ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Prise en charge d'une tumeur carcinoïde du tube digestif

Philippe RUSZNIEWSKI

FMC-HGE, JFHOD, 27 mars 2010

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif
Gastroentérologie-Pancréatologie,
Hôpital Beaujon, Université Paris VII, Clichy

PMAD
PÔLE DES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

CONFLITS D'INTÉRÊT

- Conseil scientifique : **laboratoires Pfizer, Novartis, Ipsen**

Quel est votre diagnostic ?

- Femme âgée de 50 ans
- Diarrhée d'allure motrice depuis 6 mois – pyrosis et régurgitations
- Flushes du visage constatés par le mari
- Examen clinique normal
- Iléocoloscopie et EOGD normales
- Echographie abdominale normale

- Chromogranine A 550 ng/ml, N<105
- Sérotonine plasmatique 3N

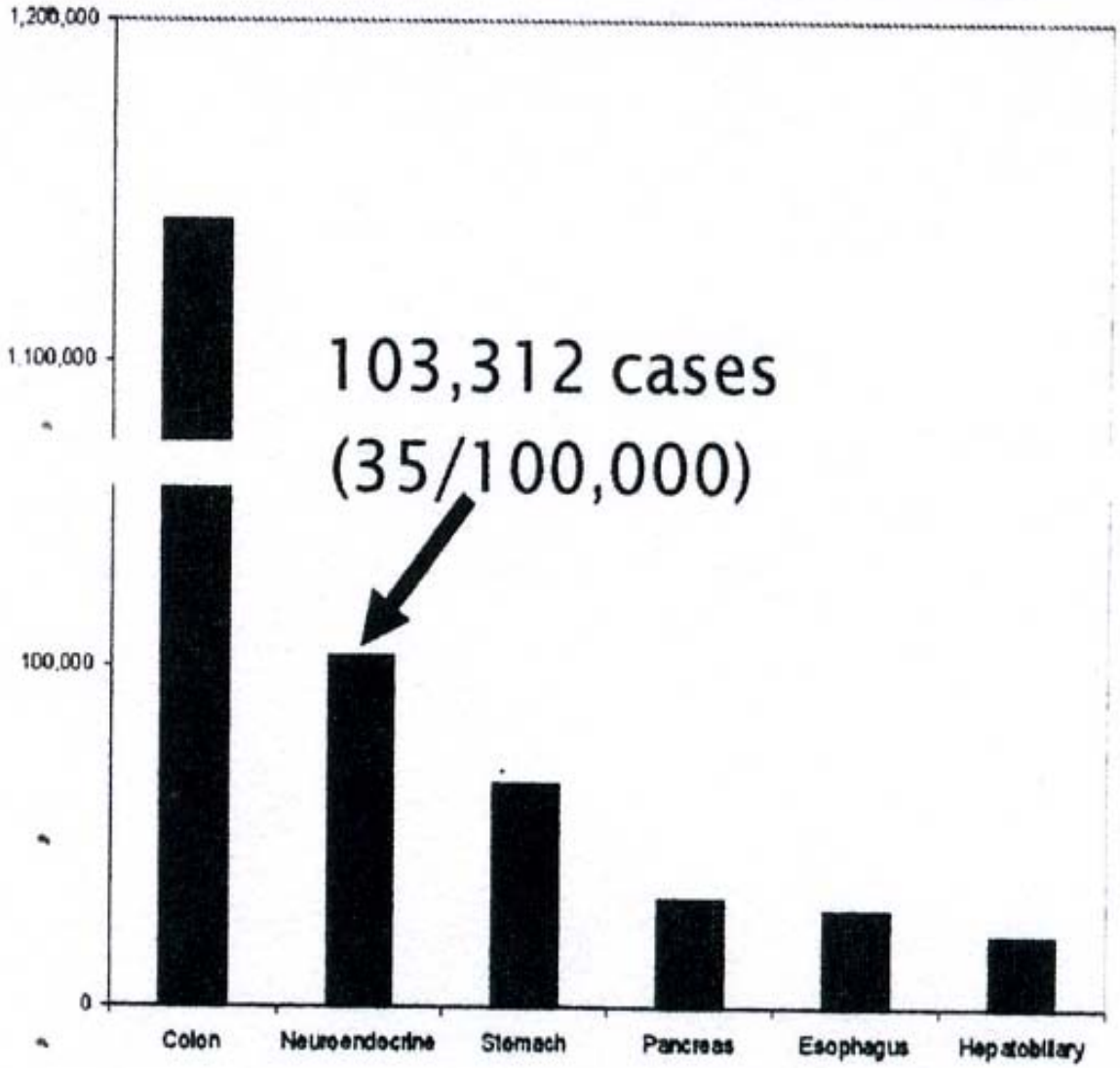
Que signifie le terme carcinoïde et quand l'employer ?

- 1908 Oberndörfer « karzinoid »

- Depuis, grande confusion …
- En toute rigueur, à abandonner
  - Acception la plus large : tumeur endocrine bien différenciée d'origine intestinale secrétant de la sérotonine
  - Mais l'OMS ajoute récemment à la confusion en le réintroduisant comme synonyme de tumeur endocrine

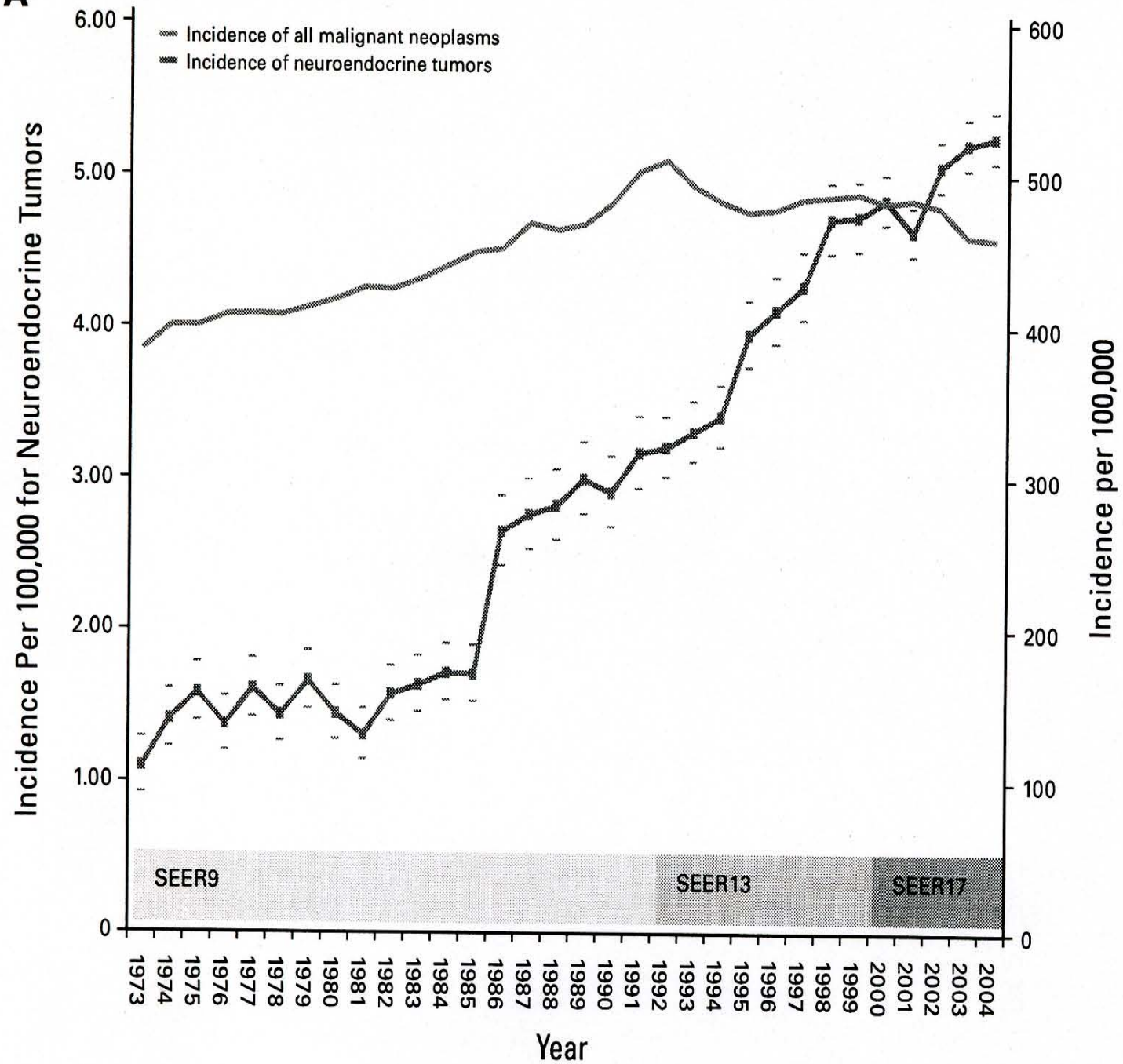
NETs: 2004 US Prevalence

29-year limited duration prevalence analyses based on SEER



Adapted from: Yao JC et al. JCO 2008

A



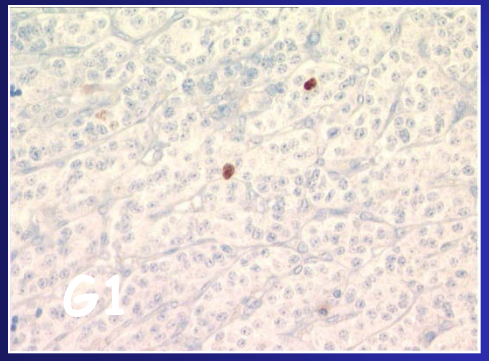
Year	Incidence (95% CI)
1973	1.09 (0.92 to 1.28)
1974	1.40 (1.22 to 1.61)
1975	1.58 (1.39 to 1.78)
1976	1.37 (1.20 to 1.56)
1977	1.61 (1.42 to 1.81)
1978	1.43 (1.27 to 1.62)
1979	1.66 (1.48 to 1.86)
1980	1.44 (1.28 to 1.63)
1981	1.30 (1.14 to 1.48)
1982	1.57 (1.40 to 1.76)
1983	1.63 (1.46 to 1.83)
1984	1.71 (1.53 to 1.91)
1985	1.70 (1.53 to 1.90)
1986	2.65 (2.42 to 2.88)
1987	2.76 (2.53 to 3.00)
1988	2.82 (2.59 to 3.06)
1989	3.00 (2.76 to 3.24)
1990	2.91 (2.68 to 3.15)
1991	3.17 (2.94 to 3.41)
1992	3.21 (3.01 to 3.41)
1993	3.31 (3.11 to 3.51)
1994	3.41 (3.21 to 3.62)
1995	3.95 (3.74 to 4.17)
1996	4.11 (3.89 to 4.33)
1997	4.27 (4.05 to 4.49)
1998	4.71 (4.49 to 4.95)
1999	4.73 (4.50 to 4.96)
2000	4.84 (4.68 to 5.01)
2001	4.63 (4.47 to 4.79)
2002	5.06 (4.90 to 5.23)
2003	5.21 (5.04 to 5.38)
2004	5.25 (5.09 to 5.42)

Classification TNM des tumeurs carcinoïdes digestives

- Rappel : tous les carcinoïdes ne sont pas malins
- Classification ENETS 2006-2007
- Classification AJCC/UICC 2009
  - T1 à T4
  - N0 à N2
  - M0/M1

- Stadification
  - Stade 0 Tis N0 M0
  - Stade I T1, T2 N0 M0
  - Stade IIA T3 N0 M0
  - Stade IIB T4 N0 M0
  - Stade IIIA Any T N1 M0
  - Stade IIIB Any T N2 M0
  - Stade IV Any T Any N M1
- Grade (ENETS) ……

Proposition de grade histologique (ENETS, 2006)



Bien différencié

Peu différencié

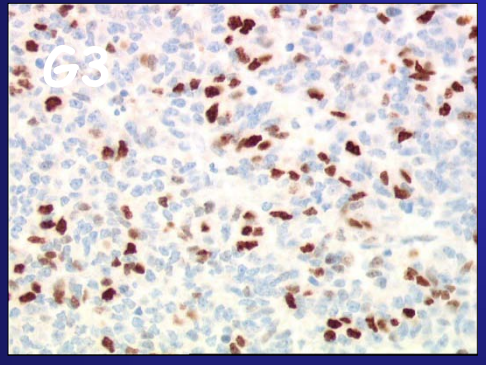


Table 4 Grading proposal for foregut (neuro)endocrine tumors

Grade	Mitotic count (10 HPF)[a]	Ki-67 index (%)[b]
G1	<2	≤2
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

[a] 10 HPF: high power field=2 mm^2, at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density
[b] MIB1 antibody; % of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

G. Rindi · G. Klöppel · H. Alhman · M. Caplin · A. Couvelard · W. W. de Herder · B. Erikssson · 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

Tumeur endocrine fonctionnelle

- Terme à réserver aux tumeurs responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale
- Elévation d'un marqueur sérique ou urinaire sans symptômes : NON
- Immunohistochimie positive pour un anticorps spécifique : NON

Tumeurs endocrines originaires de l'intestin moyen (midgut *)

- Les plus fréquentes (10 fois plus que TE pancréatiques)
- Découverte fortuite lors
  - d'une iléocoloscopie
  - d'une appendicectomie
- Mais aussi souvent responsable de …

* *jéjunum, iléon, valvule iléo-caecale, côlon droit, appendice*

Syndrome carcinoïde (1)

- 20 à 30 % des tumeurs carcinoïdes du grêle
- Très rare en dehors des tumeurs « midgut » (grêle, valvule, appendice, côlon droit)
- Jamais au cours des tumeurs « hindgut » (côlon gauche, rectum), rarement au cours des tumeurs « foregut » (estomac, pancréas, bronches)
- Syndrome carcinoïde ⟷ métastases hépatiques (ou volumineuse tumeur iléale palpable)

Syndrome carcinoïde (2)

- Diarrhée (70%) : motrice et sécrétoire, avec parfois des crampes abdominales

  [sérotonine]

- Flushes (90%) : coloration rouge ou violacée du visage et de la partie supérieure du tronc ; quelques minutes voire beaucoup plus ;rôle de l'émotion, de l'alcool, des aliments riches en tryptamine

  [bradykinine, histamine, prostaglandines]

- Cardiopathie tricuspide (40%)

  IT ; (RT) ; (IP) ; (RP)

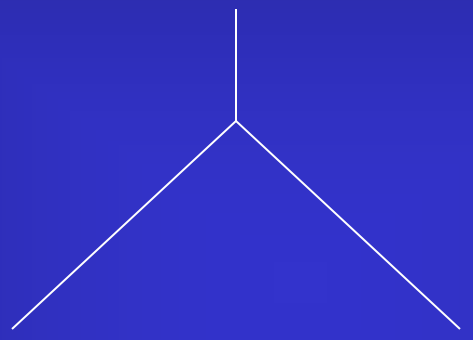
- Télangiectasies, bronchoconstriction

Syndrome carcinoïde (3)
Crise carcinoïde

- Collapsus tensionnel, tachycardie,arythmie, wheezing, flushes

- Rarement spontanée : anesthésie, manipulation tumorale (chirurgicale ou radiologique) => PREVENTION + + +

Syndrome carcinoïde



Démarche fonctionnelle
(marqueurs)

Démarche morphologique
(localisation tumorale *)

* *presque toujours midgut, SAUF cancer médullaire de la thyroïde*

Démarche fonctionnelle

- Chromogranine A sérique
- Dosage de l'acide 5 hydroxy indole acétique (5 HIAA) sur les urines de 24 h **après régime approprié**
- A l'exclusion de **TOUT AUTRE DOSAGE**, source de confusion en raison d'une spécificité insuffisante

TNCD 2009 – ENETS Standards of Care 2009

Diagnostic de la (des) tumeur(s) primitive(s)

- Difficile ; il en va différemment des métastases hépatiques et du complexe mésentérique (adénopathies + mésentérite rétractile)

  scanographie abdominale

  IRM (foie)

  scintigraphie des récepteurs de la somatostatine

  [examens TEP]

- Intérêt de l'entéroscanner + + +

2
R
P

Précision diagnostique 94 %

Taille des lésions 8 à 35 mm

Hentic et al, JFHOD 2010

Prise en charge thérapeutique

Traitement symptomatique

Etude	n	analogue	flushes/diarrhée	réponse hormonale*
Arnold[2005]	14	Oct 600µg/j	83%/57%	33%
O'Toole[2000]	25	Oct <600 µg/j	48%/79%	50%
Saltz[1993]	34	Oct <750 µg/	71%	33%
Rubin[1999]	26	Oct <900 µg/j	58%	-
Di Bartolomeo[1996]	15	Oct <1500 µg/j	50%/31%	77%
Ruszniewski[2004]	71	Lan Gel [60-120] /M	65%/18%	30%
O'Toole[2000]	25	Lan[30] /10j	41%/89%	58%
Wymenga[1999]	29	Lan[30] /7-14j	43%/42%	47%
Ricci[2000]	12	Lan[30] /14j	65%	42%
Rubin[1999]	20	Oct LAR20 mg/28j	71%	-
Bajetta [2006]	24	Oct LAR 30mg/28j	43%	46%

* 25 à 50% de diminution des 5HIAA selon les études

Traitement antitumoral
Chirurgie

- Toujours l'envisager
- Exérèse de la tumeur primitive et du complexe mésentérique (même en présence de métastases hépatiques)
- Résection hépatique en 1 ou 2 temps parfois possible; rares indications de transplantation

Traitement antitumoral
Chimiothérapie systémique

- Quasiment aucune !
- STZ-5FU ou STZ-DXR ~ 0
- Témozolamide ou analogues ~ 0
  enzyme TPMT non mutée → drogue inactive

Kulke, Cancer Research, 2009

Chimio-embolisation intra artérielle hépatique

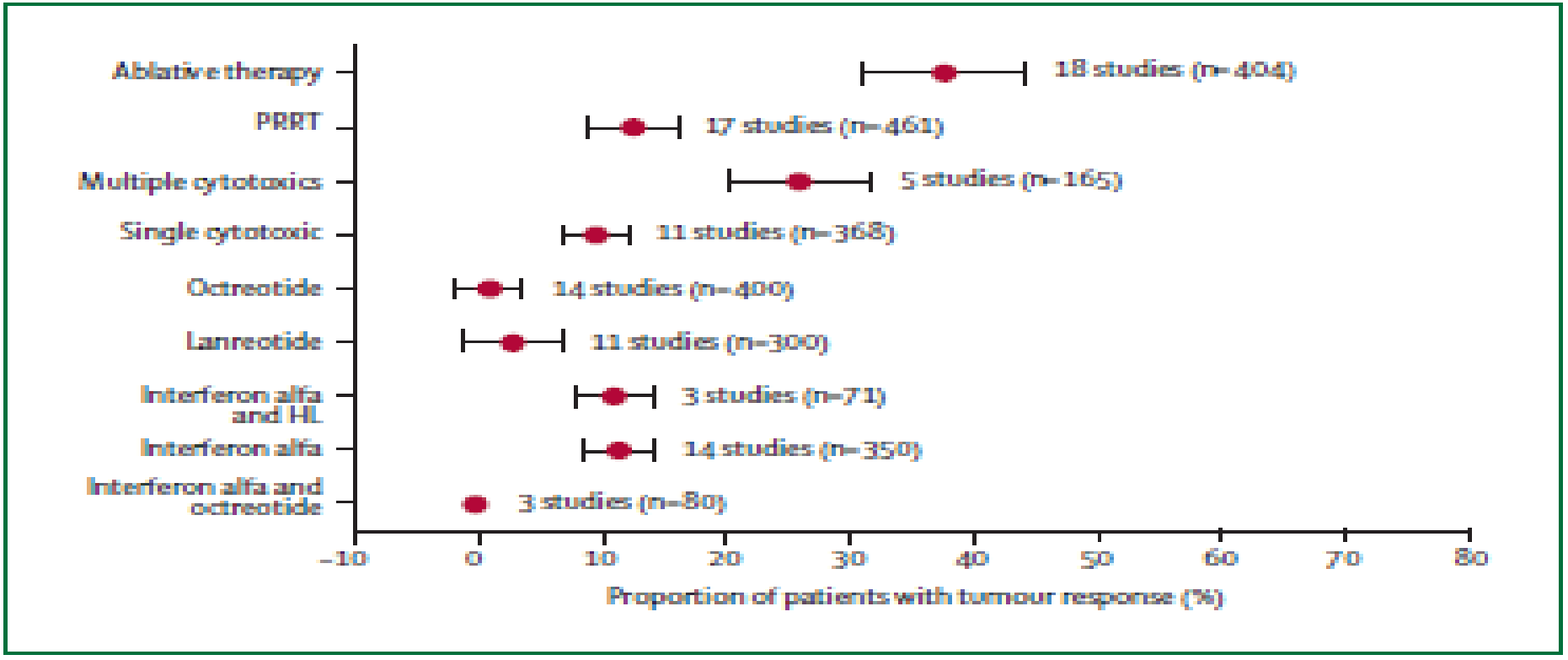


Figure 6: Treatment response for gastrointestinal NET

*Radiofrequency, cryoablation, and chemoembolisation of liver metastases. PRRT=peptide receptor radionuclide therapy. HL=human leucocyte interferon. Adapted with permission from reference 40.

Modlin IM, et al. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.

	cytotoxique	N	RO %	PROG %
Ruszniewski Cancer 1993	ADR (50 mg)	18:Carc 5:TEP	33 0	17 40
Therasse Radiology 1993	ADR (40-80 mg)	23 : Carc	35	12
Tomassetti 1994	ADR (40-80)	15:Carc 12:TEP	78	---
Diaco **Am J Surg** 1995	ADR-MMC- CDDP Octreotide 5-FU IA	10:Carc	100	10
Ruszniewski Eur J Gastroenterol Hepatol 2000	STZ 1,5 g/m^2	8:Carc 7: TEP	53	33
Kress Digestion 2003	ADR (20-40 mg)	10: Carc 16: Autres	8	27
Roche Hepatogastroenterol 2004	ADR 25-120 mg)	15: Carc 49: Autres	40 durée: 16 mois	11
Ruszniewski Br J Cancer 2007	ADR 50 mg : n=23 STZ : 1,5 g/m^2: n=44	27: Carc 40 : Autres	37* durée : 27 mois Temps jusqu'à progression: 14,.5 mois	27

RO: Réponse objective ; PROG: Progression tumorale
Carc : Carcinoïde ; TEP : tumeurs endocrines pancréatiques
ADR : Adriamycine® ; STZ : Streptozotocine

* Critères RECIST

Traitement antitumoral
Analogues de la Somatostatine

Effet anti tumoral des analogues : étude PROMID

- Etude de phase III allemande
- TE de l'intestin moyen fonctionnelle ou non inopérable
- Découverte récente, non pré-traitée
- **Traitement** :

  - Octréotide LAR 30 mg / 28 j (n = 42) vs placebo (n = 43)

- **Objectif principal** : temps jusqu'à progression
- **Objectifs secondaires** : survie globale et taux de réponse

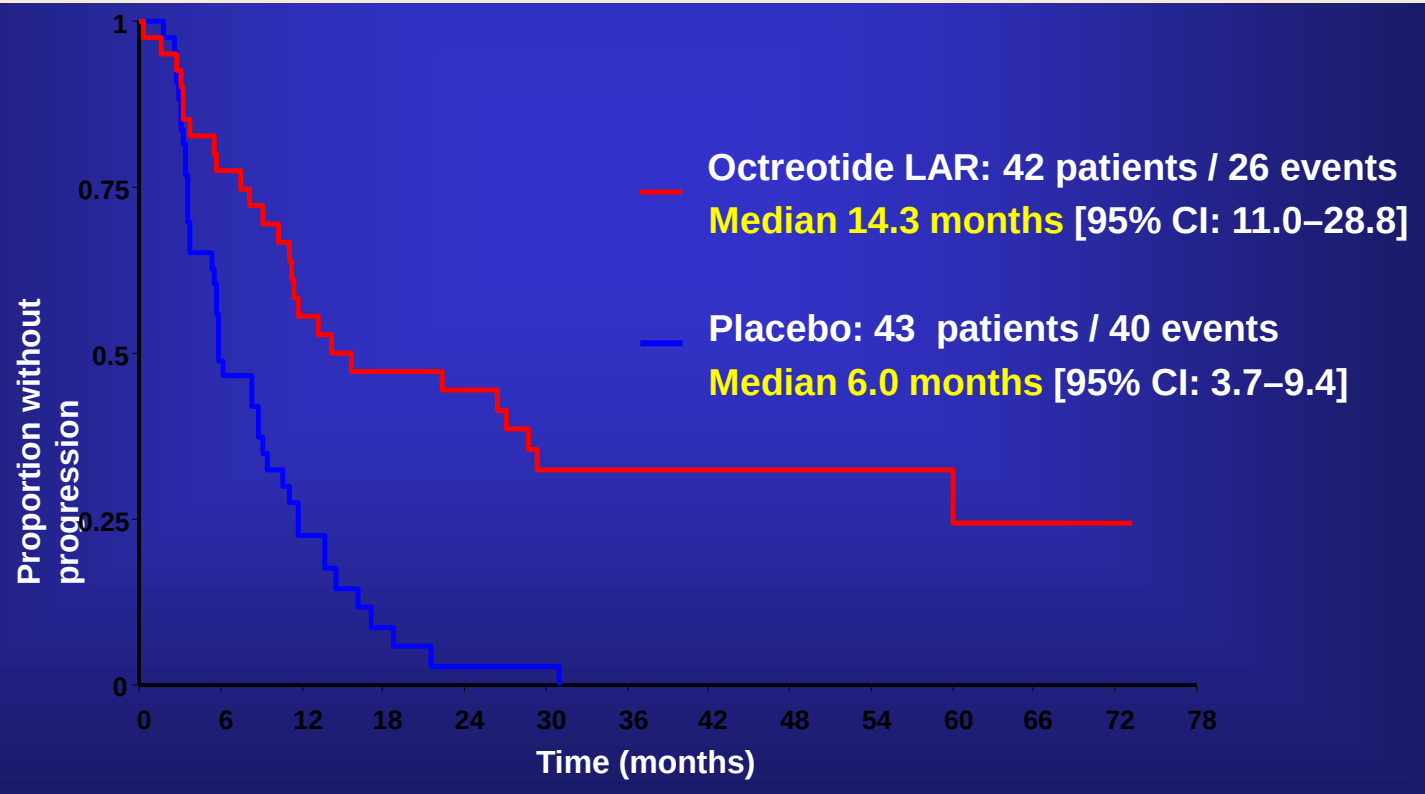
- **Histologie** : TE bien différenciée, Mib ≤ 2% (95 %)
- Envahissement hépatique peu important : 0 à 10 % (60 %)

Rinke et al, JCO 2009

Traitement antitumoral

Analogues de la Somatostatine

Octreotide LAR vs placebo *P*=0.000072
HR= 0.34 [95% CI: 0.20–0.59]



Rinke et al, JCO 2009

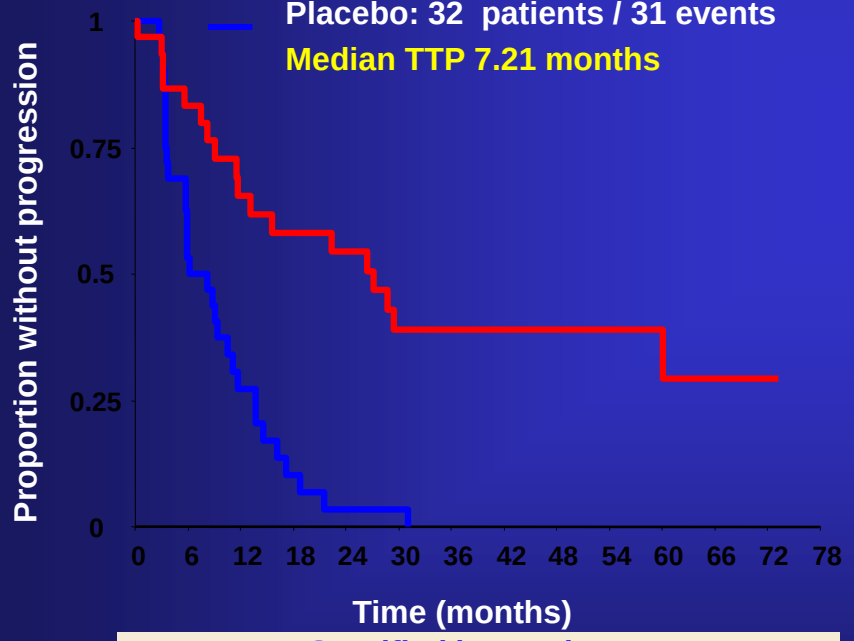
Traitement antitumoral
Analogues de la Somatostatine

Octréotide LAR plus efficace si envahissement hépatique ≤ 10 %

Patients with tumor load ≤10%

Octreotide LAR: 32 patients / 18 events
Median TTP 27.14 months

Placebo: 32 patients / 31 events
Median TTP 7.21 months

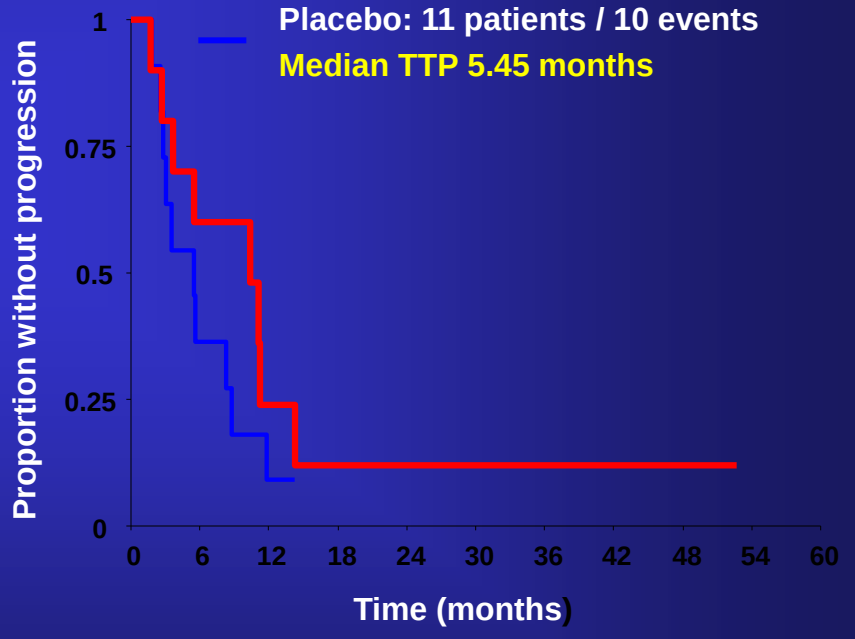


Stratified log-rank test
P<0.0001; HR=0.26 [95% CI: 0.14–0.50]

Patients with tumor load >10%

Octreotide LAR: 10 patients / 8 events
Median TTP 10.35 months

Placebo: 11 patients / 10 events
Median TTP 5.45 months



Stratified log-rank test
P=0.345; HR=0.64 [95% CI: 0.25–1.63]

Rinke et al, JCO 2009

Traitement antitumoral

Thérapies ciblées

- Antiangiogéniques (bévacizumab, sunitinib)
- Inhibiteurs de mTOR (évérolimus)

En cours d'évaluation

Radiothérapie métabolique

- ^{90}Y, ^{177} Lu-octréotate : 30% de réponses objectives, 80% de taux de contrôle tumoral
- Surveillance rénale et hématologique +++ (surtout si chimiothérapies antérieures ou atteinte osseuse)
- Problème de disponibilité en France

Quel est votre diagnostic ? (suite)

- Trouble fonctionnel intestinal
- « Flushes » post-ménopausiques
- Cg A élevée post IPP pour le reflux
- Elévation non spécifique de la sérotonine

Les pièges à éviter...

- Attention aux « faux syndromes carcinoïdes » sans tumeur évidente, notamment hépatique
- Le dosage de la sérotonine (sang et urines) n'est pas fiable; les 5 HIAA urinaires des 24 h sont beaucoup plus spécifiques
- L'interprétation du taux de chromogranine A sérique est une source permanente de pièges (IPP mais aussi gastrite fundique atrophique)