Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

Session patients

13h45-14h15 : Dictionnaire des T(N)E

Olivia HENTIC

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif

Hôpital Beaujon, 92210 Clichy

ENDOCAN

ENDOCAN-PATH

TUTHYREF

TUMEURS THYROÏDIENNES REFRACTAIRES

COMETE

Cancers de la surrénale

RENATEN

DHU UNITY

institut-digestif.com

Liens d’intérêts

Honoraires perçus, boards, recherche ou invitations congrès:

-Pfizer

-Ipsen

-Novartis

-Keocyt

-AAA

Décryptage du langage médical…..
A propos d'un cas

« …..J'ai vu ce jour Me B 60 ans pour une TNE iléales avec des métastases hépatiques. Elle a une tumeur sporadique fonctionnelle avec un syndrome carcinoïde et des marqueurs (CgA et 5 HIAA u) sont élevés à 6N . Le BNP est normal et elle n' a pas de cœur carcinoïde . Je propose de faire une PBH pour confirmer le caractère bien différencié de sa tumeur et en connaitre le grade. Je verrai si il faut une relecture TENPATH. Je programme aussi un TEP-DOPA, ainsi qu'une IRM hépatique et une TDM TAP . Je lui prescris un analogue LP et avec les résultats des examens , je présenterai son dossier en RCP RENATEN . Nous verrons si non pouvons lui proposer un traitement par RIV , peut être dans le cadre d'un essai randomisé… »

Décryptage du langage médical…..
A propos d'un cas

« …..J'ai vu ce jour Me B 60 ans pour une **TNE** iléales avec des **métastases** hépatiques. Elle a une **tumeur sporadique fonctionnelle** avec un **syndrome carcinoïde** et des **marqueurs** (**CgA et 5 HIAA u**) sont élevés à 6N . Le **BNP** est normal et elle n' a pas de **cœur carcinoïde** . Je propose de faire une **PBH** pour confirmer le caractère **bien différencié** de sa tumeur et en connaitre le **grade.** Je verrai si il faut une relecture **TENPATH.** Je programme aussi un **TEP-DOPA**, ainsi qu'une **IRM** hépatique et une **TDM TAP** . Je lui prescris un **analogue LP** et avec les résultats des examens , je présenterai son dossier en **RCP RENATEN**. Nous verrons si non pouvons lui proposer un traitement par **RIV** , peut être dans le cadre d'un **essai randomisé**… »

Quelle tumeur ?

- NE = neuroendocrine et non plus endocrine

- Tumeur NE (TNE, NET)
- Carcinome NE (CNE, NEC))
- Néoplasie NE (NNE, NEN)

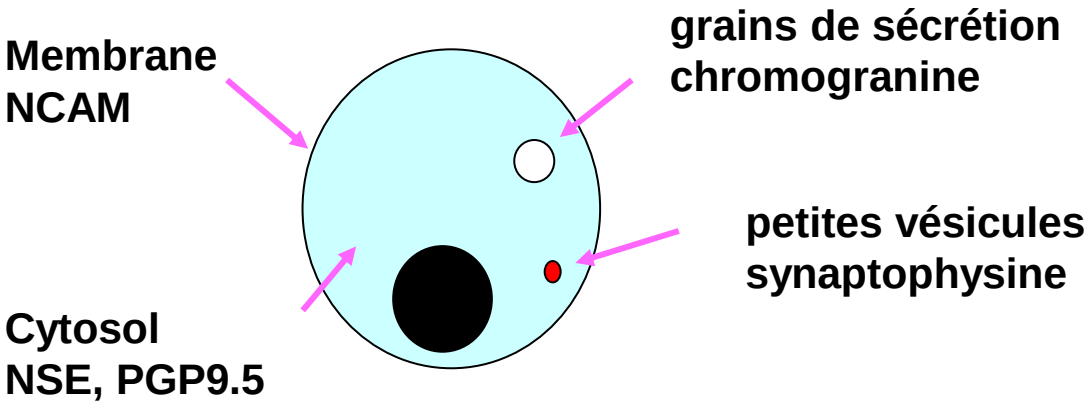
- Tumeur carcinoïde (≠ syndrome carcinoïde)

Evolution terminologie
- Au cours du temps
- Selon les classifications

Tumeurs neuro-endocrines : prolifération de cellules du même nom

- Cellules dispersées (tube digestif et poumon) ou formant des glandes endocrines (hypophyse, pancréas, surrénales..)

- Exprimant des marqueurs endocrines (chromogranine) et neuroendocrines (NCAM, synaptophysine,NSE, PGP9.5)



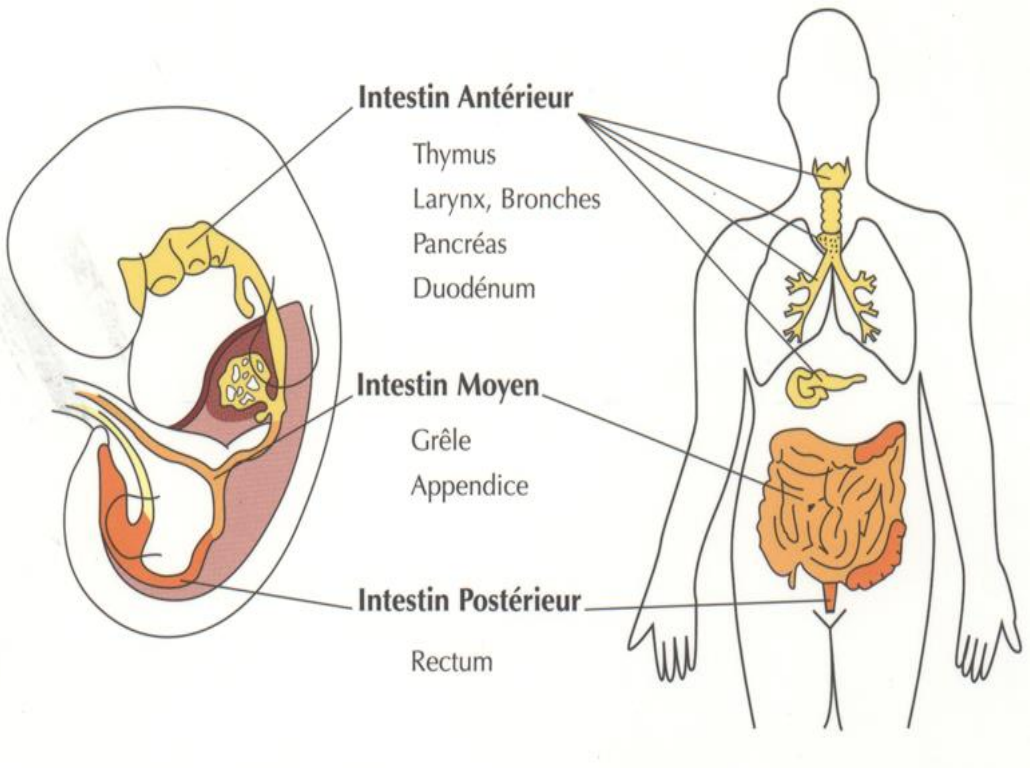
- Les cellules neuroendocrines digestives sécrètent des hormones peptidiques jouant un rôle clé dans de nombreuses fonctions digestives

Solcia et al. WHO international histological classification of tumours.Springer (Berlin) 2000

Sièges et répartition TNE

Digestives (70%) > bronchiques

- Appendice : 20%
- Côlon et rectum : 30%
- Intestin grêle : 30%
- Pancréas : 8%
- Estomac : 5%
- Œsophage : 1%



Modlin et al. Cancer 1997;79:813

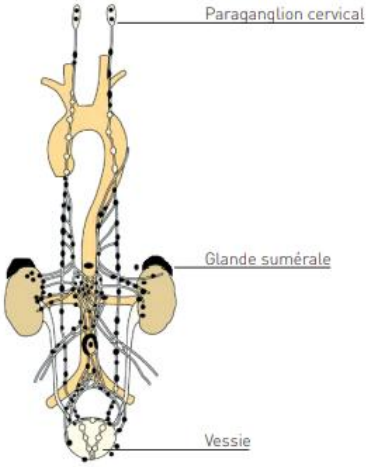
Sièges et répartition TNE

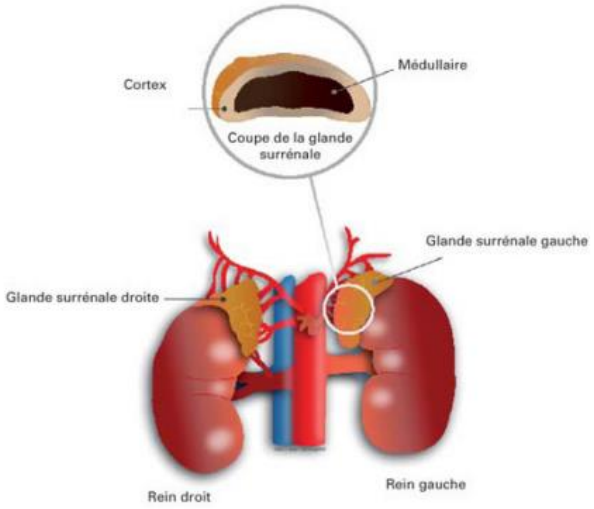
…….. rein, ovaire , sein , ORL, foie, vésicule, prostate…

< 5%

Sièges et répartition TNE

Paragangliome
Phéochromocytome
Carcinome médullaire thyroïde



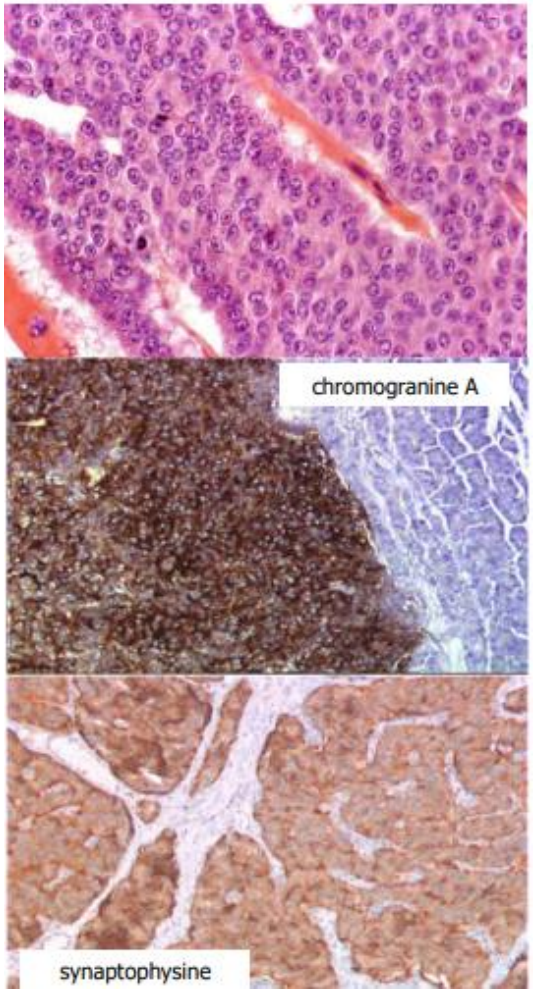


Sécrétion Cathécolamines
Parfois génétique

Sécrétion Calcitonine
Parfois génétique

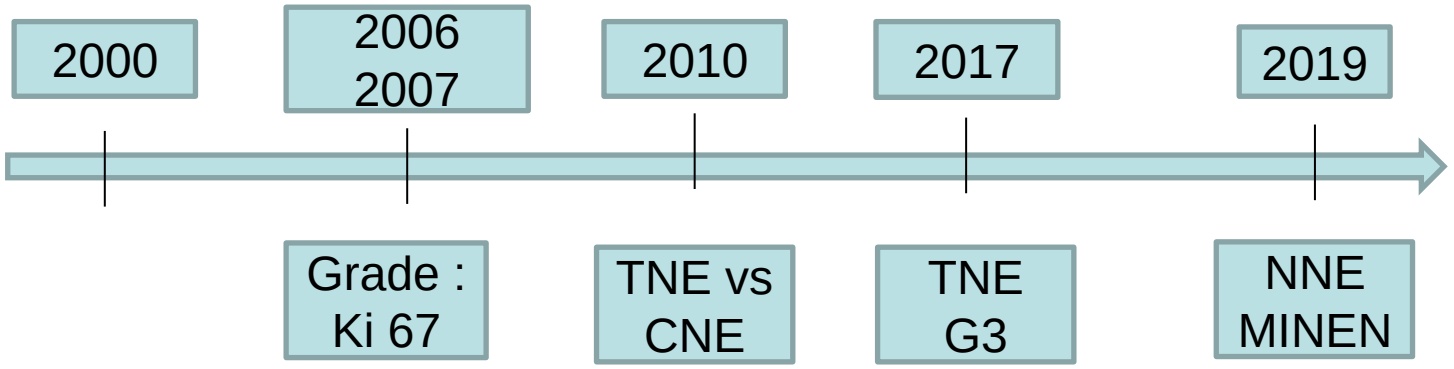
Histologie : par biopsie (©PBH), chirurgie

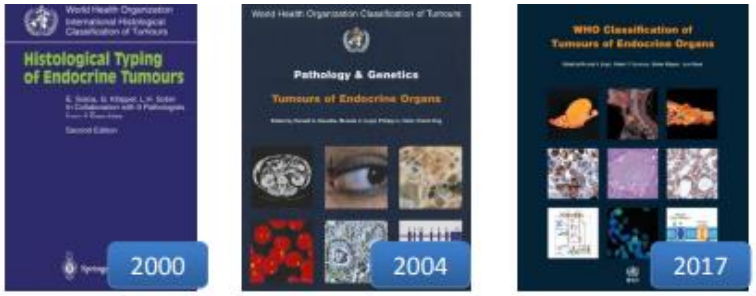
- Morphologie neuroendocrine
- Confirmée par des marqueurs :
  - chromogranine A, synaptophysine…
- Pronostic :
  - différenciation
  - prolifération (grade avec mitoses/ Ki -67)

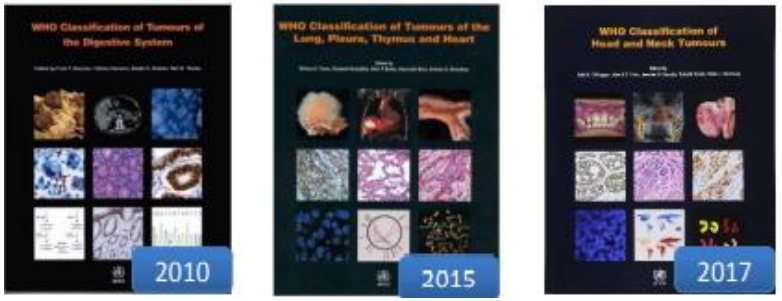


© PBH = ponction biopsie hépatique (sous échographie)

Classifications histologiques



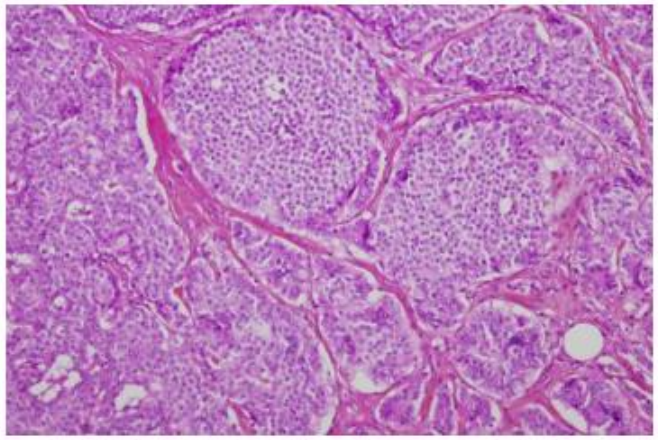




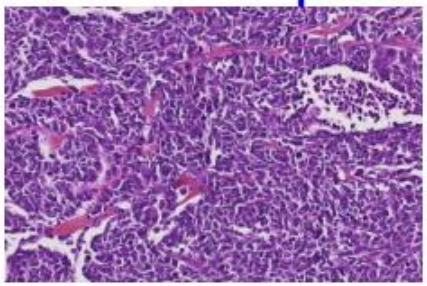
Histologie

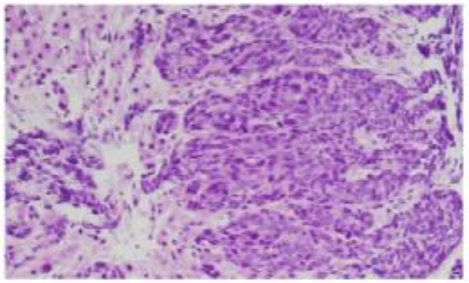
- NNE regroupent les TNE et les CNE

« bien différencié »



« peu différencié »



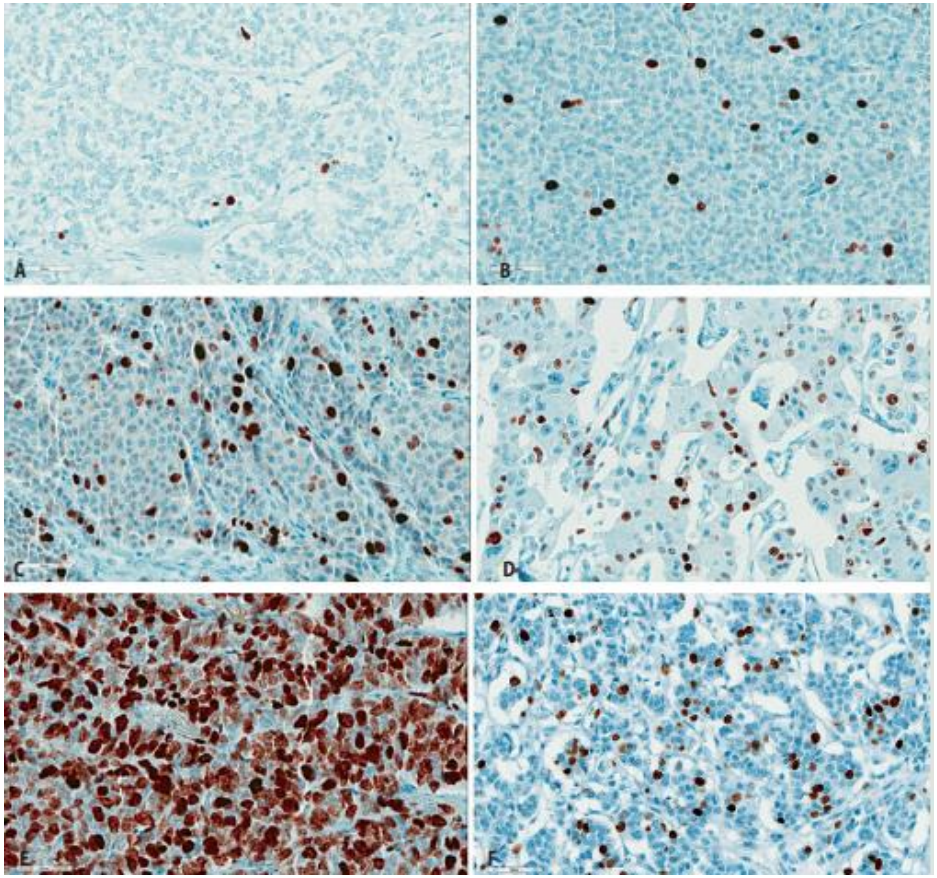


« **Tumeurs NE » ou « T. carcinoïdes** »
- Morphologie, et :
- Evolution lente
- Sécrétion / syndrome endocrinien
- Formes familiales
- Anomalies moléculaires

« **Carcinomes NE »**
- 2 sous-types morphologiques
  - CNE <u>à petites cellules</u>
  - CNE <u>à grandes cellules</u>
- Evolution rapide
- Pas de sécrétion / syndrome endocrinien
- Pas de formes familiales

➔ **Différenciation ≠ Grade**

Prolifération Ki67 (Ac MIB 1)



comptage du pourcentage de cellules positives sur 500 à 2 000 cellules au sein de champs choisis dans les zones de plus forte densité de cellules marquées

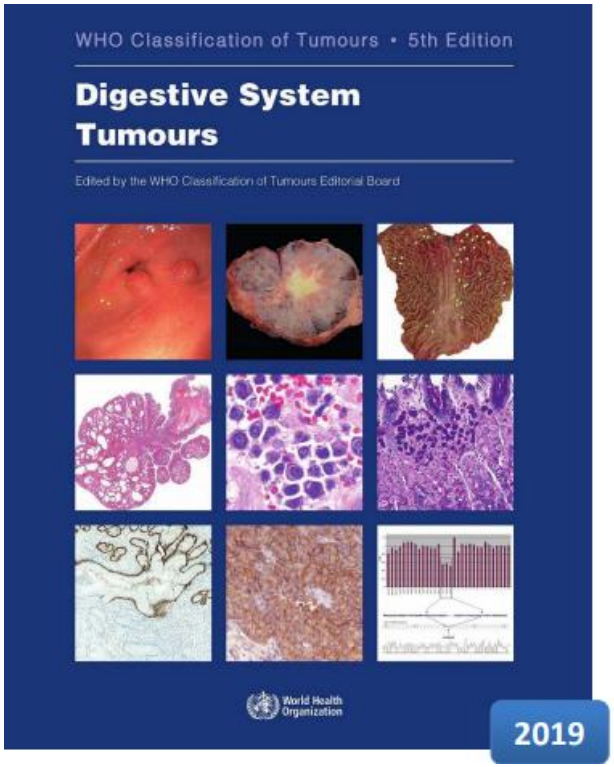
Classification 2019 NNE digestives

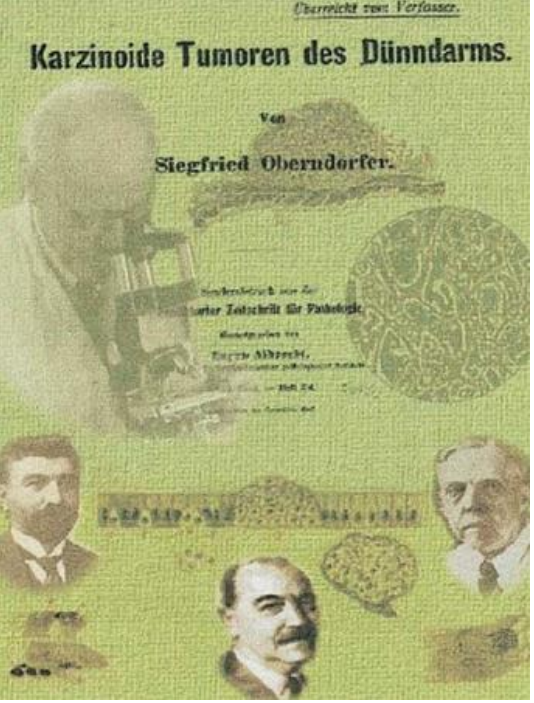
- TNE G1 (Ki67< 3%)
- TNE G2 (Ki67 ≥3% et 20%)

- CNE à petites cellules (Ki67 > 20%)
- CNE à grandes cellules (Ki67 > 20%)

- MINEN (NNE + autre chose // 30%)

Mixed NE –Non NE neoplasm





Carcinoïde ?

1907
Qui ressemble à un cancer (carcinome), moins grave

Table 1 NEN 2018 WHO proposed classification of selected NEN by site, category, family, and tumor type

Site	Category	Family	Type	Grade	Current terminology
Lung	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Pulmonary neuroendocrine tumor (NET)[a]	G1 G2	Carcinoid Atypical carcinoid[a]
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Small cell lung carcinoma (Pulmonary NEC, small cell-type)[b]		Small cell lung carcinoma
			Pulmonary NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma
Uterus (corpus and cervix)	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Uterine neuroendocrine tumor (NET)	G1 G2 G3	Carcinoid Atypical carcinoid Atypical carcinoid
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Uterine NEC, small cell-type		Small cell carcinoma
			Uterine NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma
Pancreas	Neuroendocrine neoplasm (NEN)	Neuroendocrine tumor (NET)	Pancreatic neuroendocrine tumor (NET)	G1 G2 G3	PanNET G1 PanNET G2 PanNET G3
		Neuroendocrine carcinoma (NEC)	Pancreatic NEC, small cell-type		Small cell NE carcinoma
			Pancreatic NEC, large cell-type		Large cell NE carcinoma

Sporadique vs génétique

- Sporadique :
- tumeur non héréditaire, souvent unique

- Génétique :
- transmission héréditaire liée à anomalie d'un gène, souvent multiples et associées à d'autres pathologies

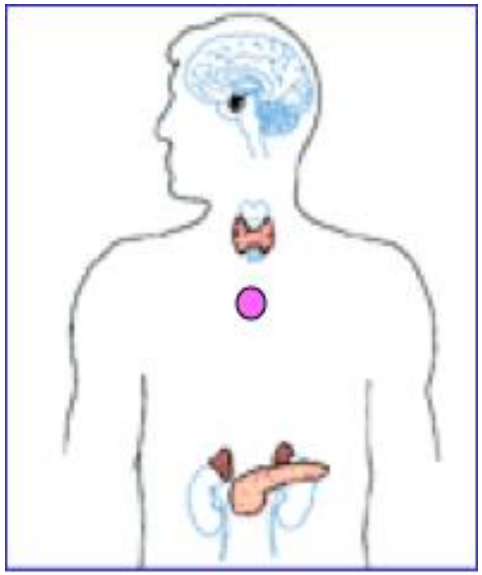
NEM1, NEM2 (néoplasie endocrine multiple)

VHL (von Hippel Lindau)

NF1 (neurofibromatose) ou Recklinghausen

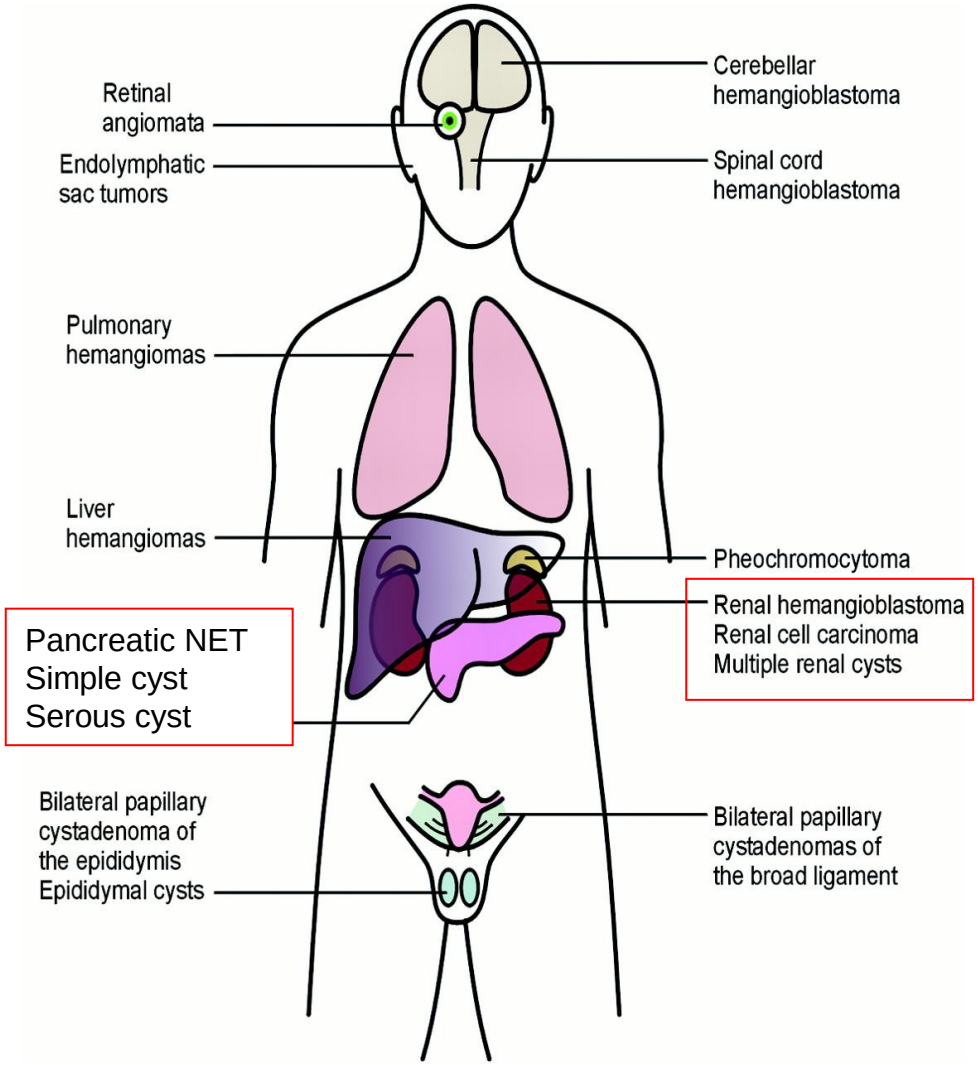
Syndrome de prédisposition génétique

NEM 1



- Hyperparathyroïdie primaire (> 90%)
- Tumeurs hypophysaires (15-40%)
- **TNE duodéno-pancréatique** (30-70%)
- Tumeur/hyperplasie surrénales (20-50%)
- EC-Lomes du fundus (si SZE – 20%)
- « Carcinoïde » bronchique/thymique (< 5%)
- Lésions cutanées
- Tumeurs nerveuses (épendymome, méningiome)

VHL 1



Fonctionnelle vs non fonctionnelle

- TNE → hormones → symptômes

= syndrome hormonal = TNE fonctionnelle

- Parfois hormone qu'on dose mais pas de symptôme : TNE non fonctionnelle

- Le plus souvent TNE non fonctionnelles

- (rarement syndromes hormonaux métachrones)

De Mestier Ann Intern Med 2015

Syndromes hormonaux

TNE pancréatique fonctionnelle

- Insulinome: *insuline*
- gastrinome (Zollinger Ellison): *gastrine*
- VIPome (Verner Morisson , cholera endocrine): *VIP*
- Glucagonome: *glucagon*
- « somatostatinome »

TNE intestin grêle fonctionnelle

- syndrome carcinoïde : *5HIAAu*

Marqueurs biologiques
(sang/urine)

RCP Réunions concertations pluridisciplinaires

- Spécialisation des RCP :
  - Orientation selon le centre (**digestif**/pulmonaire/thyroïde/surrénale)

- Fréquence : Mensuelle ou bi-mensuelle avec possibilité de visioconférences/ hebdomadaire parfois

  ❖ Gros centre: 500 dossiers /120 nouveaux patients par an

RENATEN

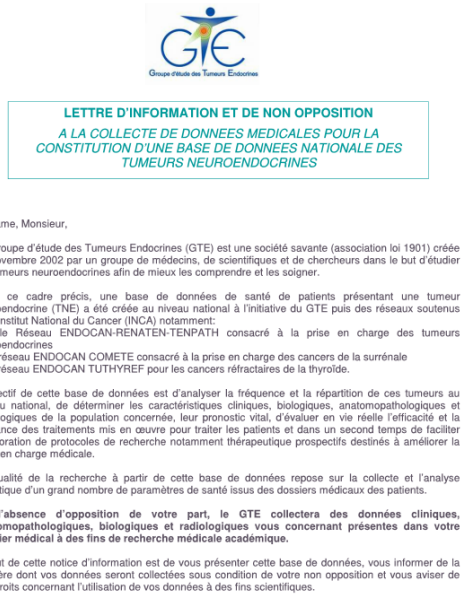
TENpath

Réunions concertations pluridisciplinaires

- Tous les patients :

- avis d'experts (diagnostic et traitement)
- accès aux thérapies innovantes ou spécialisées
- accès aux protocoles de recherche clinique activés

- Recherche (base de données du GTE)



GTE
Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

LETTRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION

A LA COLLECTE DE DONNEES MEDICALES POUR LA CONSTITUTION D'UNE BASE DE DONNEES NATIONALE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES

Madame, Monsieur,

Le Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) est une société savante (association loi 1901) créée en novembre 2002 par un groupe de médecins, de scientifiques et de chercheurs dans le but d'étudier les tumeurs neuroendocrines afin de mieux les comprendre et les soigner.

Dans ce cadre précis, une base de données de santé de patients présentant une tumeur neuroendocrine (TNE) a été créée au niveau national à l'initiative du GTE puis des réseaux soutenus par l'Institut National du Cancer (INCA) notamment:

- le Réseau ENDOCAN-RENATEN-TENPATH consacré à la prise en charge des tumeurs neuroendocrines
- le réseau ENDOCAN COMETE consacré à la prise en charge des cancers de la surrénale
- le réseau ENDOCAN TUTHYREF pour les cancers réfractaires de la thyroïde.

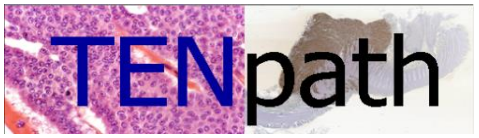
L'objectif de cette base de données est d'analyser la fréquence et la répartition de ces tumeurs au niveau national, de déterminer les caractéristiques cliniques, biologiques, anatomopathologiques et radiologiques de la population concernée, leur pronostic vital, d'évaluer en vie réelle l'efficacité et la tolérance des traitements mis en œuvre pour traiter les patients et dans un second temps de faciliter l'élaboration de protocoles de recherche notamment thérapeutique prospectifs destinés à améliorer la prise en charge médicale.

La qualité de la recherche à partir de cette base de données repose sur la collecte et l'analyse statistique d'un grand nombre de paramètres de santé issus des dossiers médicaux des patients.

En l'absence d'opposition de votre part, le GTE collectera des données cliniques, anatomopathologiques, biologiques et radiologiques vous concernant présentes dans votre dossier médical à des fins de recherche médicale académique.

Le but de cette notice d'information est de vous présenter cette base de données, vous informer de la manière dont vos données seront collectées sous condition de votre non opposition et vous aviser de vos droits concernant l'utilisation de vos données à des fins scientifiques.

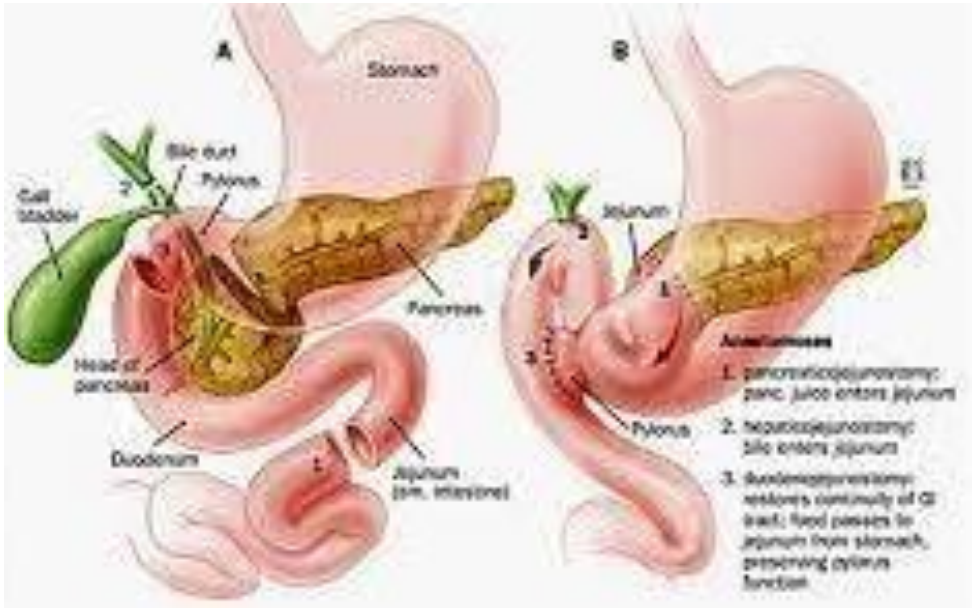
RENATEN



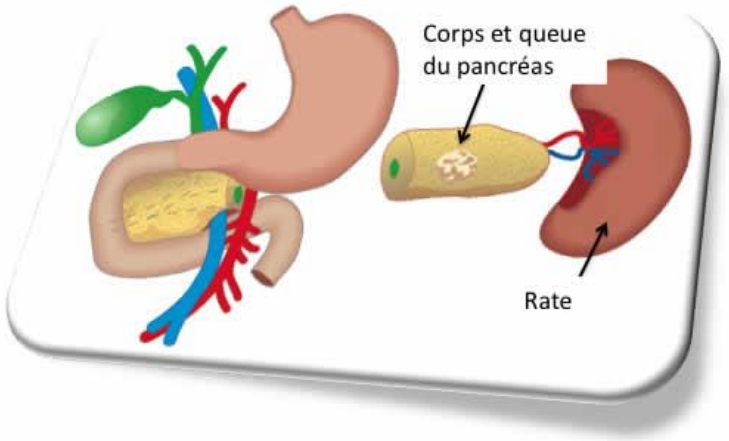
Traitement

- Chirurgie : DPC, SPG

Duodénopancréatectomie gauche



Spleno-pancréatectomie gauche

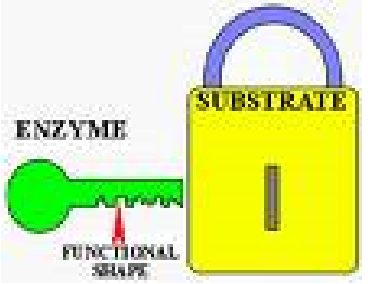


Traitement : analogue ?

- Somatostatine = hormone naturelle
  - action médiée par 5 sous types de récepteurs (sst 1- sst 5)
    - ✓ récepteurs à 7 domaines transmembranaires
    - ✓ couplés à la proteine G
  - inhibition de nombreuses fonctions physiologiques:

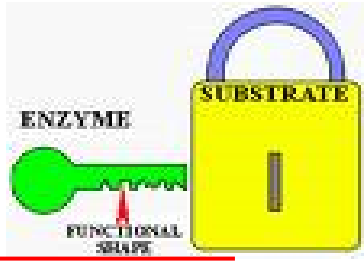
    diminution de concentration sérique de nombreux peptides (insuline, glucagon, gastrine, enzymes pancréatiques..), contractions digestives et vésiculaire, flux sanguin intestinal..

80 à 90 % : cellules tumorales endocrines expriment des récepteurs de la somatostatine



Yamada et al, 1992

Traitement : analogue?



- Somatostatine :

- problème: ½ vie courte (< 3 minutes)
- développement des analogues (8 AA): ½ vie x 40 (1982)

Octreotide (6-8h)
Octreotide LAR et Lanreotide AG (4 semaines)

Somatostatine : forte affinité avec 5 sous types

≠ Analogues : forte affinité avec sst 2+/- sst 5

Table 3 | Somatostatin receptor subtype-binding affinity of somatostatin analogs.

Compound	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
RECEPTOR SUBTYPE AFFINITY (IC50, nM)					
Somatostatin-14	2.26	0.23	1.43	1.77	0.88
Somatostatin-28	1.85	0.31	1.3	ND	0.4
Octreotide	1140	0.56	34	7030	7
Lanreotide	2330	0.75	107	2100	5.2
Pasireotide	9.3	1	1.5	>100	0.16

cellules tumorales endocrines:
sst 2 et sst 5 +++

Rinke et al, JCO 2009
Caplin et al NEJM 2014

Traitement

- Thérapies ciblées (≠ chimiothérapies)

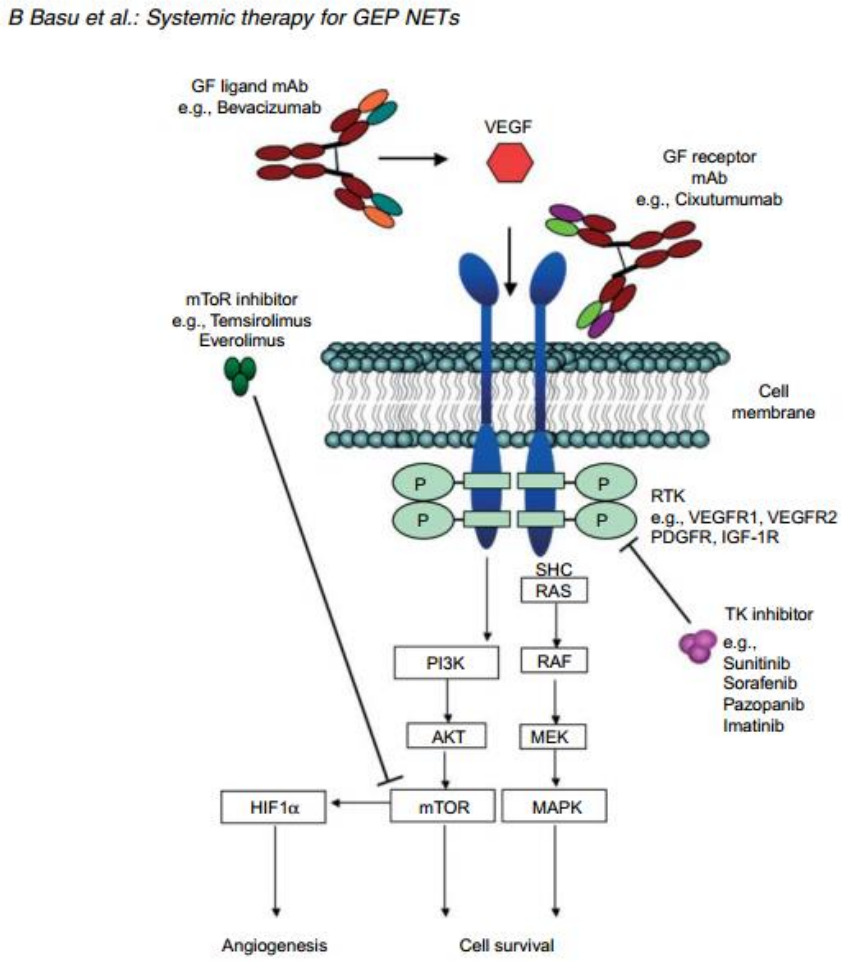


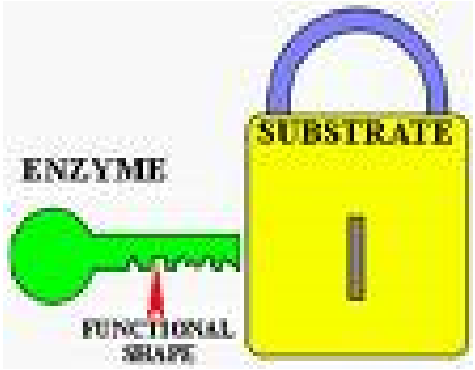
Figure 1 Molecular targeted therapy for NETs.

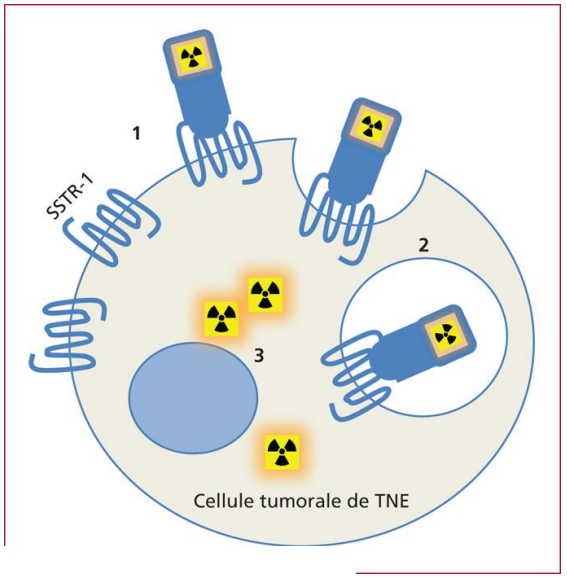
Raymond et al NEJM 2011
Yao et al NEJM 2011

Traitement

- RIV = radiothérapie interne vectorisée ≠ radiothérapie externe

- ^{177}Lu-DOTA-Octreotate: ^{177}Lu-DOTA-TATE





ORIGINAL ARTICLE

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

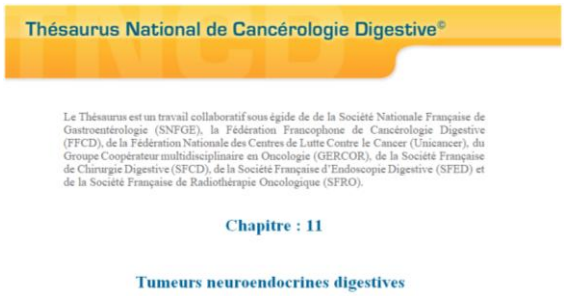
Jonathan Strosberg, M.D., Ghassan El-Haddad, M.D., Edward Wolin, M.D., Andrew Hendifar, M.D., James Yao, M.D., Beth Chasen, M.D., Erik Mittra, M.D., Ph.D., Pamela L. Kunz, M.D., Matthew H. Kulke, M.D., Heather Jacene, M.D., David Bushnell, M.D., Thomas M. O'Dorisio, M.D., et al., for the NETTER-1 Trial Investigators*

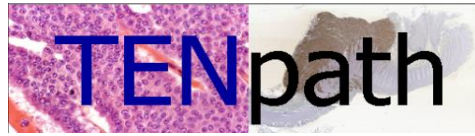
Conclusion

- Pathologie rare et hétérogène
- Différents niveaux de gravité
- Peut toucher tous les organes (surtout tractus digestif)
- Parfois syndrome génétique
- Symptômes spécifiques ou non, pas toujours de sécrétion
- Prise en charge multidisciplinaire

→ Expertise : Histologie (TENPATH) et RCP/centre RENATEN

→ Recommandations // guidelines



www.tncd.org

www.enets.org