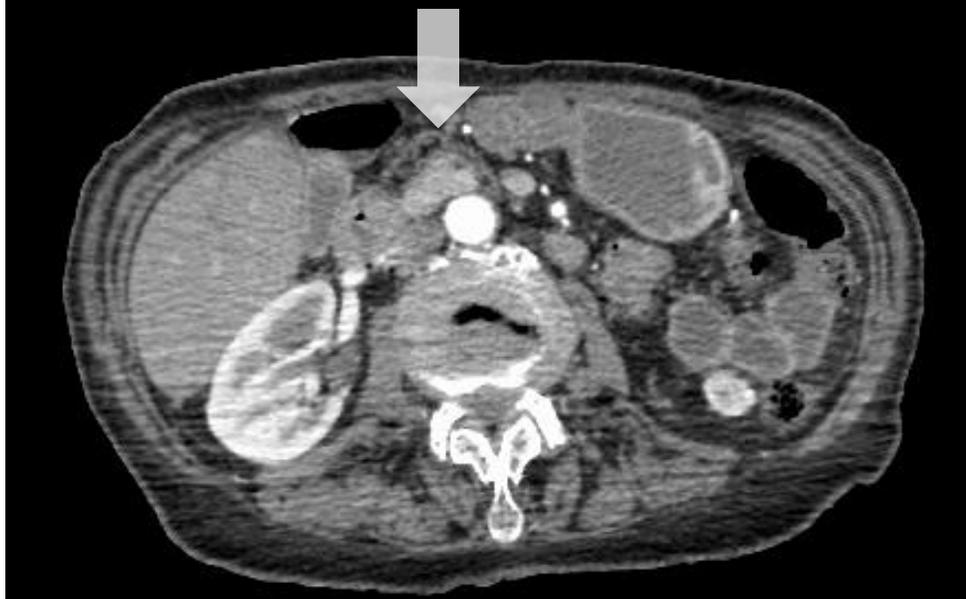
Une diarrhée qui dure...

- FOGD :

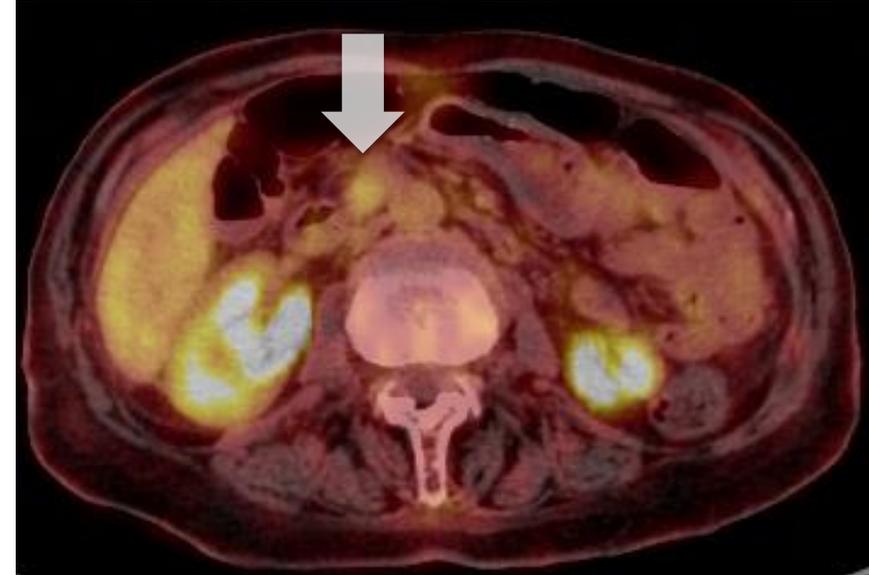


Une diarrhée qui dure...

- TDM abdominal APC, temps artériel

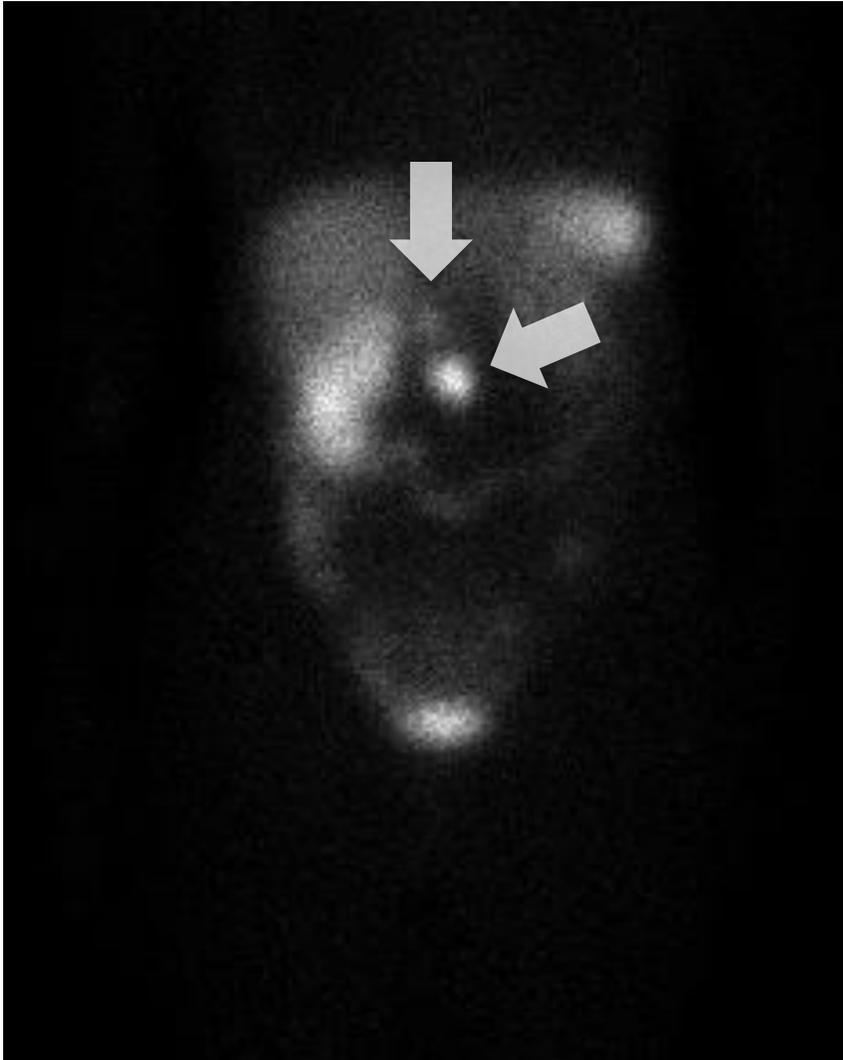


- **PET-¹⁸FDG** : réalisé 1 mois plus tôt (autre motif)
 - négatif (non significatif)



Une diarrhée qui dure...

- **OctréoScan**



- **Biopsie transpariétale :**

- tumeur neuro-endocrine de grade 1 ; Ki67 2%
- expression immunohistochimique de la gastrine

Sd de Zollinger Ellison : diagnostic

Des symptômes :
ulcères du tube digestif haut
+ diarrhée chronique



Une **preuve biologique**
de l'hypergastrinémie

- **Ulcères digestifs atypiques :**
 - multiples
 - siège : duodénum au-delà du bulbe, oesophagite étendue
 - absence de cause : Hp- / AINS-
 - récidivants
 - compliqués (perforation, sténose...)
 - résistance à un ttt conventionnel
- **Diarrhée : >50% des patients**
 - volumogénique
 - sensible aux IPP

- **Gastrine plasmatique à jeun**

mais...

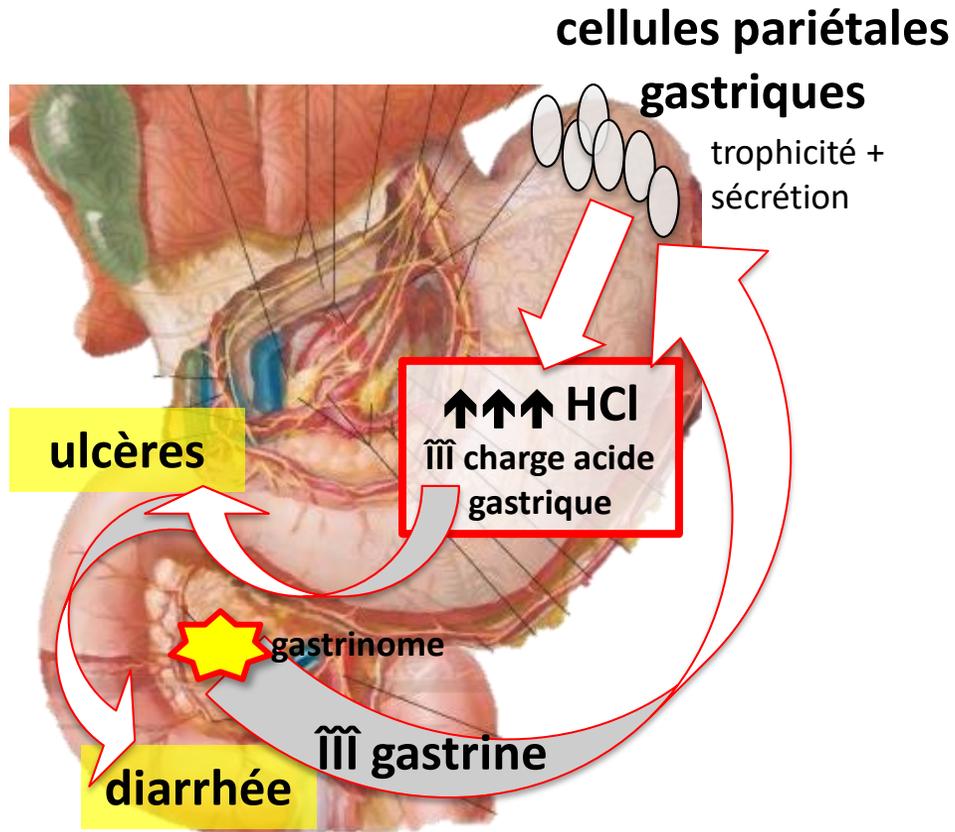
- ininterprétable sous IPP (nécessite arrêt IPP 2 semaines)
- faux-positifs +++

Point diagnostique patients sous IPP

URGENCE thérapeutique
IPP fortes doses



Sd de Zollinger Ellison : physiopathologie

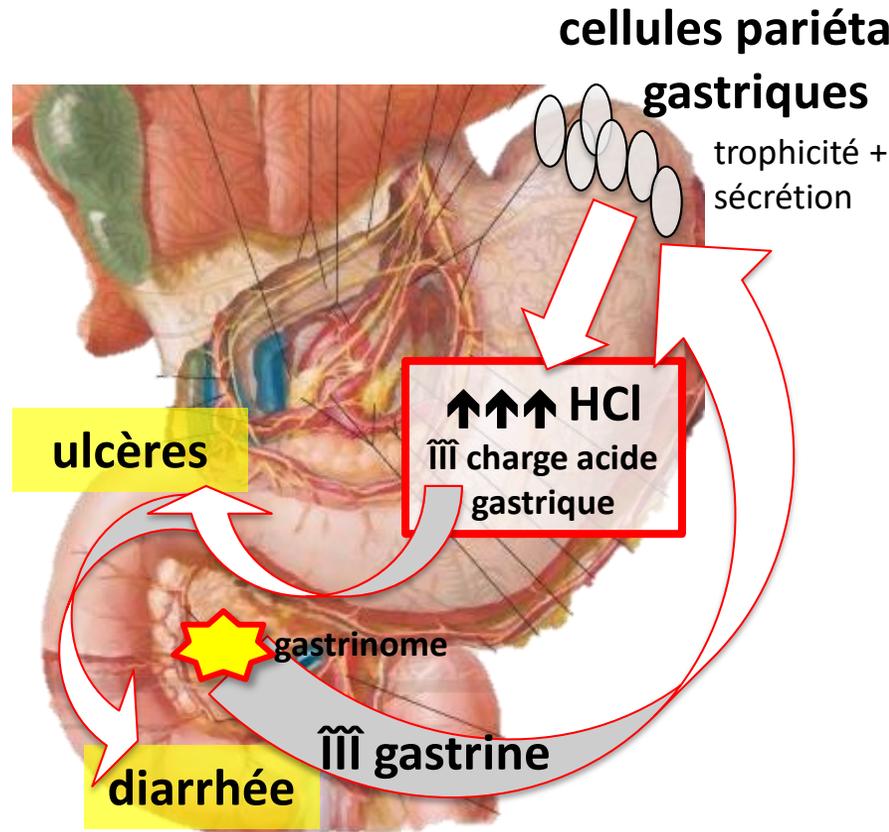


gastrite fundique à gros plis

Syndrôme de Zollinger Ellison

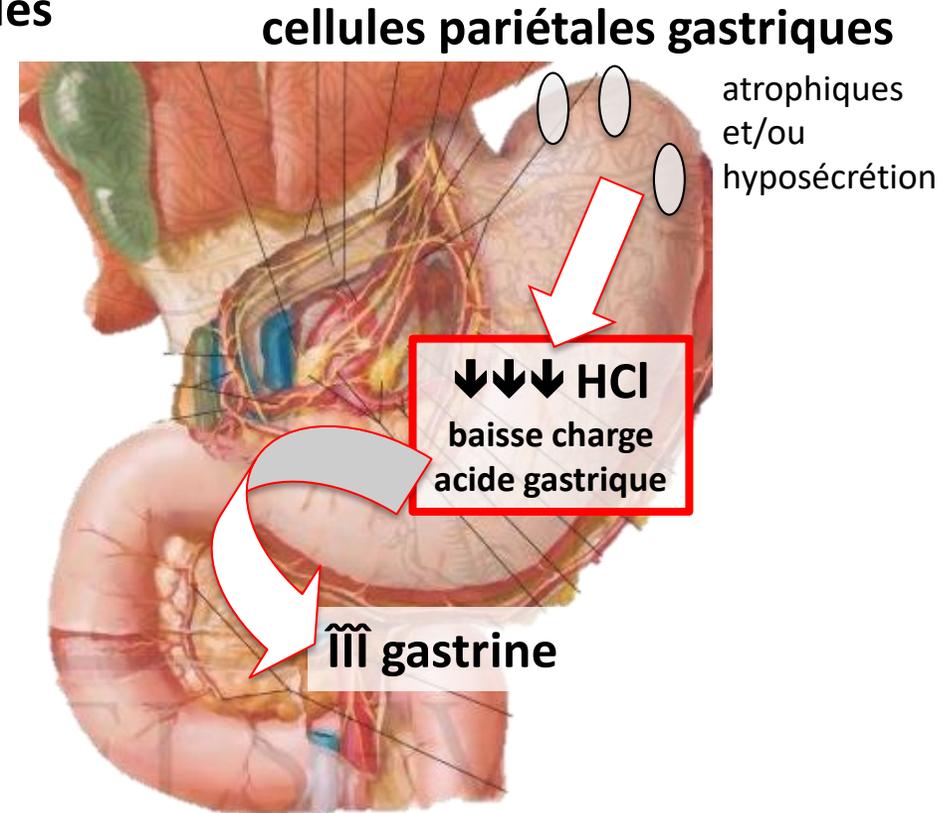
hypergastrinémie
+ charge acide gastrique élevée

Sd de Zollinger Ellison : physiopathologie



Syndrôme de Zollinger Ellison

hypergastrinémie
+ charge acide gastrique élevée



Hypergastrinémies secondaires

hypergastrinémie
+ charge acide gastrique faible

IPP – gastrite atrophique – sténose duodénale

Sd de Zollinger Ellison : diagnostic

- **Dosage biologique : hypergastrinémie, mais...**

- ininterprétable sous IPP (nécessite arrêt IPP 2 semaines)
- **faux-positifs : hypergastrinémies secondaires**
 - Se > 98%, Sp faible
- **parfois mineure (60% gastrine < 10N), voire absente**



- **+ ↑ sécrétion acide gastrique : hypergastrinémie PRIMITIVE**

- IPP arrêtés (+/- Switch pour anti-H2, 1 semaine avant)
- SNG, position vérifiée : prélèvements / 15 min
- mesures :
 - pH gastrique ; **gastrinomes pH < 2**
 - DAB (débit acide basal). DAB normal < 6 mEq/h ; **gastrinome > 15 mEq/h.**
 - CAB (concentration acide basale) ; **gastrinome > 100 mmol/L.**
- **test à la sécrétine** : 3 U/kg IVL 60 min de sécrétine, puis prélèvements / 15 min pendant 2h.
 - gastrinome : ↑ paradoxale sous sécrétine de gastrinémie + débit acide.

**Arrêt des IPP et test à la sécrétine dans le SZE : risque de complications +++
Uniquement si doute diagnostique persiste à l'issue du bilan**

Les PNETs fonctionnelles rares

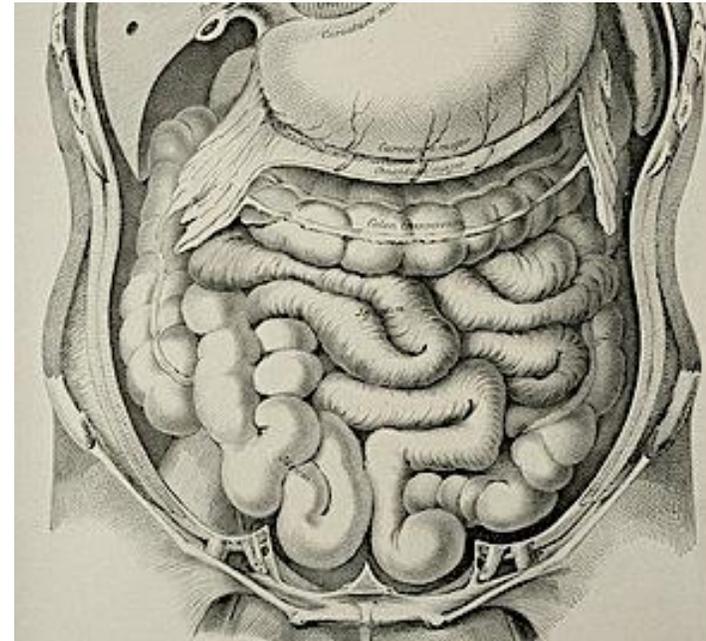
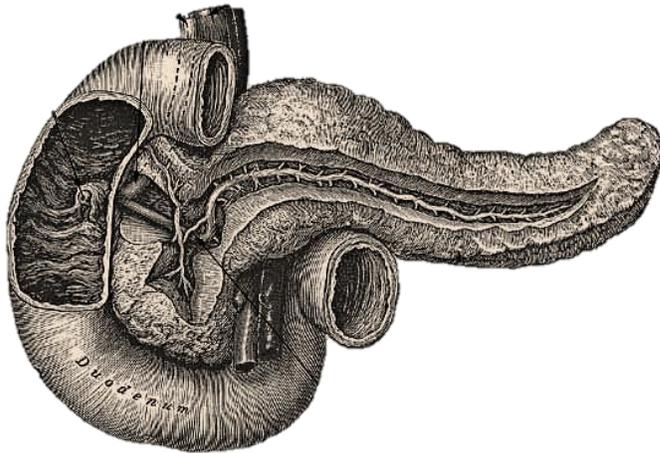
Name	Biologically active peptide(s) secreted	Incidence (new cases/10 ⁶ population/year)	Tumor location	Malignant %	Associated with MEN-1, %	Main symptoms/signs
<i>A. Most common functional PET syndromes</i>						
Insulinoma	insulin	1-3	pancreas (>99%)	Malignant %		hypoglycemic symptoms (100%)
Zollinger-Ellison syndrome	gastrin	0.5-2	duodenum (70%); pancreas (25%); other sites (5%)			pain (79-100%); diarrhea (30-75%); esophageal symptoms (31-56%)
<i>B. Established rare functional PET syndromes (RFTs)</i>						
VIPoma (Verner-Morrison syndrome, pancreatic cholera, WDHA)	vasoactive intestinal peptide	0.05-0.2	pancreas (90%, adu other (10%, neural, adrenal, periganglionic)			diarrhea (90-100%); hypokalemic (80-100%); dehydration (83%)
Glucagonoma	glucagon	0.01-0.1	pancreas (100%)	40-70		rash (67-90%); glucose intolerance (38-87%); weight loss (66-96%)
Somatostatinoma	somatostatin	rare	pancreas (55%); duodenum/jejunum			diabetes mellitus (63-90%); cholelithiasis (65-90%); diarrhea (35-90%)
GRHoma	growth hormone-releasing hormone	unknown	pancreas (30%); lung (54%); jejunum other (13%)			acromegaly (100%)
ACTHoma	ACTH	rare	pancreas (4-16% all ectopic Cushing's)	50-80		Cushing's syndrome (100%)
PET causing carcinoid syndrome	serotonin? tachykinins	rare (43 cases)	pancreas (<1% all carcinoids)			same as carcinoid syndrome above
PET causing hypercalcemia (PTHrp-oma)	PTHrp; others unknown	rare	pancreas (rare cause hypercalcemia)	>70		abdominal pain due to hepatic metastases, symptoms due to hypercalcemia

Les PNETs fonctionnelles rares

PET causing carcinoid
syndrome

serotonin?
tachykinins

rare
(43 cases)



- Ne pas doser les 5HIA devant une TNE du pancréas
- ... Ne pas chercher une TNE du pancréas devant un sd carcinoïde

Les PNETs fonctionnelles rares

Glucagonome

- Erythème nécrolytique migrateur ; glossite / chéilite (>2/3)
- Diabète sucré (50%)
- Dénutrition majeure (>2/3)
- Retard diagnostique +++



VIPome

(sd de Verner Morrison)

- « Choléra endocrine »
- Troubles hydro-électrolytiques



Somatostatine

- Sécrétion peu symptomatique
- Diarrhée mastic
- Diabète sucré
- Calculs vésiculaires
- Primitifs duodéno-jéjunaux ++ (50%)
- Parfois liés à NF1 (Recklinghausen)

Imagerie conventionnelle et fonctionnelle

Localisation tumorale
PNETs fonctionnelles+++

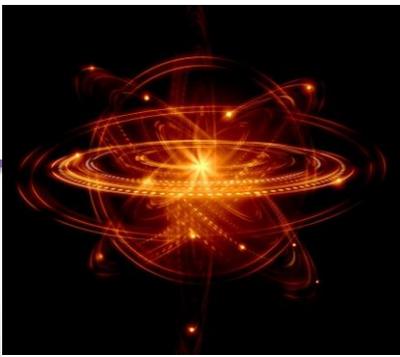


Bilan d'extension
Local / A distance

Avant projet chirurgical, transplantation...

Pronostique et prédictive

- Identifier les maladies de mauvais pronostic
- Choisir un traitement médical adapté
- Evaluer la cinétique de progression



Imagerie nucléaire dans les PNETs

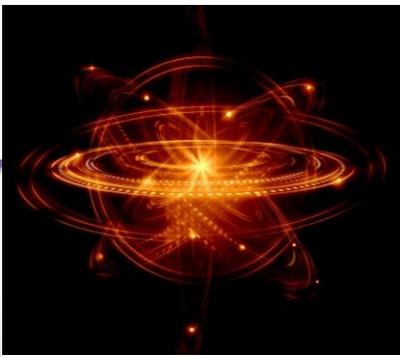
+/- couplage à imagerie (ex PET-TDM) : imagerie mixte

Technologie d'imagerie

	Scintigraphie (SPECT) (γ -caméra)	Tomographie par émission de positrons (PET) (PET-caméra) <i>Résolution spatiale</i> \updownarrow <i>Temps d'acquisition</i> \downarrow
Traceur		
Explorant les récepteurs tumoraux (R somatostatine)	^{111}In -DTPA-Octréotide = OctreoScan <i>Affinité +++ R-Sst2</i> <i>Acquisition à H4-H24 +/- H48</i>	^{68}Ga + SSA marqué (^{68}Ga -DOTATOC, DOTANOC, DOTATE)
Explorant le métabolisme tumoral		<ul style="list-style-type: none"> Analogue du glucose : ^{18}F-FDG Précurseurs d'amines : ^{11}C-5HTP (5-hydroxytryptophane) ^{18}F-DOPA (=> « APUDomes »)

SSA = somatostatine analogue

APUDome : Amine Precursor Uptake and Decarboxylation



Imagerie nucléaire dans les PNETs

+/- couplage à imagerie (ex PET-TDM) : imagerie mixte

Technologie d'imagerie

Traceur	Scintigraphie (SPECT) (γ -caméra)	Tomographie par émission de positrons (PET) (PET-caméra) <i>Résolution spatiale</i> \updownarrow <i>Temps d'acquisition</i> \downarrow
Explorant les récepteurs tumoraux (R somatostatine)	^{111}In -DTPA-Octréotide = OctreoScan <i>Affinité +++ R-Sst2</i> <i>Acquisition à H4-H24 +/- H48</i>	^{68}Ga + SSA marqué (^{68}Ga -DOTATOC, DOTANOC, DOTATE)
Explorant le métabolisme tumoral		<ul style="list-style-type: none"> • Analogue du glucose : ^{18}F-FDG • Précurseurs d'amines : ^{11}C-5HTP (5-hydroxytryptophane) ^{18}F-DOPA (=> « APUDomes »)

SSA = somatostatine analogue

APUDome : Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

**Localisation tumorale :
Détection préopératoire**

Imagerie

Localisation difficile des tumeurs
fonctionnelles localisées, souvent < 1 cm



1) Imagerie conventionnelle : TDM injecté (+ IRM)

Localisation primitif + extension locale et à distance

Temps artériel tardif (30s) abdo-pelvien + portal thoraco-abdo-pelvien

Tumeur hypervasculaire au temps artériel dans >2/3 des cas

(mais aussi parfois : calcifications ; kystique ; non hypervasculaire...)

Localisation tumorale : Sensibilité moyenne 73% (IRM : 93%)

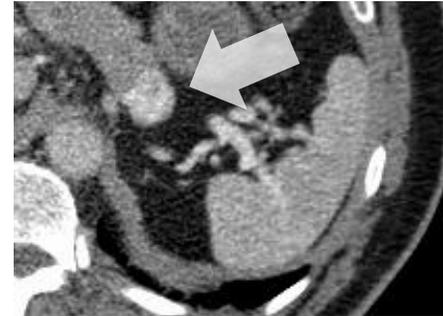
10-50% pour tumeurs <1cm

**Localisation tumorale :
Détection préopératoire**

Imagerie

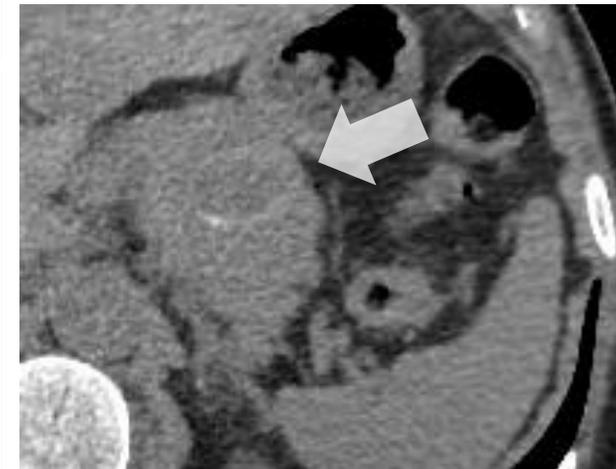


1) Imagerie conventionnelle : TDM injecté (+ IRM)



- Patient de 59 ans.
- Hypoglycémies atypiques, épreuve de jeûne négative.
- OctreoScan négatif.
- Cytoponction EUS : TNE de grade 1, insuline+.
- Pancréatectomie caudale.

- Patiente de 58 ans.
- Découverte fortuite PNET non fonctionnelle, M+ hépatique.
- TDM SPC : calcifications du primitif.



Localisation tumorale :
Détection préopératoire

Imagerie



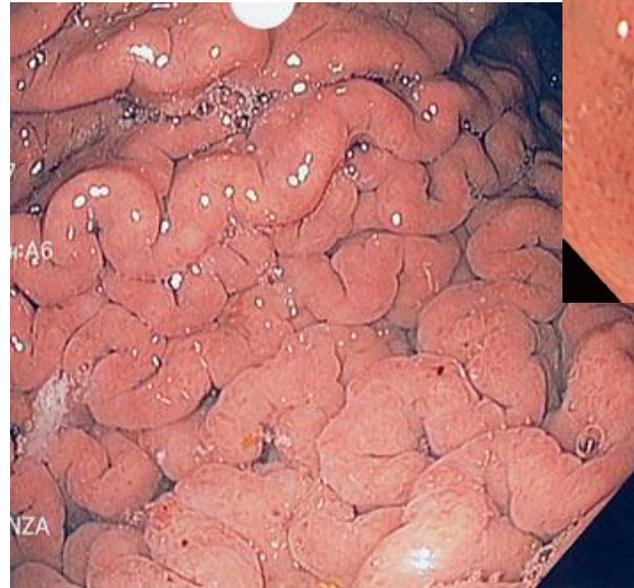
1) Imagerie conventionnelle : TDM injecté (+ IRM)

2) Endoscopie digestive haute
avec examen minutieux du duodénum
(et de l'estomac)

Gastrinomes +++++

Autres TNE duodénales :

- Somatostatинomes (dont NF1)
- TNE non fonctionnelles
- Paragangliomes
- Carcinomes NE de grade 3



gastrinome bulbaire

*gastropathie
fundique à gros plis*



Localisation tumorale :
Détection préopératoire

Imagerie



- 1) Imagerie conventionnelle : TDM injecté (+ IRM)
- 2) Endoscopie digestive haute

3) OctreoScan (scintigraphie des R de la somatostatine)

Taux moyen de détection du primitif : 80%, mais ↓ si tumeur < 1 cm

Détection primitif + Bilan d'extension (ganglionnaire++)

Modlin, Gastroenterology 2005



Insulinomes : sensibilité faible ($\approx 50\%$) car :

- petite taille < 1 cm
- faible expression Sst2

Autres : PET-⁶⁸Ga et ¹⁸F-DOPA-PET

→ ↑résolution spatiale / ↑taux de détection des lésions

Kumar, Eur Radiol 2011

Koopmans, JCO 2008

Localisation tumorale :
Détection préopératoire

Imagerie



- 1) Imagerie conventionnelle : TDM injecté (+ IRM)
- 2) Endoscopie digestive haute
- 3) OctreoScan et autres imageries nucléaires

4) Écho-endoscopie pancréatique

Examen sous AG

Opérateur entraîné

Sensibilité pour détection tumorale $\approx 90\%$

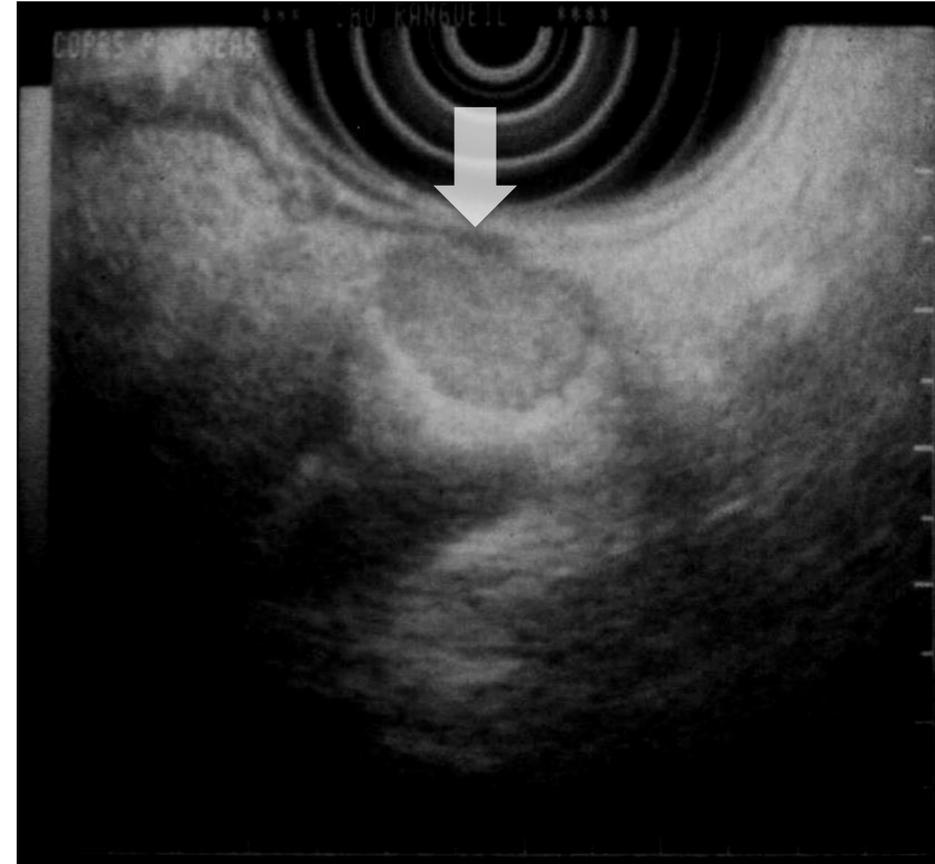
Pancréas > Duodénum

Possibilité de cytoponction

Khashab, Gastrointest Endosc 2011

Pais Gastrointest Endosc 2010

Image : Pr L. Buscail. Insulinome.



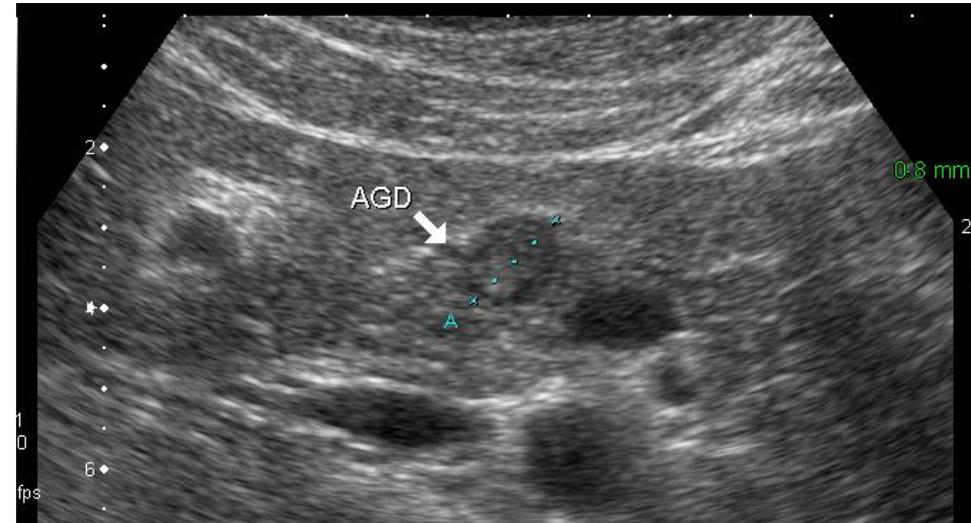
**Localisation tumorale :
Détection préopératoire**

Imagerie

- M. B..., 29 ans. Hypoglycémies organiques, épreuve de jeûne+.
- TDM abdominal injecté : normal.



- Echographie abdominale « experte »

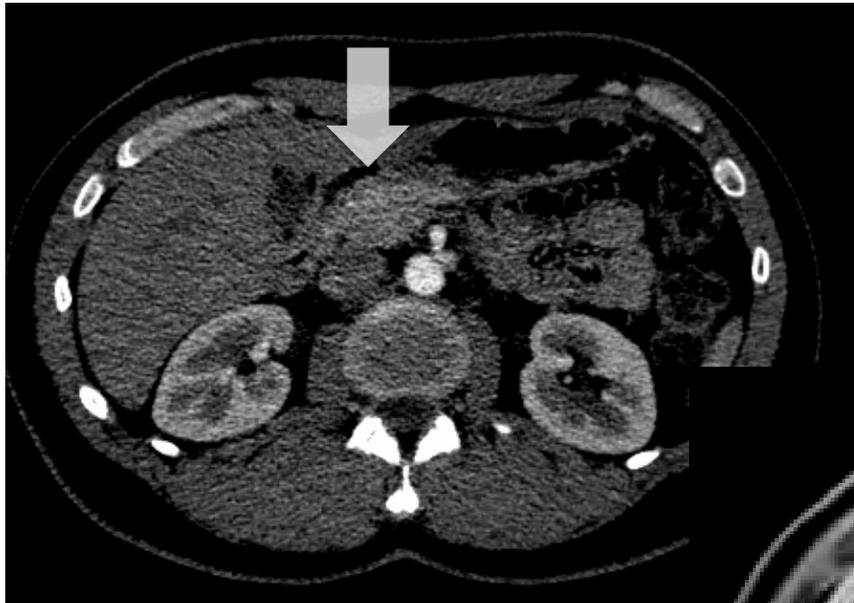


Formation nodulaire tissulaire de 15 mm de la face antérieure de la tête du pancréas, au contact de l'a. gastroduodénale et à 2 mm du canal de Wirsung. Image : P. Otal. Résultats confirmés par échoendoscopie.

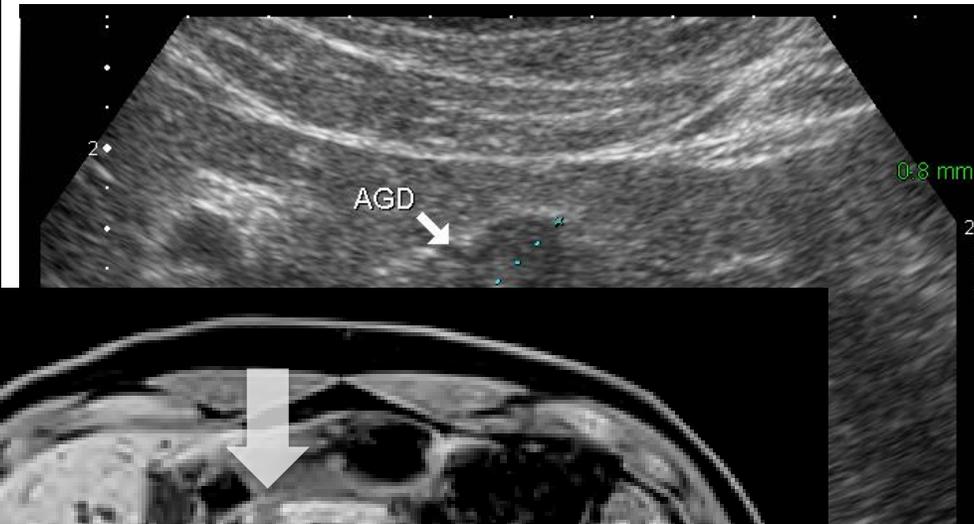
Localisation tumorale : Détection préopératoire

Imagerie

- M. B..., 29 ans. Hypoglycémies organiques, épreuve de jeûne+.
- TDM abdominal injecté : normal.



- Echographie abdominale « experte »



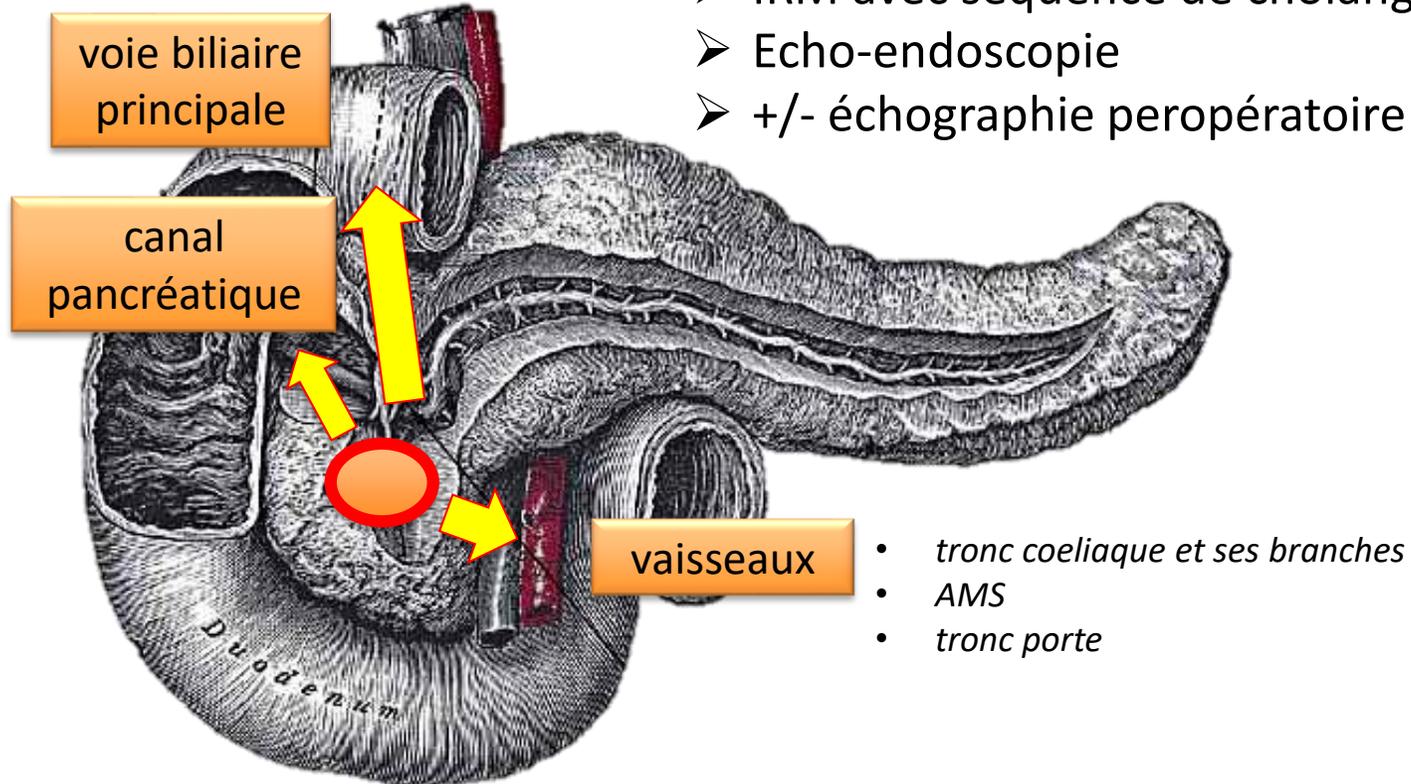
- IRM abdominale, séquence T1 morpho
- Patient opéré (énucléation)
- TNE de grade 1 de 15 mm, exérèse complète.



ntérieure
énale et

**Déterminer les rapports de la tumeur avant résection
=> DPC vs énucléation ?**

- TDM injecté
- IRM avec séquence de cholangio-pancréatographie
- Echo-endoscopie
- +/- échographie peropératoire



Evaluer correctement la maladie métastatique

Avant traitement médical – Avant chirurgie

- **Scanner injecté triphasique**

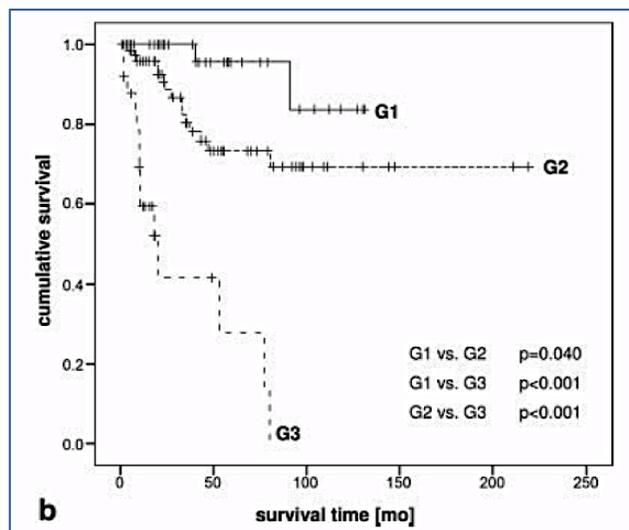
Avant chirurgie :

- IRM hépatique avec séquence de diffusion
- IRM vertébrale
- PET-⁶⁸Gallium-SSA

Réséction des métastases hépatiques R0/R1 :

5y-OS 60-80% vs 30%

Elias, Surg 2003 ; Touzios, Ann Surg 2005 ; ...



- Important l'évaluation des métastases
- (Re)-biopsie

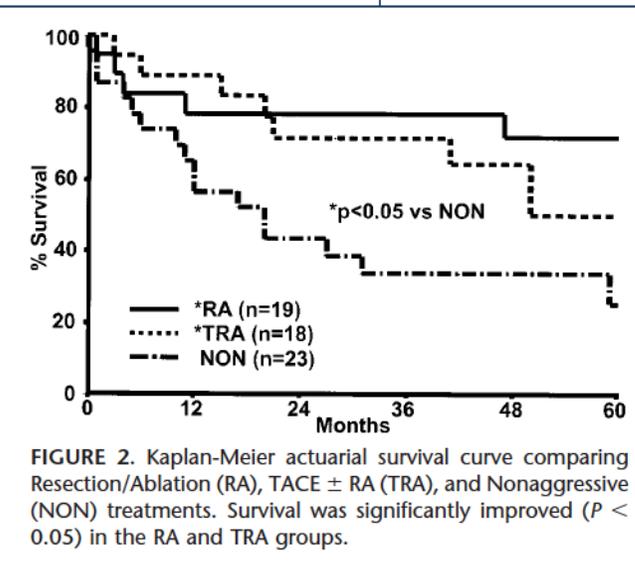


FIGURE 2. Kaplan-Meier actuarial survival curve comparing Resection/Ablation (RA), TACE ± RA (TRA), and Nonaggressive (NON) treatments. Survival was significantly improved ($P < 0.05$) in the RA and TRA groups.

Importance du temps artériel tardif

*Patient PNET, métastases
hépatiques. Cirrhose.*



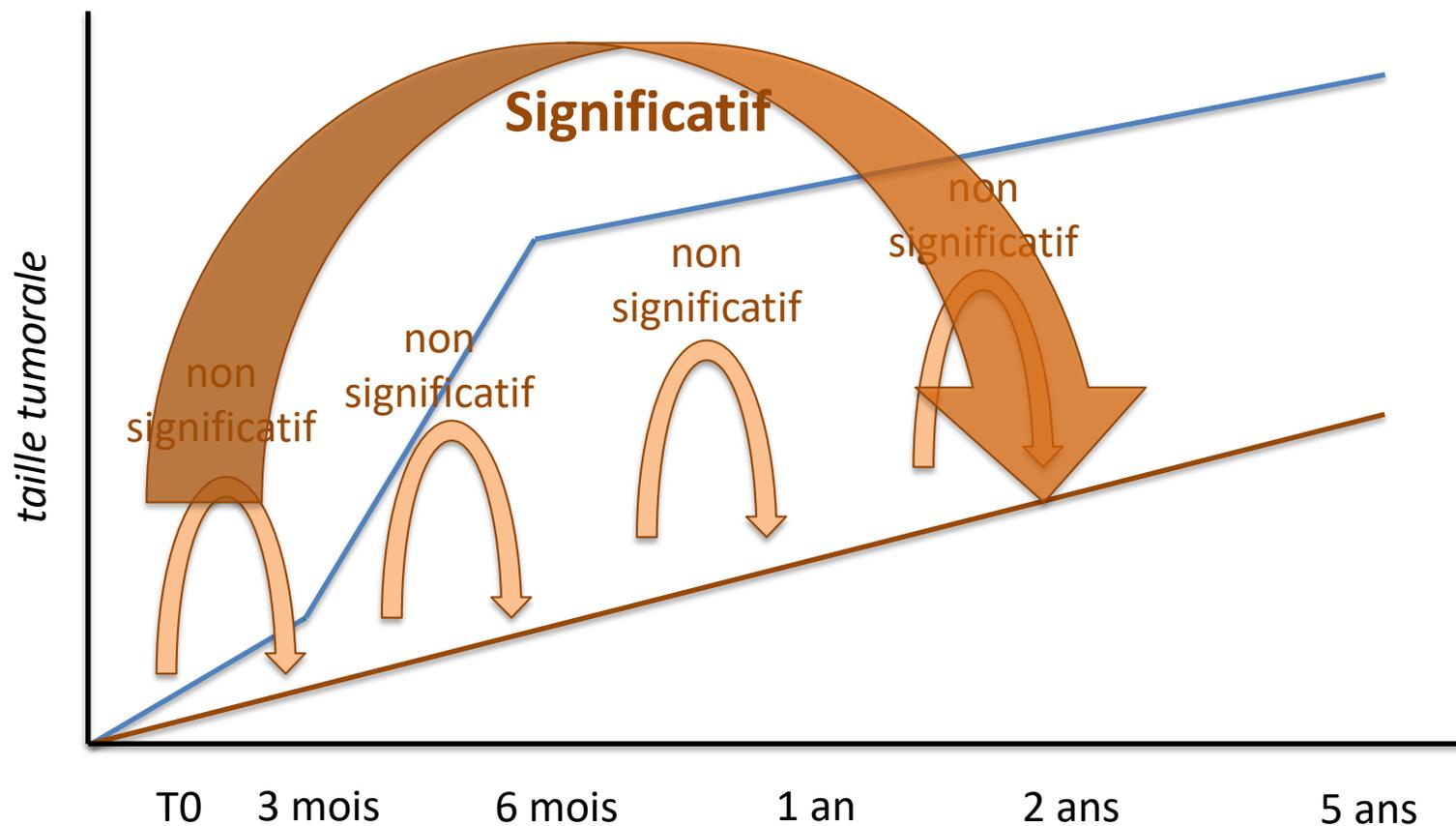
Temps portal



*Métastases
hépatiques de
TNE :
Temps artériel
tardif*



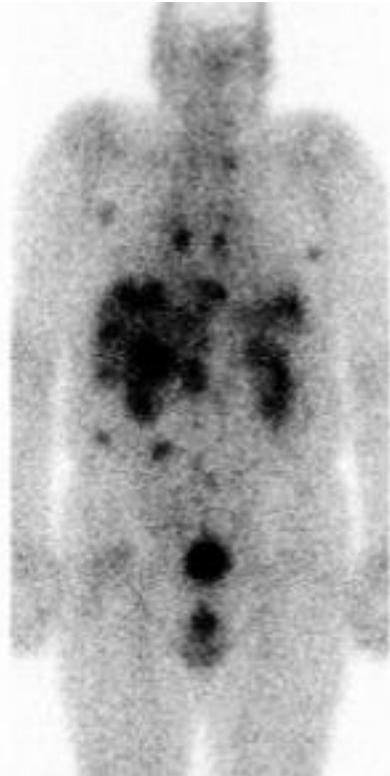
Apprécier la cinétique tumorale : TDM / IRM (*RECIST*)



Pronostique et prédictive
Imagerie fonctionnelle+++

Imagerie

- Identifier les maladies de mauvais pronostic
- Choisir un traitement médical adapté



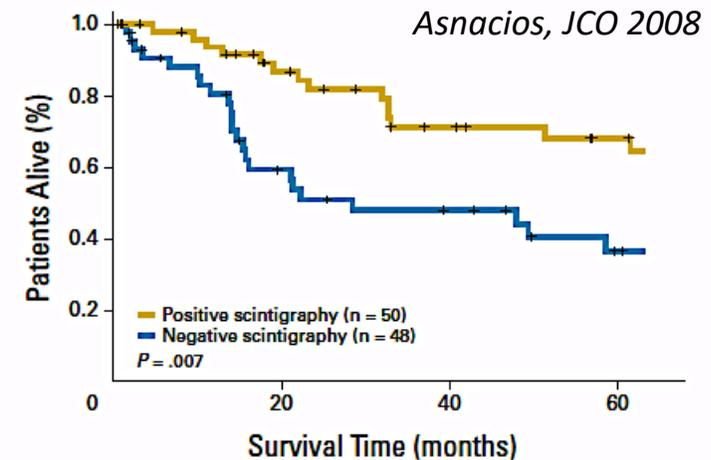
OctreoScan (SRS)

Valeur pronostique

Irradiation métabolique

Prédictif de réponse aux
SSA froids (?)

Positivité SRS requise pour
inclusion essai CLARINET



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

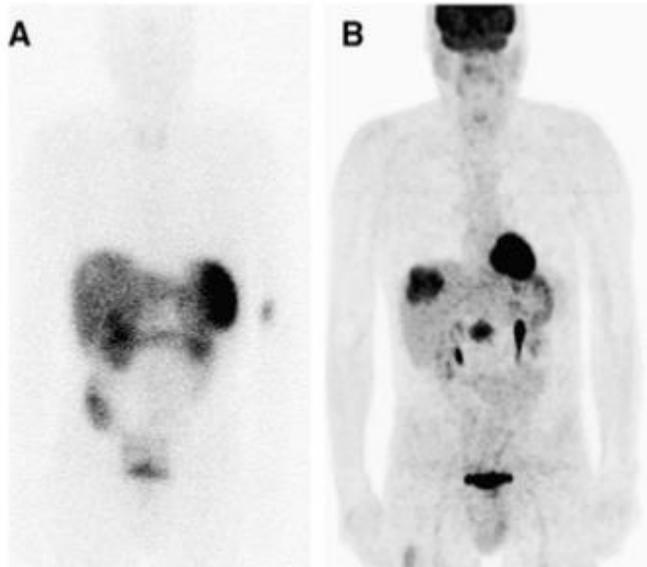
ORIGINAL ARTICLE

Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic
Neuroendocrine Tumors

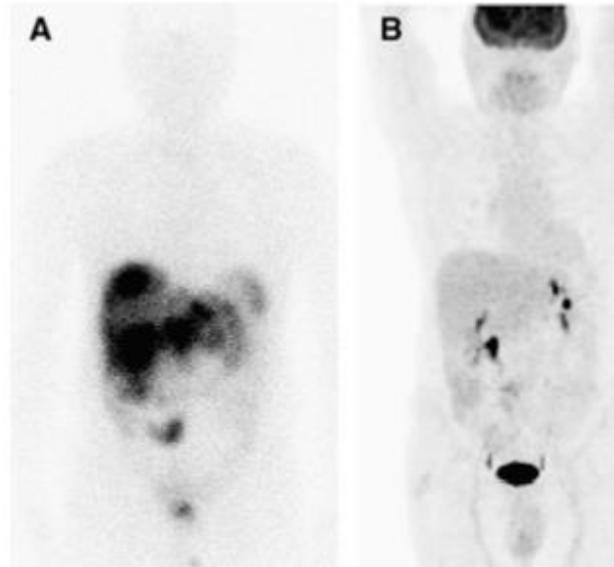
Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jarosław B. Ćwikła, M.D., Ph.D.,

Pronostique et prédictive Imagerie fonctionnelle+++

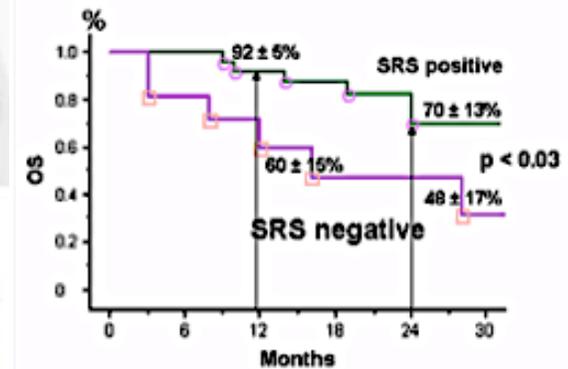
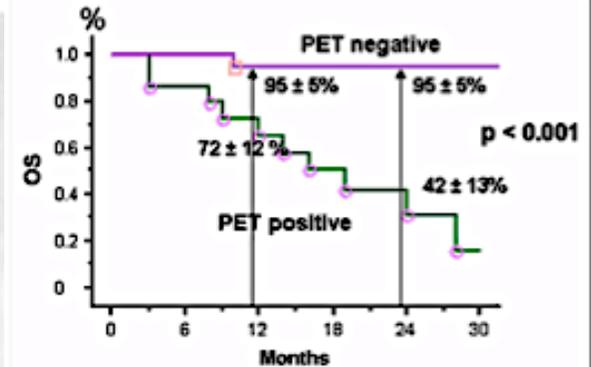
Imagerie



A 63-y-old patient who has liver metastases of pancreatic low-grade endocrine tumor. (A) SRS shows no uptake. (B) PET shows intense uptake in pancreatic tumor (SUV, 14.6; tumor-to-nontumor ratio, 6.3) and in liver metastases (SUV, 9.9; tumor-to-nontumor ratio, 4.3). Ki67 immunostaining was less than 2%; p53 immunostaining was 18%. Disease progressed at 3 mo.



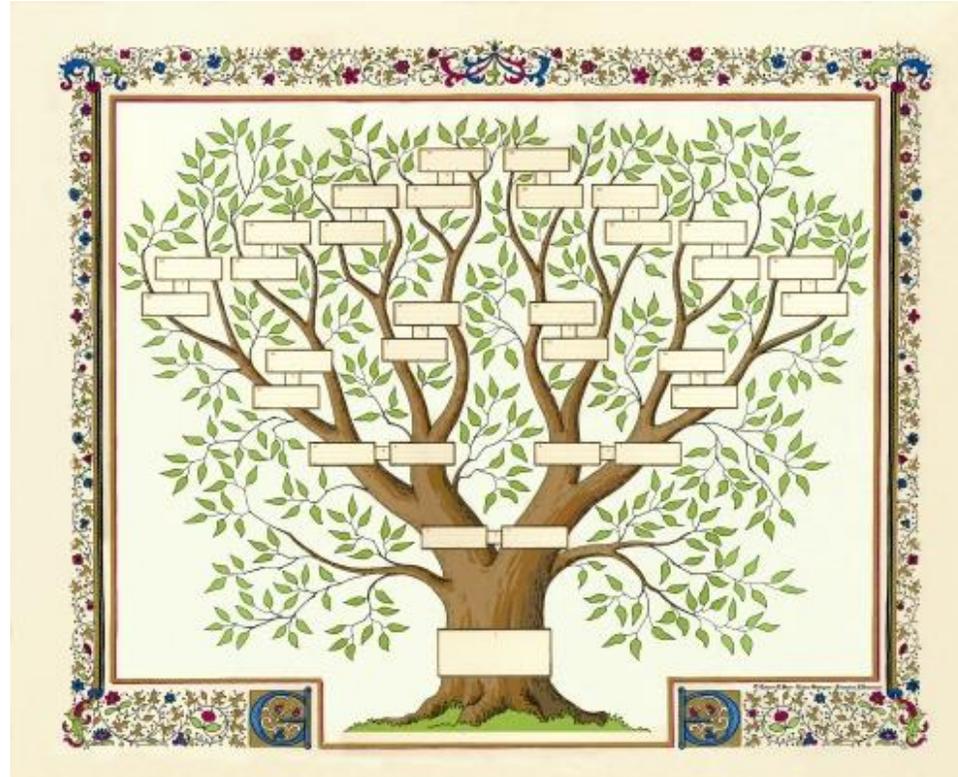
A 74-y-old patient who has low-grade ileal endocrine tumor with multifocal liver metastases. (A) SRS shows intense uptake in ileal tumor and in liver metastases. (B) PET shows no liver uptake and faint ileal uptake. Ki67 immunostaining was less than 2%; p53 immunostaining was 0%. Tumor was stable after 2.5 y of follow-up.



Garin et al J Nucl Med 2009

PET-FDG+ = facteur de mauvais pronostic.
NON RECOMMANDE en pratique pour évaluation des G1-G2
(cas par cas si Ki67 > 10%)

Prédispositions héréditaires

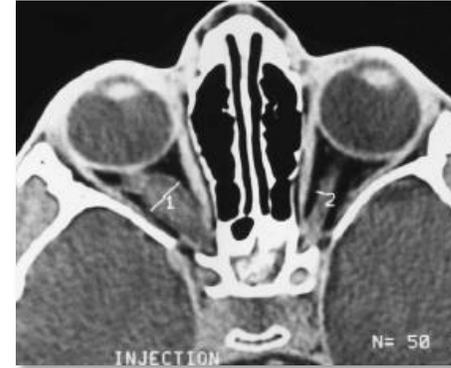


Syndromes de prédisposition autosomiques dominants

Pénétrance variable

M. P...

- M. P..., 42 ans. Découverte d'une TNE duodénale, non fonctionnelle.
- Le père de M. P... a une cécité unilatérale suite à un gliome du nerf optique.
- Le fils de M. P..., âgé de 2 ans, a été suivi en pédiatrie pour une pseudarthrose du tibia à l'âge de 6 mois.
- Quant à M. P..., il a depuis 1 an une HTA très difficile à équilibrer...



Vous examinez soigneusement M. P...



???

Neurofibromatose de type 1 = Maladie de Recklinghausen

Au moins 2 critères parmi :

1. Un apparenté du 1er degré atteint (**Autosomique dominant**)
2. Taches café au lait
3. Lentigines axillaires ou inguinales
4. Neurofibromes
5. Gliome du nerf optique
6. Nodules de Lisch
7. Lésions osseuses caractéristiques : dysplasie du sphénoïde, amincissement du cortex des os longs avec ou sans pseudarthrose

Signes mineurs : dysplasie artères rénales, discrets troubles du développement intellectuel...

Une des maladies
génétiques les +
fréquentes :
1 naissance / 3000

Dominant mais
**expressivité
très variable :**
faux cas
« sporadiques »

Risque tumoral 5-10%

- tumeurs SNC
- MPNST
+++ (neurofibrosarcomes)
- phéo / PGL
- GIST
- **rare PNETs et
Somatostatinoles
duodénaux**
- ...

Prédispositi

Inherited pNET syndromes.

Syndrome Name	Pr (p)
Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)	1
Von Hippel Lindau Disease (VHL)	2-3
Neurofibromatosis 1 (NF-1) (Von Recklinghausen disease)	20
Tuberous sclerosis (Bourneville disease)	10

Quand y penser ?

- NEM1 = 25% des gastrinomes
 - Hyperparathyroïdie
 - PNETs multiples
 - Histoire familiale
 - Age jeune ?

- 30-70% de PNETs chez les patients NEM1
- PNETs multiples, petites, bien différenciées
- non fonctionnelle > gastrinome > insulinome
 - ≈50% de la mortalité des patients NEM1
 - peut être le 1^{er} symptôme

NF-pNETs(98%)

Pour-la-maison Messages : PNETs

- Grades 3 : ne pas perdre de temps en bilans !
- Insulinomes :
 - diagnostic endocrinologique : épreuve fonctionnelle
 - localisation tumorale difficile => chirurgie
- Gastrinomes :
 - IPP prioritaires !
 - diagnostic : imagerie > épreuves fonctionnelles
 - penser à la NEM1
- Imagerie : choix et interprétation
 - => RCP dédiée