



Carcinoid-NeuroEndocrine
TUMOUR SOCIETY CANADA

ABC des tumeurs neuroendocrines et traitements médicaux

Par Annie Lemelin, MD
Endocrinologue CHU de Québec
Samedi 1^{er} juin 2019

Objectifs de la présentation:

Partie 1

- o ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - o Définition des TNE
 - o Épidémiologie
 - o Quels organes peuvent être touchés ?
 - o Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?
 - o Comment classifier les TNE
 - o Signes et symptômes
 - o Comment sera prise en charge la TNE ?

Objectifs de la présentation:

Partie 2

- Traitements médicaux des TNE
 - Traitement médical pour ralentir la progression de la maladie
 - Analogue de la somatostatine
 - Thérapie ciblée
 - Chimiothérapie
 - (Les traitements chirurgicaux/régionaux et en médecine nucléaire seront discutés dans une autre présentation ce jour)
- Traitement médical du syndrome sécrétoire (sécrétion d'hormone)

Partie 1

- o ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - o **Définition des TNE**
 - o **Épidémiologie**
 - o **Quels organes peuvent être touchés ?**
 - o Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?
 - o Comment classifier les TNE
 - o Signes et symptômes
 - o Comment sera prise en charge la TNE ?

Définition d'une TNE

- Les TNE sont des tumeurs développées à partir de cellules à différenciation neuroendocrine - susceptibles de fabriquer des hormones
- Les cellules dites neuroendocrines sont distribuées dans plusieurs organes dans le corps

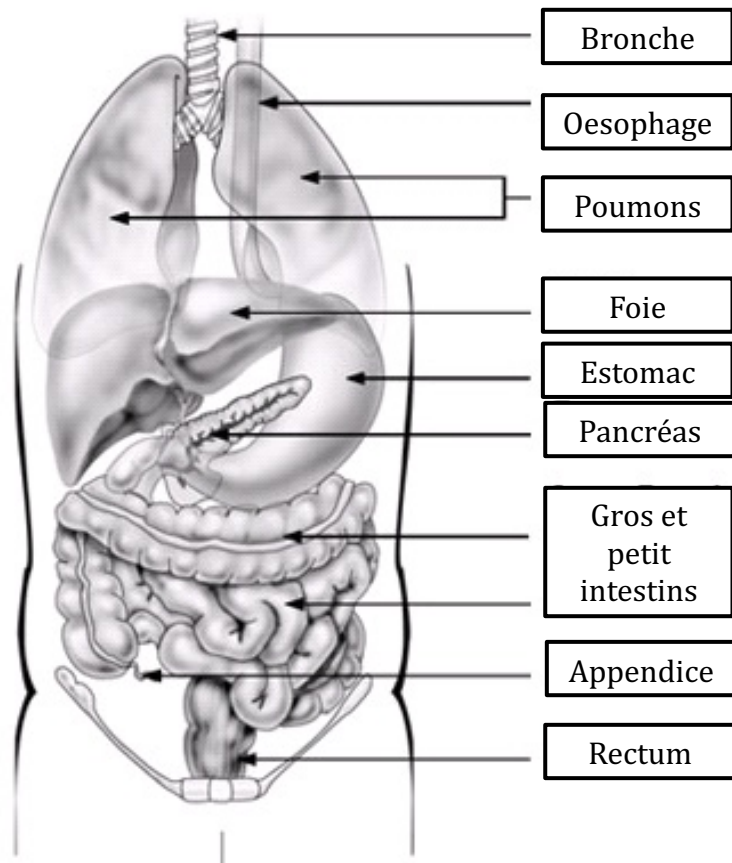


Image tirée de CNETSCANADA.ORG

Épidémiologie

- o Augmentation de l'incidence selon l'âge*
 - o > 65 ans: **25,3/ 100 000**
 - o 50-64 ans : 14,3 /100 000
 - o < 50 ans: 1,75/100 000
- o Âge moyen au diagnostic: environ 50-60 ans
- o 20,8 % métastatique au diagnostic **
- o L'évolution de la maladie est influencée par:
 - o Stade de la maladie
 - o Grade de la maladie
 - o Localisation du primitif
 - o Âge du patient au diagnostic

*Dasari A. JAMA Oncol. 2017

**Hallet J et al. Cancer 2015

Objectifs de la présentation

- ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - Définition des TNE
 - Épidémiologie
 - Quels organes peuvent être touchés ?
 - **Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?**
 - Comment classer les TNE
 - Signes et symptômes
 - Comment sera prise en charge la TNE ?

????? Pourquoi ??????

- o La MAJORITÉ des TNE = cause inconnue
- o Les TNE peuvent faire partie d'un syndrome génétique dans une minorité de cas (principalement les TNE pancréas)
- o Dans la majorité des cas, il n'y a pas de dépistage spécifique à faire pour les autres membres de la famille

Objectifs de la présentation

- o ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - o Définition des TNE
 - o Épidémiologie
 - o Quels organes peuvent être touchés ?
 - o Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?
 - o **Comment classifier les TNE**
 - o Signes et symptômes
 - o Comment sera prise en charge la TNE ?

Classification des TNE

o Éléments essentiels

o Morphologie

o Marqueur immunohistochimique : Synaptophysine et Chromogranine

o Prolifération: Index mitotique (IM) et Ki 67

Grade	Morphologie	IM	Ki 67
TNE G1	Bien différenciée	< 2 mitoses	< 3 %
TNE G2	Bien différenciée	2 - 20 mitoses	3-20 %
TNE G3	Bien différenciée	> 20 mitoses	>20 %
Carcinome neuroendocrine (CNE)	Peu différenciée (petite ou grande cellule)	> 20 mitoses	>20 %

Classification

Carcinoïdes bronchiques = Classification OMS 2015

	Morphologie	Index mitotique	Nécrose
Carcinoïde typique	Bien différenciée Taille > 5 mm	< 2 mitoses	non
Carcinoïde atypique	Bien différenciée	2 -10 mitoses	+/-

Notion de carcinome neuroendocrine grandes cellules vs petites cellules (> 10 mitoses)

Maladie localisée à un organe ou maladie à distance

- **Métastase** : La tumeur du site primitif peut se propager à distance à partir de cellules qui se sont détachées et qui ont migré par le sang ou les vaisseaux lymphatiques
- Il ne s'agit pas d'un deuxième cancer, mais de la même maladie
- Le foie, les ganglions, les poumons, le péritoine et l'os sont les organes les plus souvent touchés dans les TNE
- **Évolution différente ++ comparée à d'autres cancers

Objectifs de la présentation

- ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - Définition des TNE
 - Épidémiologie
 - Quels organes peuvent être touchés ?
 - Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?
 - Comment classifier les TNE
 - **Signes et symptômes**
 - Comment sera prise en charge la TNE ?

Signes et symptômes

- Circonstance de la découverte = **très variable**
 - Aucun symptôme : découverte fortuite
 - Symptôme relié au site de la TNE et des métastases
 - Dans le cadre du dépistage génétique (ex: MEN 1)
 - Reliée au syndrome sécrétoire

Signes et symptômes

- o Relié au au syndrome sécrétoire
 - o Syndrome carcinoïde: rougeur, diarrhée
 - o Insulinome: hypoglycémie
 - o Gastrinome: hyperacidité, « brûlure d'estomac »
 - o Glucagonome: diabète, érythème nécrolytique migrateur, phlébite
 - o VIPome: diarrhée cholériforme

Signes et symptômes

- Particularité des TNE:

- Il est fréquent de rencontrer des patients avec un bon état général malgré une maladie avancée (métastatique)

- « Tolérance de la maladie »

- Évolution lente

- **Retard diagnostic = fréquent, plusieurs symptômes dits non spécifiques et puisqu'il s'agit d'une maladie rare**

Investigation

- Prise de sang
 - Chromogranine A: attention à l'interprétation
 - Dosages hormonaux: selon la suspicion clinique
 - Pas de marqueur pour « dépister » la maladie
- Collecte urinaire de 24h:
 - 5HIAA urinaire (dans le syndrome carcinoïde)

Investigation

- Imagerie

- TDM

- IRM

- Échographie

- Endoscopie

- Octréoscan/TEP Gallium *

- TEP FDG

Objectifs de la présentation

- ABC des tumeurs neuroendocrine (TNE)
 - Définition des TNE
 - Épidémiologie
 - Quels organes peuvent être touchés ?
 - Pourquoi ? Existe-t-il des prédispositions à développer une TNE ?
 - Comment classer les TNE
 - Signes et symptômes
 - **Comment sera prise en charge la TNE ?**

Cheminement du patient ...

Suspicion d'une TNE

- Découverte fortuite ?
- Symptôme ?

Imagerie

- TDM, IRM, échographie etc.



Prise de sang /test d'urine (5HIAA)

Biopsie = essentiel

- Analyse du prélèvement (Ki 67 ...)



Diagnostic TNE

Établir l'extension de la
maladie
(Octréoscan, TEP
Gallium/FDG, TDM,IRM)

Discussion des options
de traitements

Évaluation de
l'évolution de la maladie
et rediscussion des
différentes options
thérapeutiques

Équipe multidisciplinaire

Objectifs -Partie 2

o **Traitements médicaux des TNE**

o Traitement médical pour ralentir la progression de la maladie

o Analogue de la somatostatine

o Thérapie ciblée

o Chimiothérapie

(Les traitements chirurgicaux/régionaux et en médecine nucléaire seront discutés dans une autre présentation ce jour)

o Traitement médical du syndrome sécrétoire (sécrétion d'hormone)

Traitements: À individualiser

- Les TNE sont des maladies très hétérogènes, évolution différente d'une personne à l'autre ...
 - Selon le site primitif
 - Selon le grade, le stade
 - Selon si TNE fonctionnelle ou non
 - Selon l'évolution à l'imagerie
 - Maladie stable ?
 - Rapidement progressive ?
 - Expression des récepteurs à la somatostatine ?
 - Selon le patient, espérance de vie, etc.

Importance du suivi en équipe multidisciplinaire

Traitements

- Le seul traitement à visée curative est la chirurgie (possible si maladie non métastatique et opérable)
- But des traitements :
 - Prolonger la survie en maintenant une bonne qualité de vie
 - Traitement du syndrome sécrétoire
- L'observation « active » est parfois une option thérapeutique utilisée

Traitements médicaux

- Analogue de la somatostatine
 - But :
 - Stabiliser la maladie
 - **Contrôle du syndrome sécrétoire**
- Souvent la 1^{ère} ligne de traitement :
 - Accessible
 - Bien toléré, peu de complication
 - Si la maladie est bien différenciée, peu agressive

Analogues de la somatostatine

- 2 médicaments disponibles
 - Octreotide (Sandostatin)
 - Forme courte action sous-cutanée ou IV
 - IM
 - Lanreotide LAR (Somatuline)
 - Injection sous-cutanée (sous la peau)
- Effets secondaires : digestifs (diarrhée, ballonnement), risque augmenté de cholélithiase

Thérapie ciblée

o But :

o Stabiliser la maladie

o Il y a certains patients qui peuvent avoir une régression de la maladie

o Comprimé, prise 1x/jour

o Tolérance varie selon les patients...

Thérapie ciblée

o Everolimus

- o Utilisé dans les TNE digestives, pancréas, pulmonaire
- o Effets secondaires :
 - o Ulcères buccaux, fatigue, éruption cutanée, diarrhée (souvent dès les premières semaines de traitements, mais certains symptômes peuvent s'atténuer)
 - o augmentation du taux de sucre (hyperglycémie)
 - o Pneumonite = rare, mais peut être important

o Sunitinib

- o Utilisé seulement dans les TNE pancréas
- o Effets secondaires :
 - o Syndrome main-pied, HTA, thyroïde, fatigue, diarrhée

Temozolomide-Capecitabine

- Chimiothérapie en comprimé
 - 2 molécules
- Cycle de traitement
 - 14 jours sous traitement
 - 14 jours sans traitement
- Effets secondaires : Toxicité hématologique, Nausée/vomissement, fatigue, atteinte digestive, syndrome main-pied, ulcères buccaux
- Étude en cours

CONTRÔLE DU SYNDROME SÉCRÉTOIRE

= *Prioritaire*

Syndrome carcinoïde	→	Analogues de la somatostatine , Telotristat (si réfractaire, 2 ^{ème} ligne)
Gastrinome	→	IPP
Vipome	→] Analogues de la somatostatine
Glucagonome	→	
Insulinome	→	Chirurgie >>> Diazoxide, Analogues, Everolimus....

Telotristat (Xermelo)

- Récemment approuvé par Santé Canada
- Indiqué chez les patients avec syndrome carcinoïde sévère et réfractaire malgré les analogues de la somatostatine
- But : diminuer les diarrhées chez les patients avec syndrome carcinoïde sévère (et diminution des 5HIAA urinaire)
- Inhibiteur de la tryptophane hydroxylase (= diminution de la sécrétion de la sérotonine)
- 1 comprimé 3x/jour
- En combinaison au traitement d'analogue de la somatostatine
- En général = Bien toléré, peu d'effet secondaire
- Pas d'effet anti-cancer

Conclusion - Résumé

o Partie 1

- o TNE = rare, mais en augmentation
- o Importance de bien classifier la TNE au diagnostic
- o Importance de l'investigation (prise de sang et imagerie)

o Partie 2

- o Traitement à individualiser selon chaque personne
- o Plusieurs options disponibles

Merci pour votre attention !

Question ?