

Les tumeurs neuro-endocrines bien différenciées

➔ **Guillaume Cadiot**

(✉) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU, 51100 Reims

E-mail : gcadiot@chu-reims.fr

Objectifs pédagogiques :

- Connaître les critères OMS et les profils évolutifs selon la localisation et la taille
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Indications du traitement chirurgical et endoscopique
- Indications du traitement médical

Liens d'intérêt :

Board : Ipsen, Novartis, Kéocyt

Le référentiel de prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE) en France est le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) (www.tncd.org) dont le chapitre consacré aux TNE est en cours de modifications, sa nouvelle version sera disponible lors des JFHOD 2016. Ne seront abordées ici que les TNE bien différenciées digestives et pancréatiques. En France le Groupe d'étude des TNE (GTE) a mis en place un réseau de prise en charge (RENATEN) constitué de RCP régionales de référence dans ce domaine et dans lesquelles ces tumeurs doivent être discutées. Le réseau RENATEN est en lien avec un réseau anatomopathologique (TENpath) et aussi génétique (TENgen). La prise en charge des TNE étant basée en grande partie sur l'analyse anatomopathologique, une relecture des prélèvements tumoraux s'impose souvent auprès d'un expert du réseau TENpath.

Classifications OMS, TNM et facteurs pronostiques

En plus de son intérêt diagnostique, l'analyse anatomopathologique apporte des informations pronostiques influençant la prise en charge. La classification anatomopathologique utilisée est la classification OMS 2010 basée sur l'indice de prolifération Ki67 et l'indice mitotique qui comporte 4 groupes : grades 1 à 3 et tumeurs mixtes adéno-neuroendocrines. Les tumeurs G3 sont considérées peu différenciées dans cette classification. Cependant elle est imparfaite car elle ne prend pas en compte les tumeurs G3 qui sont bien différenciées dans environ 20 % des cas. De plus les seuils définissant les grades sont discutés. La répartition des grades est variable selon le site de la tumeur primitive. Les TNE iléales sont toujours bien différenciées, alors que les TNE pancréatiques

sont plus souvent agressives (Ki67 plus élevé, parfois G3). La quantité de matériel tumoral doit être suffisante pour permettre une bonne analyse. Dans le cas contraire, il ne faut pas hésiter à faire d'autres prélèvements. La tumeur est ensuite classée selon la classification TNM (www.tncd.org).

Les principaux facteurs pronostiques sont le grade OMS, le degré de différenciation, l'existence de métastases (stade TNM) et le site de la tumeur primitive. Par exemple, les TNE du grêle sont presque toujours malignes même si elles sont de petite taille (T1) et de faible grade (G1), alors que les TNE gastriques T1 G1 sont presque toujours bénignes.

Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique comporte : la classification OMS correcte des tumeurs, la recherche d'un syndrome de prédisposition génétique dans certaines situations (néoplasie endocrinienne multiple de type 1 essentiellement), la recherche d'une sécrétion tumorale et la détermination du site de la (ou des) tumeurs primitives et de l'extension loco-régionale et à distance.

Sur le plan biologique, les peptides/amines en rapport avec les signes cliniques doivent être dosés. Il est inutile de tout doser. La chromogranine A doit être dosée systématiquement sachant que sa sensibilité est faible et surtout sa spécificité très imparfaite avec de nombreux faux positifs.

Le bilan d'extension tumorale comporte une imagerie en coupe (TDM TAP, IRM) et une imagerie scintigraphique. Les modalités de réalisation des TDM et des IRM sont particulières aux TNE avec notamment un temps artériel tardif et un temps portal, ce qui n'est habituellement pas fait dans les autres indications par les radiologues. Le non

respect des temps d'injection est la cause habituelle de la non détection des tumeurs. Pour les TNE bien différenciées, l'imagerie scintigraphique faite en France est l'Octréoscan. Cependant, il est maintenant démontré que les techniques de type PET ont une bien meilleure sensibilité. On propose donc de plus en plus, selon la disponibilité une TEP F-DOPA dans les TNE du grêle et on espère pouvoir disposer dans les mois qui viennent de TEP avec des analogues de la somatostatine, qui remplaceront alors l'Octréoscan. La TEP FDG est indiquée dans les TNE peu différenciées et les TNE bien différenciées très proliférantes (Ki67 > 10 %) ou si l'Octréoscan est négatif. Là aussi ses indications vont évoluer car il est démontré qu'une fixation en TEP-FDG est un paramètre de mauvais pronostic. Enfin, dans certaines situations l'échoendoscopie a sa place : TNE des organes accessibles, NEM1... L'échoendoscopie permet aussi les biopsies, ce qui peut être le seul moyen de confirmer la nature neuroendocrine des tumeurs et de la classer selon OMS.

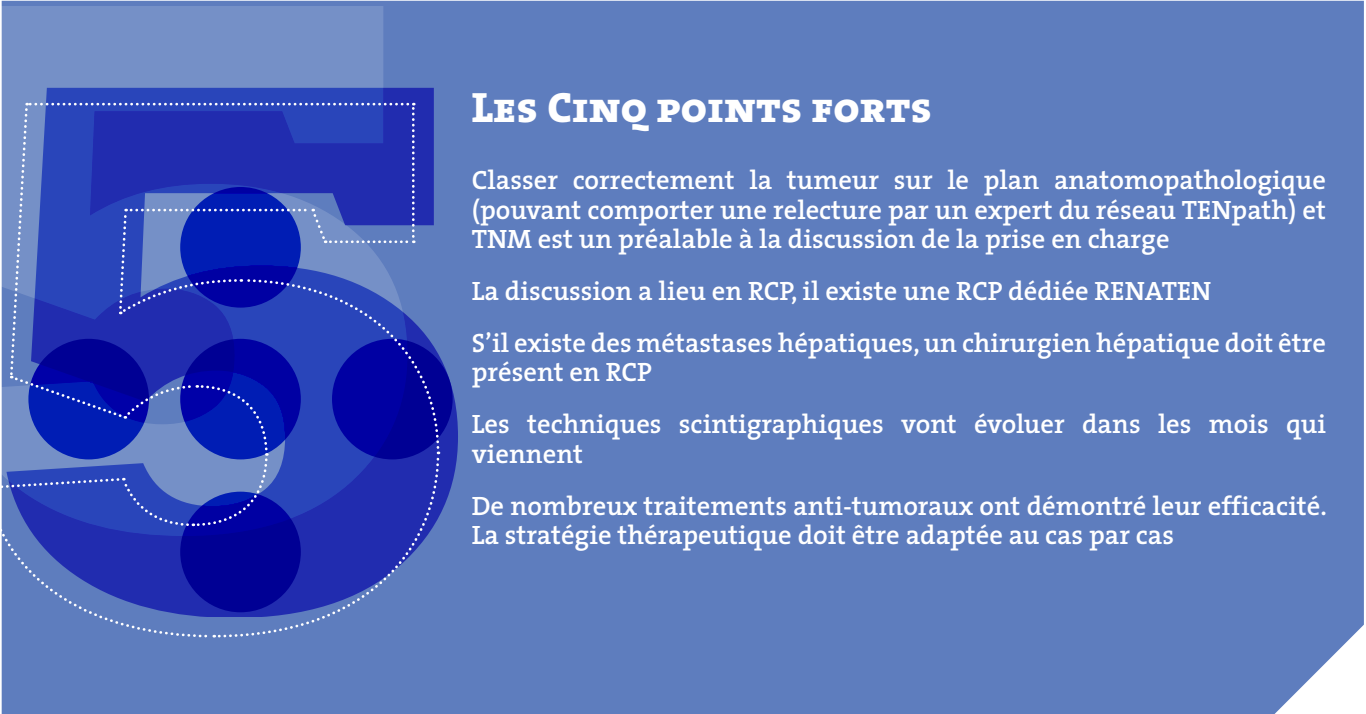
Indications thérapeutiques

Il est impossible ici de synthétiser les indications thérapeutiques en

quelques lignes. Le traitement symptomatique est prioritaire et souvent urgent : IPP dans le syndrome de Zollinger-Ellison, insulinome, syndrome carcinoïde, VIPome... Les TNE peu différenciées relèvent d'une chimiothérapie urgente du fait de leur évolutivité. La chirurgie des métastases/destruction par radiofréquence doit être discutée de façon systématique en RCP quand la tumeur est bien différenciée et pas trop évolutive. Enfin, nous avons maintenant à notre disposition de nombreux traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité antitumorale: analogues de la somatostatine, thérapies ciblées, chimiothérapie, (chimio)embolisation intra-artérielle hépatique, radiothérapie interne vectorisée... Leur place dans l'arsenal thérapeutique n'est pas encore parfaitement définie ; elle dépend de nombreux paramètres ce qui justifie la discussion au cas par cas au sein d'une RCP dédiée RENATEN.

Références

1. Thésaurus National de Cancérologie Digestive: www.tncd.org
2. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. *Hépatogastro* 2013;20:160-6.
3. Scoazec J-Y, Couvelard A, pour Le Réseau Tenpath. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014? *Ann Pathol* 2014;34:40-50.
4. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, *et al.* Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:657-64.
5. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
6. Pape U-F, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-56.
7. Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C, Cadiot G. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumors. *Dig Liver Dis.* 2012;44:95-105.
8. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, *et al.* Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15:8-21.



LES CINQ POINTS FORTS

- Classer correctement la tumeur sur le plan anatomopathologique (pouvant comporter une relecture par un expert du réseau TENpath) et TNM est un préalable à la discussion de la prise en charge
- La discussion a lieu en RCP, il existe une RCP dédiée RENATEN
- S'il existe des métastases hépatiques, un chirurgien hépatique doit être présent en RCP
- Les techniques scintigraphiques vont évoluer dans les mois qui viennent
- De nombreux traitements anti-tumoraux ont démontré leur efficacité. La stratégie thérapeutique doit être adaptée au cas par cas