



**HAL**  
open science

**Prise en charge des tumeurs neuroendocrines : étude des pratiques à partir des données des réunions de concertation pluridisciplinaires RENATEN de Haute et Basse Normandie**

Sandra Granier

► **To cite this version:**

Sandra Granier. Prise en charge des tumeurs neuroendocrines : étude des pratiques à partir des données des réunions de concertation pluridisciplinaires RENATEN de Haute et Basse Normandie. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01225528

**HAL Id: dumas-01225528**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01225528>**

Submitted on 6 Nov 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN**

ANNEE 2015

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

Spécialité

**DES Hépatogastro-Entérologie**

par

**Sandra GRANIER**

Née le 2 septembre 1986 à Saint-Germain-en-Laye

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2015

Sujet de la thèse :

**Prise en charge des tumeurs neuroendocrines : étude des pratiques à partir des données des réunions de concertation pluridisciplinaires RENATEN de Haute et Basse Normandie**

devant le jury composé de :

M. le Professeur Pierre MICHEL

Président du jury

M. le Professeur Frédéric DI FIORE

Directeur de thèse

M. le Professeur Pascal HAMMEL

Membre du jury

Mme. le Docteur Karine BOUHIER-LEPORRIER

Membre du jury

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015**  
**U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**  
**Professeur Stéphane MARRET**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno <b>BACHY</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy <b>BONMARCHAND</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mr Jean-François <b>CAILLARD</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN</b> ( <i>seudonyme</i> )	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel <b>GODIN</b> ( <i>seudonyme</i> )	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Philippe <b>GRISE</b> ( <i>seudonyme</i> )	HCN	Urologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier <b>LE LOET</b>	HCN	Rhumatologie
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mr Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie

Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno <b>MIHOUT</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Neurologie
Mr Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc <b>PERON</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
Mr François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mr Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

## **PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie

Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mr Jérémie <b>MARTINET</b>	Immunologie
----------------------------	-------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mr Romy <b>RAZAKANDRAINIBE</b>	Parasitologie
Mr François <b>HALLOUARD</b>	Galénique

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mr Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mr Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (phar)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# Remerciements

## **A Monsieur le Professeur Pierre MICHEL, Président du jury** ,

Pour avoir accepté de présider ce jury,

Pour la qualité de votre formation,

Pour m'avoir guidée et soutenue durant mon cursus,

Pour votre disponibilité,

Et tout cela sans oublier les fameuses « étiquettes ». J'y porterai une attention particulière pour la suite de mon cursus !

## **A Monsieur le Professeur Frédéric DI FIORE, Directeur de thèse** ,

Pour m'avoir proposé ce travail,

Pour le temps passé, tes idées et ta vivacité d'esprit,

Tous mes remerciements pour ton enseignement et le soutien apporté notamment à mes débuts dans ton unité

## **A Monsieur le Professeur Pascal HAMMEL, Membre du jury** ,

Pour m'avoir conseillée à raison de choisir le CHU de Rouen il y a 4 ans déjà,

Pour m'offrir la chance de revenir travailler au sein de votre service,

Au jogging !

Veillez trouver ici mes sincères remerciements pour votre participation à ce jury

## **A Madame le Dr Karine BOUHIER-LEPORRIER, Membre du jury** ,

A toutes ces réunions RENATEN,

A votre bonne humeur manifeste,

Veillez trouver ici mes sincères remerciements pour votre participation à ce jury

## **A Madame Mathilde Boissel, Etudiante en statistique** ,

Pour ton aide précieuse, ta patience et ta réactivité à mes nombreuses sollicitations

**A ma famille** ,

Pour votre amour, nos liens si forts, votre soutien, pour m'avoir permis de m'épanouir dans cette belle profession

A mes sœurs, une pensée toute particulière à vos déguisements qui en ce moment précis m'angoissent un peu !

**A Thomas** ,

Pour tous les beaux moments passés en ta compagnie, la qualité de cette mise en page ne serait rien sans toi !

**A Joëlle, mon amie de toujours et à Yann** ,

Oui je suis à l'hôpital et non je ne suis pas malade !

Vive la Bretagne !

**A mes amis de l'externat** ,

- Cécile et Jean Baptiste, pour nos fous rires, nos repas et nos tentatives de danses dans votre appartement. A votre mariage

- A Souny, pour toute la gentillesse et bienveillance qui émanent de toi (et au jour où je te verrai enfin de mauvaise humeur, si j'y crois encore !)

- A Sonia, pour tous nos moments ensemble et sans oublier Philippe et Nina bien sûr !

- A Jeanne, à ta « drôlerie » légendaire et toujours sans oublier la petite famille

- A tous les autres qui se reconnaîtront et qui ont participé au fait que je garde un excellent souvenir de l'externat

**A mes amies du Macumba** ,

Stéphanie, Margaux, Liliane, Lucie, pour nos soirées, et maintenant notre complicité

**A Anna** ,

A notre superbe collocation et tous les moments passés ensemble, à notre beau projet de voyage en Amérique du Sud

### **A mes co-internes** ,

- Celles de ma promotion, Alix, Coralie, Fanny et Lucie
- Aux jeunes, Julien pour ce surnom qui me suit partout, Sabrina pour toute l'actualité "chaussure" et Marion pour être celle que tu es tout simplement
- Aux plus anciennes, Charline, Chloé. Halima, tu as toujours été un modèle pour moi et c'est avec une grande joie que je retravaillerai prochainement à tes côtés

### **A mes amis Caennais** ,

Dima, Lara, Audrey, Pierre-Emmanuel, Gauthier, sans vous le semestre n'aurait pas été pareil (et oui Dima le Havre c'est une belle ville !)

### **Tout ça sans oublier Laura** ,

Je ne sais pas dans quelle case te mettre, ma sorcière bien-aimée !

### **Au diverses équipes que j'ai pu rencontrer** ,

- A l'équipe de Gastro-entérologie de Beaujon qui m'a donnée envie de choisir la spécialité de Gastro-entérologie
  - A l'équipe de Radiologie d'Evreux, pour toutes ces heures à m'apprendre l'échographie
  - A l'équipe de Gastro-entérologie du Havre, une équipe formidable
  - A l'équipe d'Oncologie de Caen, promis je vous écrirai une carte postale !
  - A l'équipe de Physio-proctologie, merci Pauline pour tout ce que tu m'as enseignée, ta bonne humeur, et tes fameux Burgers, amicalement !
  - A l'équipe d'Endoscopie, c'est avec vous que j'ai fait mon dernier stage en Gastro-entérologie et ce fut fort plaisant d'apprendre dans cette bonne ambiance
  - Enfin, à l'équipe de Radiothérapie du havre, une superbe équipe, où travailler rime avec plaisir !
- Merci Laurent de m'avoir permis de découvrir cette belle spécialité et d'avoir eu le courage de me faire chanter à la chorale des carabins !

**A tous** ,

Merci d'être présents, et vive la soirée post thèse à la fée torchette (un peu de pub c'est pas interdit j'espère !)

# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Généralités</b>	<b>6</b>
2.1	Anatomopathologie : histologie, immunohistochimie . . . . .	6
2.1.1	Terminologies . . . . .	6
2.1.2	Classifications . . . . .	8
2.1.3	Réseau TENpath . . . . .	11
2.2	Classifications TNM . . . . .	12
2.3	Explorations pré thérapeutiques des TNE digestives . . . . .	14
2.4	Caractéristiques des principales modalités de prise en charge en première intention .	16
2.4.1	Traitement des TNE localisées ou localement avancées . . . . .	16
2.4.2	Traitement des TNE métastatiques résécables . . . . .	17
2.4.3	Traitements des TNE métastatiques non résécables . . . . .	17
<b>3</b>	<b>Epidémiologie des TNE : état des connaissances</b>	<b>22</b>
3.1	Données en France . . . . .	22
3.2	Données en Europe et aux Etats Unis . . . . .	24
3.3	Réseau RENATEN . . . . .	25
<b>4</b>	<b>Matériel et méthode</b>	<b>27</b>
4.1	Objectif de l'étude . . . . .	27
4.2	Population d'étude . . . . .	27
4.3	Recueil de données . . . . .	27
4.4	Analyse statistique . . . . .	28
<b>5</b>	<b>Résultats</b>	<b>29</b>
5.1	Caractéristiques générales . . . . .	29
5.2	Données cliniques au diagnostic . . . . .	30
5.3	Site du primitif au diagnostic . . . . .	33

<i>TABLE DES MATIÈRES</i>	2
5.4 Données paracliniques au diagnostic . . . . .	35
5.4.1 Anatomopathologie . . . . .	35
5.4.2 Biologie . . . . .	36
5.4.3 Radiologie . . . . .	39
5.5 Stade au diagnostic . . . . .	41
5.6 Traitement de première ligne . . . . .	44
5.6.1 Population générale . . . . .	44
5.6.2 Selon les régions . . . . .	45
5.7 Evaluation du degré de concordance des traitements avec le TNCD . . . . .	46
<b>6 Discussion</b>	<b>49</b>
6.1 Points forts . . . . .	49
6.2 Principales caractéristiques épidémiologiques cliniques . . . . .	49
6.3 Principales caractéristiques épidémiologiques paracliniques . . . . .	50
6.3.1 Anatomopathologie . . . . .	50
6.3.2 Biologie . . . . .	51
6.3.3 Imagerie . . . . .	51
6.4 Principales caractéristiques épidémiologiques thérapeutiques . . . . .	51
6.5 Points faibles . . . . .	52
<b>7 Conclusion</b>	<b>54</b>
<b>A Annexe</b>	<b>55</b>

## Table des figures

1	Tumeur non métastatique résécable . . . . .	17
2	Tumeur métastatique G1 et G2 . . . . .	18
3	Tumeur métastatique G3 . . . . .	19
4	Centres experts du réseau RENATEN . . . . .	25
5	Flow chart . . . . .	29
6	Age au diagnostic par année . . . . .	31
7	Prévalence des cas par classe d'âge . . . . .	32
8	Nombre de cas selon la localisation de la tumeur, par année du diagnostic . . . . .	33
9	Nombre de cas selon le sexe . . . . .	34
10	Différence entre les moyennes (Homme et Femme) pour les plaquettes . . . . .	37
11	Albumine par grade . . . . .	38
12	Pourcentage de données biologiques connues par année de diagnostic . . . . .	38
13	Pourcentage de données anatomopathologiques connues par année de diagnostic . . . . .	39
14	Pourcentage de métastases à effectifs égaux selon le site du primitif . . . . .	42
15	Statut métastatique selon les départements . . . . .	43
16	Statut métastatique selon le grade . . . . .	43
17	Prise en charge selon les départements . . . . .	45
18	Concordance pour les tumeurs non métastatiques résécables . . . . .	46
19	Concordance pour les tumeurs métastatiques G1 et G2 . . . . .	47
20	Concordance pour les tumeurs métastatiques G3 . . . . .	48

**Liste des tableaux**

1	Grade ENETS, OMS . . . . .	9
2	Classification OMS . . . . .	9
3	Correspondance entre la classification OMS 2010 et 2000 . . . . .	10
4	Classification TNM ENETS . . . . .	13
5	Classification TNM AJCC . . . . .	14
6	Données cliniques de la population d'étude au diagnostic . . . . .	30
7	Anatomopathologie . . . . .	35
8	Données biologiques de la population d'étude au diagnostic . . . . .	36
9	Données radiologiques de la population d'étude au diagnostic . . . . .	40
10	Bilan d'extension . . . . .	41
11	Traitements de la population d'étude au diagnostic . . . . .	44

## **Nomenclature**

IRM Imagerie par résonance magnétique

OMS Organisation mondiale de la santé

RCP Réunion de concertation pluridisciplinaire

TDM Tomodensitométrie

TEP-FDG Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro Désoxy Glucose

TNCD Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNE Tumeur neuroendocrine

TNM (Classification) Tumor-Nodes-Metastasis

## 1 Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives sont des tumeurs rares, représentant environ 1% des cancers digestifs en France [1] et leur épidémiologie est encore peu décrite [2].

Il existe à ce jour deux principales études sur l'épidémiologie de ces tumeurs en France : celle de Lepage et al [1] et celle de Lombard-Bohas et al [3], avec respectivement 229 et 668 cas de TNE, mais qui sont relativement anciennes et limitées aux TNE bien différenciées. Compte tenu de l'ancienneté de ces études, les nouvelles classifications et les nouvelles modalités de prise en charge ne sont pas prises en compte. Il existe deux autres études non publiées en intégralité à notre connaissance : l'étude PRONET et la base de données du Groupe des Tumeurs Endocrines (GTE). Ces études ont été communiquées lors de congrès scientifiques et étaient basées respectivement sur 1340 et 2105 cas de TNE. L'absence de données publiées à ce jour limite les possibilités d'interprétation des données.

Dans ce contexte, en 2009, les modalités de prise en charge des TNE ont été harmonisées au niveau national par la mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) RENATEN. A ce jour, si les RCP sont effectives dans l'ensemble des régions françaises, il n'existe pas d'études basées sur ces RCP. Notre travail a donc consisté à collecter et à décrire la prise en charge des TNE à partir des données des RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie.

## 2 Généralités

### 2.1 Anatomopathologie : histologie, immunohistochimie

#### 2.1.1 Terminologies

Les TNE proviennent des cellules dérivées de la crête neurale embryonnaire, du neuroectoderme et de l'endoderme [4]. Le système neuroendocrine comprend les cellules neuroendocrines des surrénales, des îlots pancréatiques, des parathyroïdes, le l'hypophyse, des cellules C de la thyroïde, ainsi que des cellules neuroendocrines dispersées au long du corps entier (tube digestif, système biliaire, foie, poumon, urèthre et cellules de Merckel cutanées). Par conséquent, les TNE

peuvent atteindre tous les organes et tissus contenant ces cellules, sachant que dans la majorité des cas c'est l'axe gastroentéropancréatique qui est atteint. Les TNE synthétisent ainsi des hormones, notamment la sérotonine, qui peuvent être à l'origine de symptômes. Ces symptômes permettent de les classer en tumeurs fonctionnelles ou non en fonction de leur présence ou de leur absence respectivement. Le syndrome carcinoïde, qui est l'exemple le plus fréquent, est caractérisé par des flushes cutanés, de la diarrhée motrice, des douleurs abdominales (liées à l'obstruction tumorale ou à la fibrose mésentérique), des téléangiectasies et une insuffisance tricuspidiennne (liée aux dépôts de tissus fibreux sur les valves et l'endocarde) [4].

Il existe dans la littérature de multiples changements de terminologie qui rendent difficile l'interprétation des données épidémiologiques. L'appellation courante « carcinoïde » fait référence à la première description d'une TNE « carcinoïde » intestinale en 1907 par Siegfried Oberndorfer [5]. En 1938 Feyrter a proposé le concept de « système diffus endocrinien » puis en 1974 Pearse a introduit la notion de « système APUD » (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation* : captation et décarboxylation des précurseurs d'amines), ce qui constituait un progrès important en permettant une classification des TNE sur des critères biochimiques. Les cellules de ce système ont la capacité de sécréter des hormones telles que la sérotonine par captation de précurseurs d'amines biogènes et décarboxylation [6]. Le développement des techniques immunohistochimiques a modifié l'approche de ces tumeurs. En 1995, Capella a proposé le terme de « tumeur neuroendocrine » pour désigner toute tumeur développée à partir des cellules du système endocrinien diffus [7]. Ces cellules ont la capacité de coexprimer des marqueurs neuronaux et endocriniens. Ces marqueurs comportent des organites intracellulaires comme des grains de sécrétion riches en hormones identifiées par un immunomarquage positif à la chromogranine et des petites vésicules identifiées par un immunomarquage positif à la synaptophysine. Aujourd'hui, l'étude immunohistochimique est indispensable à la prise en charge d'une TNE. Il faut la présence de deux marqueurs pour affirmer le diagnostic de TNE : la chromogranine A et la synaptophysine [8]. La chromogranine A est très spécifique mais sa sensibilité est imparfaite (par exemple, en cas de TNE rectale, appendiculaire ou peu différenciée). La synaptophysine est plus sensible mais moins spécifique. Si l'un des deux marqueurs est négatif, il

faut poursuivre les investigations. En cas de tumeur peu différenciée et positive à la synaptophysine on peut avoir recours à la chromogranine B. Dans les autres cas de tumeurs peu différenciées, il faut systématiquement utiliser d'autres marqueurs : N-CAM (*Neural Cell Adhesion Molecule*), Leu 7, PGP 9.5. A noter que la NSE (*Neurone Specific Enolase*) n'est plus recommandée en raison de son manque de spécificité [8].

### 2.1.2 Classifications

**A. Anatomique.** Une classification souvent rencontrée subdivise les TNE en intestin antérieur, moyen et postérieur [9] :

1. L'intestin antérieur (*foregut*) regroupe le tube digestif en amont de l'angle de Treitz : l'oesophage, l'estomac, le duodénum, le jéjunum haut et le pancréas.
2. L'intestin moyen (*midgut*) regroupe le jéjunum bas, l'iléon, le caecum et l'appendice.
3. Et l'intestin postérieur (*hindgut*) avec le colon et le rectum.

**B. Selon le grade.** La notion de grade histologique a été introduite par l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) en 2006 puis actualisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2010 en utilisant un marqueur de prolifération, l'antigène ki67. En pratique, l'index de marquage par le ki67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps ki67 et permet de définir les tumeurs les plus agressives [10].

Les TNE sont désormais classées en trois grades (ENETS et OMS) (Tableau 1) :

- Index mitotique  $< 2/mm^2$  et index de prolifération Ki67  $\leq 2\%$ .
- Index mitotique compris entre 2-20/mm<sup>2</sup> et/ou index Ki67 compris entre 3-20 %.
- Index mitotique  $> 20/mm^2$  et/ou index Ki67  $> 20\%$ .

Depuis la parution de cette classification, il s'est avéré que certaines TNE G3 sont bien différenciées et correspondent en fait à des TNE avec un seuil d'indice de prolifération supérieur. Ces tumeurs ne répondent pas aussi bien à la chimiothérapie proposée aux « vraies » TNE G3 peu différenciées. Ainsi, un seuil d'indice de prolifération supérieur à 55% permettrait de mieux distinguer

Grade	Indice mitotique (pour 10 CFG)	Indice de prolifération
G1	<2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

TABLE 1 – Grade ENETS, OMS

ces entités. Leur distinction reste néanmoins utile car il s'agit de tumeurs avec une survie moins bonne [11, 12].

**C. Selon l'OMS.** Ce grade s'intègre dans la classification histopronostique des TNE et permet de classer les TNE en 5 catégories (OMS) (Tableau 2) :

- TNE G1 ou carcinoïde.
- TNE G2.
- Carcinome neuroendocrine à petite cellule.
- Carcinome neuroendocrine à grande cellule.
- Adénocarcinome neuroendocrine mixte.

Catégorie	Grade	Différenciation /morphologie	Indice mitotique (pour 10 CFG)	Indice de prolifération
TNE G1	G1	Bien différencié	<2	ET ≤ 2
TNE G2	G2	Bien différencié	2-20	OU 3-20
Carcinome neuroendocrine	G3	Peu différencié	>20	OU >20
Carcinome mixte		Tumeur mixte		

TABLE 2 – Classification OMS

Le grade reflète l'activité proliférative de la tumeur. La différenciation reflète le degré de ressemblance des tumeurs par rapport aux cellules normales. Le terme carcinome est réservé aux tumeurs peu différenciées.

Les TNE G1 et G2 sont considérées comme des tumeurs bien différenciées et d'évolution lente, alors que les carcinomes neuroendocrines sont considérés comme des tumeurs peu différenciées et agressives avec une évolution rapide. Aujourd'hui, le terme de TNE G3 (« vraies » TNE G3) ne

devrait être utilisé qu'en cas d'association de TNE peu différenciée et d'index mitotique ou de prolifération supérieur à 20% et non en cas d'index mitotique ou de prolifération supérieur à 20% sans le caractère peu différencié. Cette donnée étant récente, sa fréquence est variable selon les études.

Cette classification donne un langage commun permettant des études comparables et a en plus démontré son intérêt pronostic. De plus, contrairement aux anciennes classifications, elle permet un diagnostic sur un échantillon biopsique ou cytologique, ce qui est souvent possible [13].

La précédente classification OMS des TNE datait de 2000. De minimes précisions avaient été apportées en 2004 pour les TNE pancréatiques. Les TNE étaient classées en :

- Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin ou incertain.
- Carcinome endocrine bien différencié de bas grade de malignité.
- Carcinome endocrine peu différencié de haut grade de malignité.

Les termes « bénin » et « incertain » ont disparu dans la nouvelle classification. En effet, les TNE sont considérées comme ayant toutes un potentiel de malignité. Ci-dessous, une correspondance entre la classification OMS 2010 et 2000 (Tableau 3) [14].

OMS 2010	OMS 2000
TNE G1	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement bénin Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain (ki67 ≤ 2%) Carcinome endocrine bien différencié (ki67 ≤ 2%)
TNE G2	Tumeur endocrine bien différenciée de comportement incertain (ki67 > 2%) Carcinome endocrine bien différencié (ki67 > 2%)
NEC à petite cellule G3	Carcinome endocrine peu différencié à petite cellule
NEC à grande cellule G3	Pas de correspondance

TABLE 3 – Correspondance entre la classification OMS 2010 et 2000

Le diagnostic positif repose donc sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques, le grade permet d'évaluer le risque évolutif et la classification OMS applique une terminologie standardisée et histopronostique.

### 2.1.3 Réseau TENpath

TENpath est un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des TNE de l'adulte, familiales et sporadiques ([www.tenpath.org](http://www.tenpath.org)). Le réseau TENpath est soutenu par l'Institut National du Cancer (INCa) et a obtenu sa labellisation en 2015. Le réseau TENpath est organisé en 30 centres régionaux répartis sur l'ensemble du territoire.

L'une de ses principales fonctions est d'assurer une activité de double lecture pour l'ensemble des cas de TNE nouvellement diagnostiquées en France.

La double lecture est indispensable dans les cas suivants :

- TNE considérées comme « peu différenciées », lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50%.
- TNE considérées comme « bien différenciées », avec un index Ki67 compris entre 20 et 50%.
- Suspicion de TNE de phénotype immunohistochimique incomplet.
- Suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine.

La double lecture est recommandée dans les cas suivants :

- TNE de sites rares ou inhabituels.
- TNE de primitif inconnu.

Les membres de ce réseau ont déterminé les informations minimales qui doivent figurer sur le compte rendu anatomopathologique :

- Localisation anatomique.
- Type de prélèvement.
- Caractères macroscopiques (si disponibles) : nombre de tumeurs visibles, taille de chacune d'entre elles.

- Arguments diagnostiques : histologiques (tumeur bien ou peu différenciée), immunohistochimiques (chromogranine A, synaptophysine).
- Grade histologique : Index mitotique et sa valeur absolue (à évaluer dans 2 mm<sup>2</sup>) ; Index Ki67 et sa valeur absolue (indiquer la technique d'immunodétection et le mode de lecture ; à évaluer dans 500 à 2000 cellules) ; Grade G1, G2, ou G3.
- Classification OMS 2010.
- Extension de la tumeur : Invasion locale (invasion en profondeur dans la paroi digestive, invasion du tissu adipeux péri-pancréatique, envahissement d'organes voisins) ; Etat des limites, mesure des marges.
- Stade TNM : pT/pN et indiquer clairement la classification utilisée (au minimum : TNM/UICC) ; Nombre de ganglions métastatiques/examinés.
- Autres informations : autres facteurs histopronostiques (embols vasculaires, engainements périnerveux, si appendice : extension au mésoappendice, profondeur d'invasion, distance par rapport à la base), lésions associées du tissu péri-tumoral.

## 2.2 Classifications TNM

En complément de la classification anatomopathologique, deux classifications TNM sont actuellement utilisées, la première proposée par ENETS qui concerne toutes les TNE bien ou peu différenciées (Tableau 4) [15, 16] et l'autre par l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) qui ne concerne que les TNE bien différenciées du tube digestif (Tableau 5) [17]. Les TNE peu différenciées du tube digestif ou du pancréas sont à classer comme les carcinomes survenant dans les mêmes sites anatomiques. La TNM de l'ENETS TNM est supérieure à l'AJCC pour les tumeurs pancréatiques [18] mais la valeur pronostique des deux sont reconnues [19].

L'évaluation du stade évolutif repose sur l'application de l'une des classifications TNM spécifiques existantes.

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Colon Rectum
T0					
Tis	T<0,5 mm				
T1	Lamina Propria ou sous muqueuse et T≤1cm	Muqueuse ou sous muqueuse et T≤1cm	Limitée au pancréas et T≤2cm	Sous muqueuse ou Musculeuse et T ≤ 1cm	Muqueuse ou sous muqueuse (T1a<1cm, T1b>1-2cm)
T2	Musculeuse ou sous scléreuse T>1cm	Musculeuse T>1cm	Limitée au pancréas et T 2-4cm	Sous muqueuse ou musculeuse ou mésoappendice sur ≤3mm et T≤2cm	Musculeuse ou T>2cm
T3	Séreuse	Pancréas ou rétropéritoine ou sous séreuse	Duodénum ou voie biliaire ou T>4cm	Mésoappendice sur 3mm ou T>2cm	Sous séreuse ou graisse péricolique, rectale
T4	Organes adjacents	Péritoine ou organes adjacents	Vaisseaux (axe caelique, artère mésentérique sup)	Péritoine ou organes adjacents	Péritoine ou organes adjacents

TABLE 4 – Classification TNM ENETS

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Colon Rectum
T0					
Tis	T<0,5 mm		Carcinome in situ		
T1	Lamina Propria ou sous muqueuse et T≤1cm	Muqueuse ou sous muqueuse et T≤1cm	Limitée au pancréas et T≤2cm	T≤2cm (T1a≤1cm, T1b>1-2cm)	Muqueuse ou sous muqueuse (T1a<1cm, T1b 1-2cm)
T2	Musculeuse ou sous scléreuse T>1cm	Musculeuse T>1cm	Limitée au pancréas et T>2cm	Caecum ou T>2-4cm	Musculeuse ou T>2cm
T3	Séreuse	Pancréas ou rétropéritoine ou sous séreuse	Dépasse le pancréas mais n'envahit ni axe coeliaque ni artère mésent sup	Iléon ou T>4cm	Sous séreuse ou graisse péricolique, rectale
T4	Organes adjacents	Péritoine ou organes adjacents	Vaisseaux (axe caeliaque, artère mésentérique sup)	Péritoine ou organes adjacents	Péritoine ou organes adjacents

TABLE 5 – Classification TNM AJCC

Les TNE représentent donc un groupe de tumeurs hétérogènes. Leur malignité varie en fonction des classifications anatomopathologiques et TNM mais aussi en fonction de la localisation primitive. Les tumeurs du grêle, souvent multiples (30%), sont à haut potentiel métastatique mais évoluent lentement. Les tumeurs gastriques et rectales sont souvent superficielles avec un faible potentiel métastatique ; cependant, en cas de métastases, elles progressent rapidement.

### 2.3 Explorations pré thérapeutiques des TNE digestives

Il existe des situations dans lesquelles les explorations complémentaires sont inutiles :

- TNE appendiculaires et rectales bien différenciées G1 < 1 cm si la résection a été totale.
- TNE fundiques bien différenciées G1 < 1 cm dans un contexte de gastrite atrophique fundique.

chronique

Dans les autres cas, des examens biologiques et morphologiques sont recommandés.

**Examens biologiques initiaux :**

- NFS, glycémie, calcémie, bilan rénal, hépatique.
- Chromogranine A sérique, après au moins 7 jours d'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. La sensibilité du dosage de la chromogranine A pour le diagnostic de TNE n'est bonne que pour les tumeurs déjà évoluées. Elle n'est pas spécifique et peut être élevée en cas d'hypergastrinémie, de traitement par inhibiteur de la pompe à protons, d'insuffisance rénale, de gastrite atrophique.
  - Pour les TNE de l'intestin grêle et du côlon droit : 5HIAA (*Acide 5-Hydroxy-Indol Acétique*) urinaires des 24 heures sur 1 à 2 jours avec régime approprié. Le dosage des 5HIAA urinaires est inutile dans les autres situations, sauf en cas de syndrome carcinoïde.
  - Le dosage de la sérotonine ne doit plus être fait (faux positifs).

**Examens morphologiques initiaux :****A. Bilan d'extension locorégional .**

- TDM abdomino-pelvienne avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec).
- Echoendoscopie en cas de TNE résécables de siège gastrique, duodénal, pancréatique ou rectal, IRM pancréatique en cas de TNE de localisation duodéno-pancréatique.

**B. Bilan d'extension à distance .**

- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®) systématique pour le bilan initial d'une TNE bien différenciée et en post opératoire si celui-ci était positif initialement. La majorité des TNE bien différenciées et leurs métastases expriment des récepteurs à la somatostatine. L'octréotide marqué à l'indium 111 se fixe sur ces récepteurs (notamment le sous type 2), ce qui permet d'évaluer l'extension de la maladie dans tout l'organisme. La sensibilité augmente en fonction de la taille tumorale mais est globalement modérée (60%).
  - Tomographie par Emission de Positons au 18 Fluoro Désoxy Glucose (TEP-FDG) : si Octréoscan® négatif, taille tumorale > 1 cm et Ki67 > 10% (seuil non parfaitement défini), carcinome neuroendocrine peu différencié G3.

- TDM thoracique en cas de métastases hépatiques.
- IRM hépatique en cas de métastases hépatiques paraissant résécables.
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou d'élévation des taux urinaires de 5HIAA.

**Recherche d'une prédisposition génétique** : La majorité des TNE du tube digestif se présente sporadiquement, témoignant d'un caractère non familial. Cependant, parfois elles peuvent se présenter en faisant partie des syndromes néoplasiques endocrines familiaux, comme les néoplasies endocrines multiples (NEM-1). En cas de suspicion de NEM-1, le patient est orienté dans des équipes spécialisées en endocrinologie et oncogénétique pour des explorations complémentaires qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

## **2.4 Caractéristiques des principales modalités de prise en charge en première intention**

Les modalités de prise en charge des TNE en première intention sont issues du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) des TNE (chapitre 11) et sont représentées dans les Figures 1, 2 et 3. Seules les modalités de première intention ont été décrites compte tenu des nombreuses possibilités en cas de progression.

### **2.4.1 Traitement des TNE localisées ou localement avancées**

- En cas de tumeur résécable, quelque soit le grade, la chirurgie d'exérèse est le traitement de référence.

- En cas de découverte fortuite de tumeur pancréatique sporadique asymptomatique (non fonctionnelle), de bas grade (ki67 < 2%), de < 2 cm, sans dilatation canalaire, sans invasion, non évolutive (suivi de 18 mois) et fixante à Octréoscan® ou au DOTA [20], il faut savoir attendre. En effet, dans ce cas, la survie à 5 ans est de 100% [21]. Sinon, une chirurgie d'exérèse est indiquée : pancréatoduodénectomie et pancréatectomie distale en cas d'atteinte de la tête ou du corps/queue du pancréas respectivement.

- En cas de tumeur jéjunale, iléale, caecale, colique, une chirurgie d'exérèse est recommandée quelque soit la clinique et la taille de la tumeur. Celle-ci inclue un curage ganglionnaire.

- En cas de G3, une chimiothérapie adjuvante est indiquée.

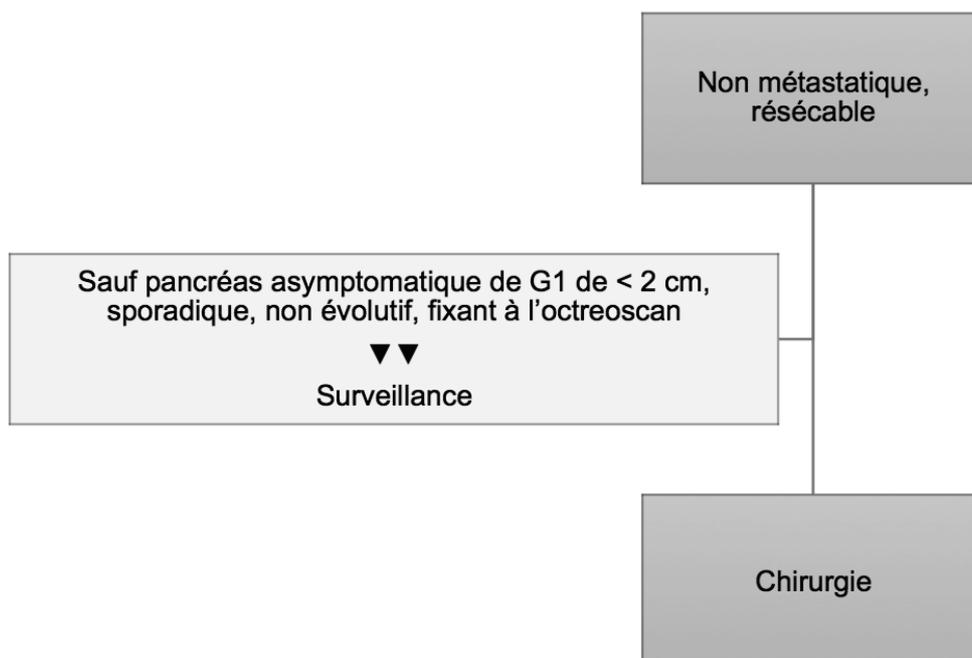


FIGURE 1 – Tumeur non métastatique résecable

#### 2.4.2 Traitement des TNE métastatiques résecables

En cas de métastases résecables avec un primitif de G1 ou 2 une chirurgie d'exérèse est également le traitement de choix. Pour les G3, il n'y a pas d'indication chirurgicale.

#### 2.4.3 Traitements des TNE métastatiques non résecables

- En cas de TNE bien différenciée avec un indice de prolifération Ki67  $\leq 10\%$ , non ou lentement évolutive avec un envahissement hépatique  $< 50\%$  et en l'absence de localisation secondaire osseuse, on propose une simple surveillance éventuellement associée à des analogues de la somatostatine.

- En cas de TNE bien différenciée symptomatique avec un indice de prolifération Ki67 > 10%, progressive, ou un envahissement hépatique > 50% ou en présence de localisation secondaire osseuse, un traitement anti tumoral doit être initié :

Pour les tumeurs pancréatiques, on propose une chimiothérapie.

Pour les tumeurs intestinales, moins chimio-sensibles, on propose une chimio embolisation en cas de métastases hépatiques isolées ou prédominantes.

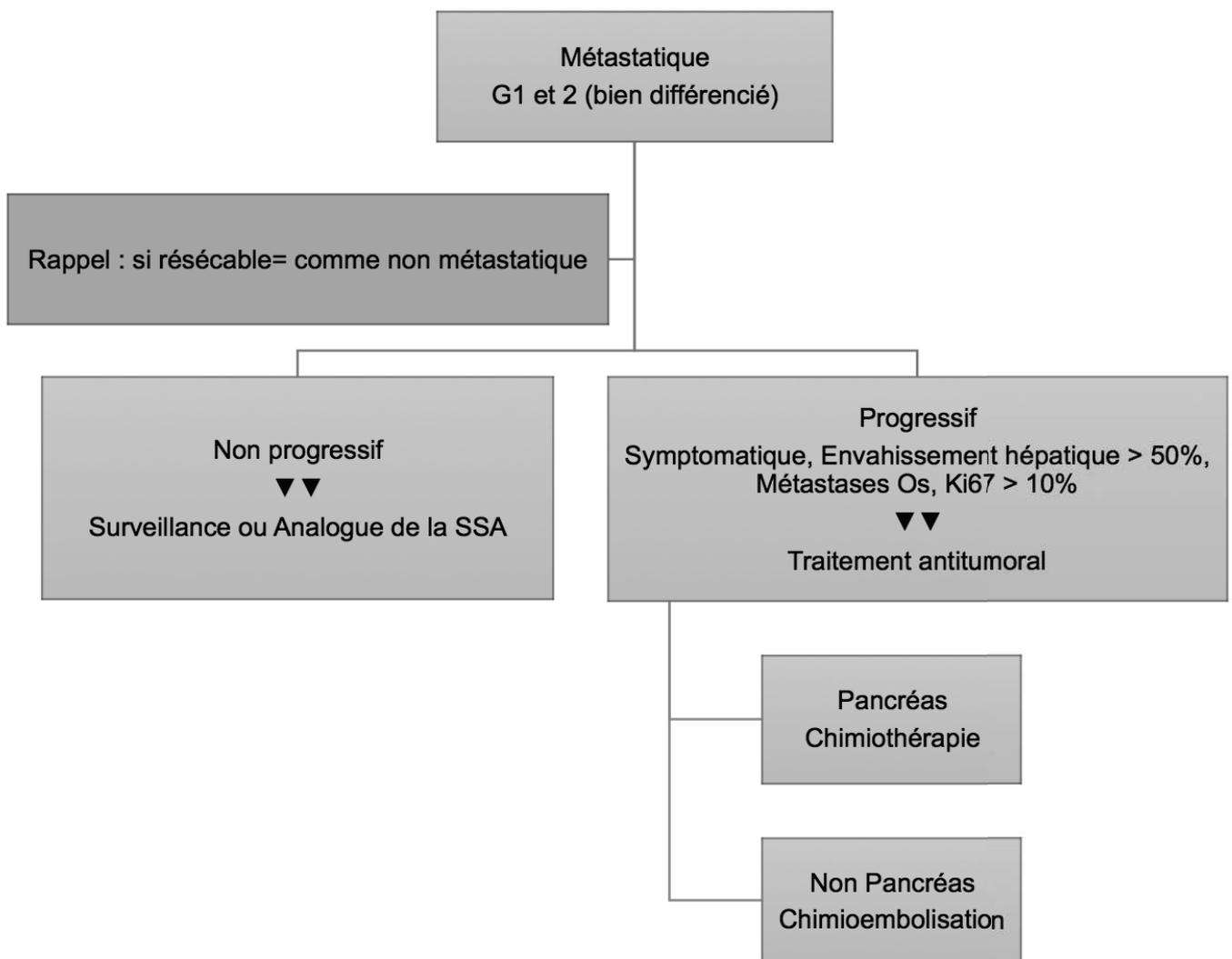


FIGURE 2 – Tumeur métastatique G1 et G2

- En cas de TNE peu différenciée, le plus souvent métastatique, une chimiothérapie d'urgence doit être réalisée.

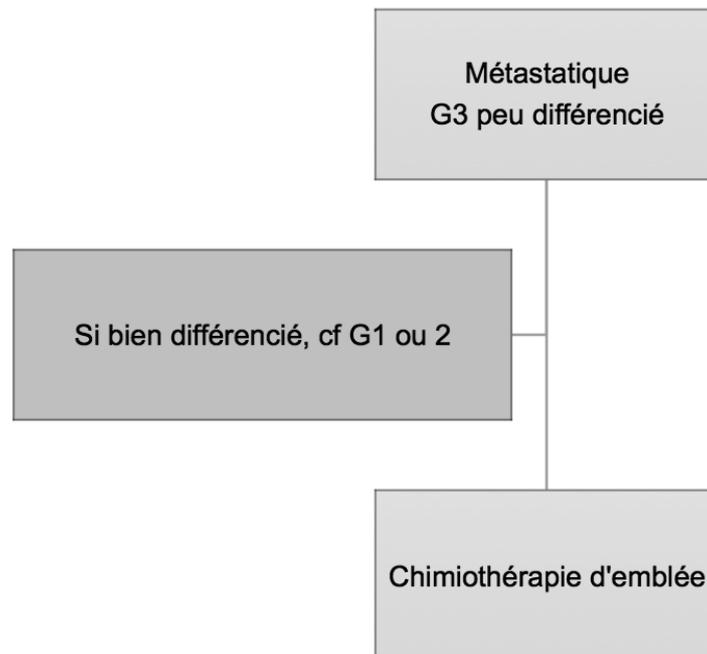


FIGURE 3 – Tumeur métastatique G3

A noter, en cas de métastases non résécables avec un primitif de G1 ou 2 et un indice de prolifération  $Ki67 \leq 10\%$ , d'évolution lente, symptomatique (à type de douleur, saignement ou de syndrome occlusif) ou en cas de survie assez longue pour pouvoir présenter ces symptômes, une chirurgie de cytoréduction peut être envisagée [22].

### Détails des principales drogues utilisées

#### A. Analogues de la somatostatine :

La somatostatine est une hormone naturellement présente dans les cellules neuroendocrines du tube digestif et dans les cellules D des îlots pancréatiques. Les récepteurs de la somatostatine sont eux présents dans la majorité des TNE bien différenciées. Les analogues de la somatostatine entraînent donc une diminution de la concentration sérique de nombreux peptides. Ils représentent

la pierre angulaire du traitement des TNE bien différenciées de l'ensemble du tube digestif, symptomatique ou non. Ils ont une double action :

-Traiter le syndrome carcinoïde [23]. Dans ce cas, le traitement doit être débuté immédiatement avant même l'obtention du bilan d'extension.

-Inhiber la croissance tumorale pour les tumeurs intestinales [24] et pour les tumeurs pancréatiques [25].

Il existe deux types de somatostatine d'action longue : l'octreotide 30mg (sandostatine) et le lanréotide 120mg (somatuline). Ils sont administrés tous les mois. En cas d'échappement thérapeutique (par un mécanisme de tachyphylaxie), on peut rapprocher les injections, majorer les doses ou ajouter des doses d'action courte. Leur tolérance est bonne avec des effets indésirables mineurs (à type de ballonnement, stéatorrhée, calculs biliaires).

## **B. Agents cytotoxiques :**

1. Pour les TNE de haut grade : la chimiothérapie représente le traitement de référence des TNE de haut grade. La chimiothérapie, à base de platine, est une urgence, avec des taux de réponse de plus de 50% avec l'association cisplatine etoposide [26]. En cas d'indice de prolifération supérieur à 55%, la chimiothérapie sera d'autant plus efficace [27].
2. Pour les TNE de bas grade : la chimiothérapie est réservée aux TNE agressives, c'est à dire symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou progressives et/ou en cas d'envahissement hépatique de 30-50 % et/ou de métastases osseuses et/ou de Ki67 > 10%. Contrairement à beaucoup de cancers, il ne faut pas sur traiter ces tumeurs asymptomatiques ou stables car les traitements risqueraient d'avoir un impact négatif sur la qualité de vie. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de stratifier les options thérapeutiques. Les tumeurs pancréatiques sont sensibles aux agents alkylants alors que les tumeurs intestinales sont plutôt chimio-résistantes. Le schéma standard est la streptozotocine avec la doxorubicine pour le pancréas ou le LV5FU2 pour le reste du tube digestif, puis on peut proposer la dacarbazine ( $\pm$  LV5FU2), la temzolomide ( $\pm$  capecitabine), le FOLFOX, le XELOX

ou le GEMOX [28]. La perte d'expression de la protéine MGMT (Methyle Guanine Methyle Transferase) pourrait être un facteur prédictif de réponse au temzolomide et d'autres alkylants [29].

### C. Agents ciblant la voie mTOR et VEGF :

Leur efficacité est démontrée en cas de tumeur pancréatique non fonctionnelle, de bas grade (bien différenciée, ki67 < 10%), localement avancée et ou métastatique, non progressive. Ils sont indiqués en cas de contre-indication à la chimiothérapie :

- Pour la voie mTOR : l'everolimus à la dose de 10 mg est validé [30].
- Pour la voie VEGF : le sunitinib à la dose de 37,5 mg est validé [31].

### Traitement des métastases hépatiques

Elles sont primordiales car la majorité des TNE ont des métastases hépatiques et les tumeurs intestinales sont plutôt chimio-résistantes.

- La résection chirurgicale ou l'ablation (cryothérapie, alcoolisation, radiofréquence) sont indiquées lorsque plus de 90% des lésions peuvent être enlevées. L'ablation est privilégiée en cas d'oligométastases non résécables < 5-7 cm mais il n'existe pas d'étude permettant de guider la prise en charge.

- Les techniques d'embolisation trans artérielle et de chimioembolisation sont privilégiées en cas de métastases diffuses. Le rationnel est que le foie sain est vascularisé par la veine porte alors que les métastases sont vascularisées par l'artère hépatique. Il n'existe également pas d'étude contrôlée dans la littérature permettant de prouver la supériorité d'une technique par rapport à une autre [32].

- Enfin, la transplantation hépatique reste réservée à des cas bien sélectionnés : Ki67 < 10%, âge < 55 ans, absence de maladie extra hépatique, résection de la tumeur primitive, envahissement hépatique < 50%, maladie tumorale stable depuis au moins 6 mois [33].

### 3 Epidémiologie des TNE : état des connaissances

Les études de registres n'incluent que les tumeurs malignes et en 2004, la classification OMS considérait certaines TNE comme « bénignes » : celles-ci sont donc exclues des études de registre avant 2010.

#### 3.1 Données en France

L'épidémiologie des TNE en France a récemment été abordée dans la revue de Walter et al mettant ainsi en valeur quatre principales études sur le sujet [2].

Ainsi, deux principales études françaises sur l'épidémiologie de ces tumeurs ont été publiées :

1. L'étude de Lepage et al [1] est une étude sur base de population à partir des données du registre des cancers digestifs de Bourgogne au cours de la période 1976-1999 ayant inclus 229 cas de TNE digestives. Il n'y avait pas de carcinome endocrine peu différencié dans cette étude.
2. L'étude de Lombard-Bohas et al [3] est une enquête de pratique regroupant 87 centres au cours de la période 2001-2002 ayant inclus 668 cas de TNE digestives. La majorité des données (72%) étaient issues de 10 centres.

Deux autres études ont été citées mais n'ont pas été publiées à notre connaissance en intégralité. Ces études ont été communiquées lors de congrès scientifiques :

3. L'étude PRONET [34] est une étude observationnelle, prospective, multicentrique, au cours de la période 2010-2011, menée auprès de l'ensemble des laboratoires d'anatomopathologie en France métropolitaine et dans les DOM. Sur les 500 laboratoires invités, 80 ont participé à l'étude ; 1340 nouveaux cas ont été inclus dont 778 (58%) TNE digestives.
4. La base de données initiée en 2005 par le Groupe des tumeurs endocrines (GTE), dont l'objectif premier est de faciliter les travaux collaboratifs entre les principaux centres français et non de permettre des études épidémiologiques puisque très peu d'items sont enregistrés

pour chaque patient. En 2011, Borson-Chazot et al ont présenté les caractéristiques de 5160 patients dont 2105 TNE digestives [35].

Les données disponibles pour les études françaises permettent ainsi de souligner les caractéristiques épidémiologiques suivantes :

**Incidence.** L'incidence des TNE digestives « malignes » est estimée dans le registre de Bourgogne sur la période 1976-1999 à 1,1/ 100 000 chez l'homme et 0,9/100 000 chez la femme [1]. Le nombre de cas incidents estimés en 2004 était de 900 [36]. Dans les autres études françaises, le nombre de cas incidents était de 668 [3] et 778 [34] au cours de périodes d'environ un an. Selon la base de données TENpath, 1 350 cas ont été inclus en 2011, dont 975 (72%) TNE digestives. Ces données sont non exhaustives, ce qui suggère que le nombre de cas réels pourrait être supérieur.

**Age.** Pour les TNE « malignes », dans l'étude de Bourgogne, l'âge médian au diagnostic est de 67 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme [1]. Si l'on regarde les études hospitalières, l'âge au diagnostic est plus jeune : 56 ans pour l'étude de Lombard-Bohas et al [3] et 50 ans pour l'étude du GTE [35]. Cela suggère que les patients les plus âgés ne sont pas pris en charge dans les centres spécialisés.

**Sexe.** Il n'existe pas de prédominance d'un sexe [3, 35] excepté dans l'étude de Bourgogne où l'on note une discrète prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,5 [1].

**Statut fonctionnel des tumeurs.** Les tumeurs fonctionnelles sont variables (entre 8-40% selon les études). Le plus souvent il s'agit d'un syndrome carcinoïde et celui-ci est d'origine grêlique dans 50% des cas [3].

**Anatomopathologie.** La majorité des TNE sont bien différenciées. Peu de données sont disponibles concernant les tumeurs peu différenciées en France. On retrouve respectivement 9 et 14% de carcinomes endocrines peu différenciés dans l'étude PRONET et la base de données du GTE.

**Localisation.** Parmi les TNE bien différenciées « malignes », la localisation la plus fréquente est l'intestin grêle, puis le colo-rectum et le pancréas avec respectivement 39%, 27% et 21% dans le registre Bourguignon [1]. Dans cette étude, les TNE de l'appendice étaient enregistrées avec celles du colo-rectum (et représentaient 8% du total). Dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3] on avait 44% d'intestin grêle et de colo-rectum et 32% de pancréas. On retrouve un taux plus élevé de tumeur pancréatique dans l'étude PRONET (44%) [34]. Les autres localisations (vésicule biliaire, foie, œsophage et péritoine) sont exceptionnelles (< 5 %) [3].

**Stade.** La majorité des TNE bien différenciées sont diagnostiquées à un stade métastatique. En Bourgogne [1], 20% des TNE avaient des métastases ganglionnaires et 53,3% des métastases à distance. La proportion de métastases à distance était de 31% dans l'étude PRONET [34] et de 73,4% dans les séries hospitalières [3]. Les sites métastatiques les plus fréquents sont, par ordre décroissant : Foie (57-75%) et le plus souvent isolément, Ganglions (22-32%), Péritoine (9-23%), Poumon (3-5%) , Os (1-6%), Peau (2%) [1, 3, 34]. Il n'a pas été retrouvé de données concernant le stade pour les TNE peu différenciées dans les études de registre françaises.

**Survie.** La survie globale des TNE bien différenciées est de 50 % à cinq ans et 40 % à dix ans [1].

### 3.2 Données en Europe et aux Etats Unis

A partir des principales études disponibles, et compte tenu des difficultés pour analyser précisément les données, il ne semble pas exister de différence d'incidence dans les autres pays européens [37, 38] alors que l'incidence décrite aux USA semble un peu plus élevée [39]. Les études de registres avant la nouvelle classification OMS 2010 ne prennent pas en compte les TNE « bénignes » dans l'estimation des taux d'incidence. Si l'on considère également ces TNE « bénignes » (le plus souvent gastriques, rectales et appendiculaires), l'incidence des TNE digestives est alors nettement supérieure [38]. L'évolution de l'incidence des TNE semble par ailleurs en augmentation [39, 40] sans pouvoir exclure un biais en rapport avec des diagnostics plus fréquents. De manière surprenante les TNE peu différenciées sont plus souvent décrites dans le registre d'Angleterre/Pays de Galles [37]

(20 %) avec une prépondérance de localisation oesophagienne (64 %). Enfin, concernant les données de survie, par exemple, il existe une disparité dans les chiffres rapportés avec une survie à 5 ans de 60,3 % en Europe du Nord contre 37,6 % en Europe de l'Est ( $p < 0,001$ ) [41]. Le pronostic des TNE peu différenciées est très différent avec une survie à 5 ans inférieure à 5% [37, 11].

### 3.3 Réseau RENATEN

Le réseau RENATEN ([www.reseau-gte.org](http://www.reseau-gte.org)), ou Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires, a été labellisé par l'INCa en 2009. Ce réseau est composé de 17 centres experts répartis sur l'ensemble du territoire français (Figure 4). Le centre coordinateur de référence est à Marseille.

Le réseau RENATEN a pour objectif de structurer la prise en charge des TNE à travers le développement d'équipes spécialisées assurant la coordination des soins. En théorie, les décisions thérapeutiques sont prises au sein de RCP régionales et en cas de prise en charge difficile ou nécessitant des techniques innovantes ou spécifiques, de RCP nationale.



FIGURE 4 – Centres experts du réseau RENATEN

Toutes les études récentes soulignent l'importance de réseaux tels que RENATEN afin d'harmoniser nos modalités de prise en charge. A ce jour, si les RCP ont effectivement lieu dans l'ensemble des régions françaises, il n'existe pas d'études basées sur ces RCP. Nous allons donc présenter pour la première fois dans la littérature une analyse des pratiques quotidiennes par l'analyse des données des RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie.

## 4 Matériel et méthode

### 4.1 Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude était d'analyser la prise en charge des TNE à partir des données des RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie.

### 4.2 Population d'étude

Nous avons étudié de manière rétrospective, de janvier 2012 à décembre 2014, l'ensemble des dossiers informatiques présentés aux RCP RENATEN de Normandie. Les patients ont donc été collégiés par année de présentation. Ainsi, certains patients ont été diagnostiqués avant 2010 (il s'agit par exemple de patients en évolution métastatique avec nécessité d'une RCP pour adaptation thérapeutique). Les patients présentés plusieurs fois en RCP n'ont été inclus qu'une seule fois dans l'analyse mais leurs données ont été actualisées.

L'ensemble des patients présentés en RCP depuis le début de notre étude (274 patients, avec le premier cas diagnostiqué en 1986) ont été inclus dans l'analyse des données. Pour la section traitement, l'analyse des données s'est focalisée sur les patients diagnostiqués après l'année 2010 (220 patients). Les figures représentées en fonction du temps (ou année de diagnostic) se focalisent sur les années 2011-2014.

La population d'étude incluait les patients du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Rouen et de Caen mais aussi des Centres Hospitaliers (CH) aux alentours et des structures privées.

### 4.3 Recueil de données

Les dossiers médicaux ont été examinés afin de recueillir les données suivantes : sexe, commune d'habitation (reflet du bassin de traitement), date de naissance, date de diagnostic, symptômes (incluant le syndrome sécrétoire), OMS, site de la tumeur primitive, stade selon US SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) en local (atteinte limitée à l'organe atteint d'origine) / locorégional (envahissement ganglionnaire) / métastatique [42], site métastatique, caractéristiques

anatomopathologiques basées sur le grade OMS 2010 [10], explorations préthérapeutiques biologiques et morphologiques, syndrome de prédisposition génétique, interventions thérapeutiques (chirurgie, analogues de la somatostatine, surveillance, chimioembolisation, agents cytotoxiques).

Les autres données recueillies incluaient la réponse (clinique, biologique, morphologique), la progression, la date des dernières nouvelles (correspondant soit à la date de dernière consultation ou de traitement ou d'examen complémentaire) et le statut vivant/décédé. En cas de date de dernière nouvelle lointaine et si le décès n'était pas notifié dans le réseau informatique de l'hôpital, les médecins traitants et/ou les structures d'origine étaient appelés. Les lignes ultérieures ont été recueillies selon les mêmes critères.

#### 4.4 Analyse statistique

Les données ont été décrites avec leur moyenne et écart-type quand il s'agissait de variables continues. Pour l'étude détaillée de ces variables le graphique « boîte à moustache » (boxplot) indiquait la médiane, la moyenne, les quantiles et les observations extrêmes. La distribution normale a été conclue le plus souvent avec une inspection graphique des histogrammes de distributions et avec le test de Shapiro-Wilk dans les cas incertains. Les données qualitatives ont été décrites avec leurs effectifs ou pourcentages pour chaque modalité. L'effectif global utilisé pour les calculs relatif à une statistique ou un pourcentage a été précisé pour chacun cas avec la notation  $n=xxx$ . Pour la comparaison de variables qualitatives, le test du Chi-2 a été utilisé (avec les degrés de liberté appropriés selon le nombre de modalités possédées par les variables). Pour la comparaison de variables continues vis à vis de différents sous-groupes (Homme/Femme par exemple), le test de Student a été utilisé (avec ou sans la correction de Yates selon la nécessité). Tous les tests effectués étaient bilatéraux et l'hypothèse nulle n'a été rejetée qu'avec une p valeur  $< 0.05$ .

## 5 Résultats

### 5.1 Caractéristiques générales

Il y avait 8% de 22 perdus de vue (22/274). Devant le recul court de notre étude et la survie longue des TNE, des analyses de survie n'ont pas été réalisées (manque de pertinence). A la fin de notre étude, 86% des patients (236/274) étaient vivants (1 donnée manquante). Une NEM de type 1 a été retrouvée dans 3% des cas (8/274).

Nous avons collecté les données de 274 patients présentés en RCP RENATEN entre janvier 2012 et décembre 2014 (Figure 5). Si l'on se focalise sur les patients au diagnostic, on remarque une augmentation des dossiers présentés en RCP RENATEN. En effet, il y avait 13 cas en 2010, 35 en 2011, 61 en 2012, 67 en 2013, 44 en 2014.

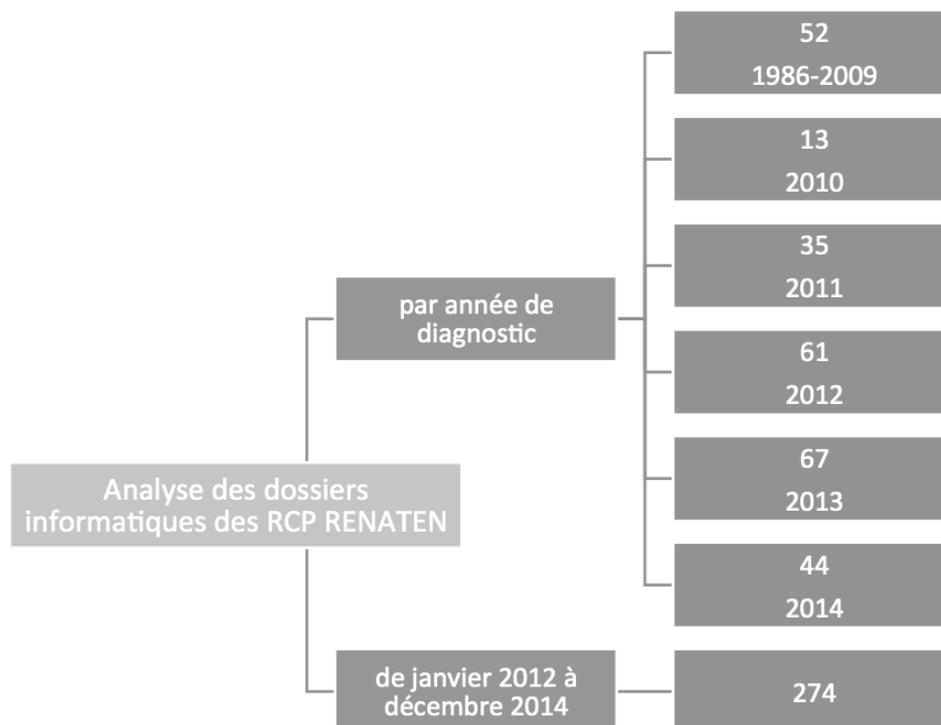


FIGURE 5 – Flow chart

## 5.2 Données cliniques au diagnostic

Les données cliniques de la population d'étude au diagnostic sont résumées dans le tableau 6.

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 274)	Pourcentage (%)
<b>Département</b>		
76	91	33
27	36	13
14	86	31
50	34	12
61	19	7
Autres	8	3
<b>Sexe</b>		
Femme	133	49
Homme	141	51
<b>OMS</b>		
0	197	72
1	43	16
2	20	7
3	3	1
Non retrouvé	11	4
<b>Symptômes</b>		
Non	89	32
Oui	178	65
Non retrouvé	7	3
<b>Type de symptômes</b>		
Douleur	101	57
Diarrhée	13	7
Flush	14	8
Autres	50	28
<b>Localisation du primitif</b>		
<b>Digestif</b>		
Estomac	11	4
Pancréas	85	31
Vésicule biliaire	1	0
Grêle	86	31
Colon	11	4
Appendice	16	6
Rectum	12	4
<b>Extra-digestif</b>		
Poumon	16	6
Vessie	2	1
Ovaire, Thymus, Cutané	3	0
<b>Autres</b>		
Indéterminé	24	9
Double localisation	7	3

TABLE 6 – Données cliniques de la population d'étude au diagnostic

La majorité des patients provenaient du 76 (Seine Maritime, avec le CHU de Rouen, 91/274, 33%) et du 14 (Calvados, avec le CHU de Caen, 86/274, 31%) puis du 27 (Eure, 36/274, 13%), du 50 (Manche, 34/274, 12%) et du 61 (Orne, 19/274, 7%), drainant ainsi la Haute et Basse Normandie.

Il y avait 133 femmes et 141 hommes.

L'âge moyen au diagnostic était de 59 ans et celui ci augmentait avec le temps (Figure 6).

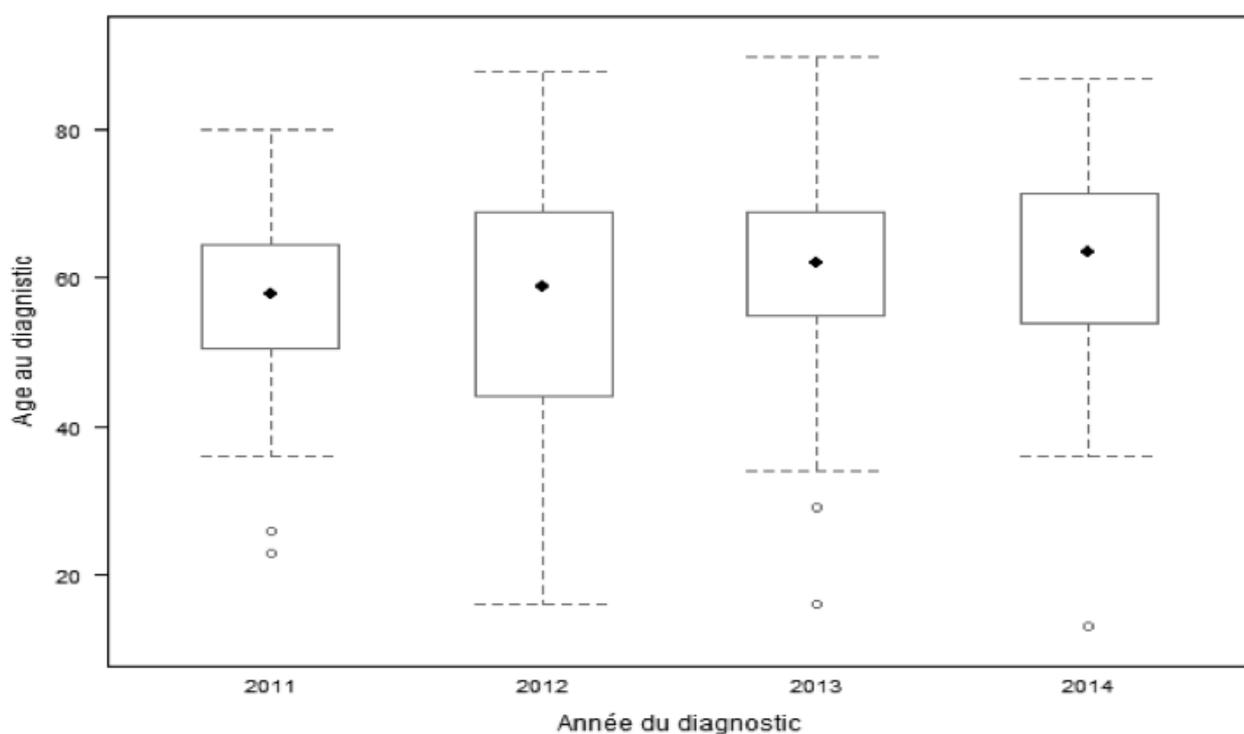


FIGURE 6 – Age au diagnostic par année  
L'âge moyen était de 57 en 2011 et de 62 ans en 2014.

Nous avons constaté une augmentation du nombre de patients diagnostiqués et présentés en RCP dont l'âge est entre 50 et 80 ans (Figure 7).

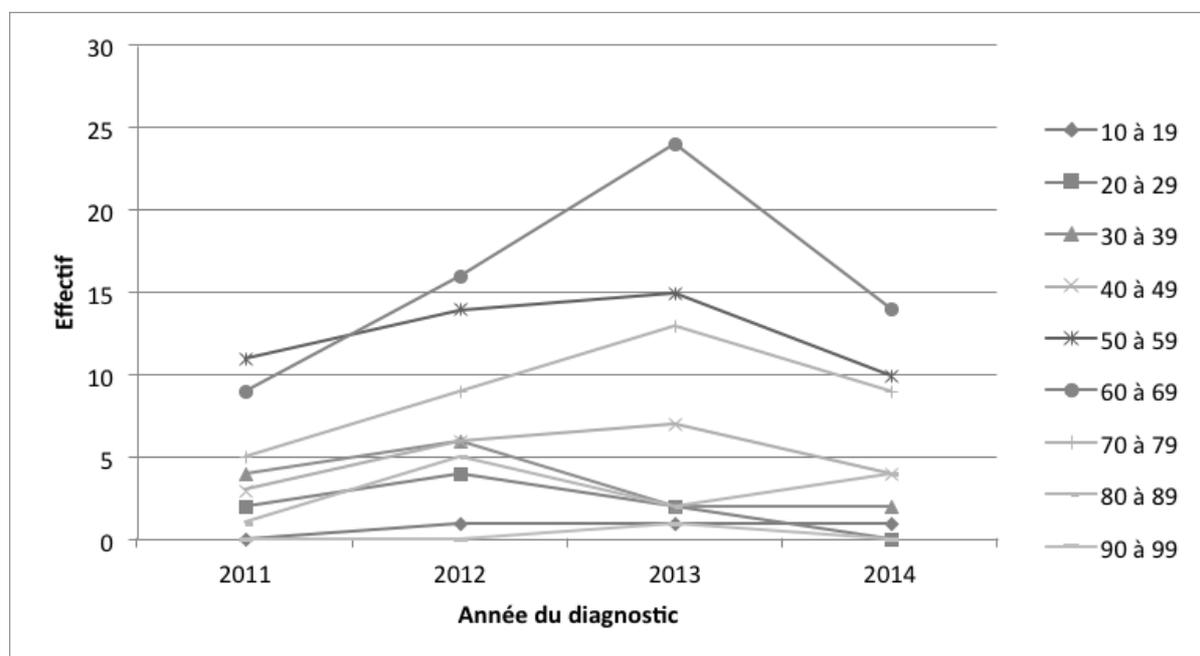


FIGURE 7 – Prévalence des cas par classe d'âge

Nombre de cas cumulé chaque année, selon la classe d'âge ex : on comptait 84 cas en 2014 pour des patients entre 60 et 69 ans.

La majorité des patients avaient un OMS 0 (197/274, 72%, 11 données manquantes). La proportion de patients avec un OMS 3 était largement minoritaire (3/274, 1%).

Les patients étaient le plus souvent symptomatiques (178/274, 65%, 7 données manquantes). Il s'agissait de douleur (101/178, 57%), diarrhée (13/178, 7%), flush (14/178, 8%) ou d'autres symptômes (50/178, 28%). Il n'y avait aucun symptôme dans 32% des cas (89/274). La majorité des patients avec un flush avaient une TNE d'origine grêlique (43%, 6/14).

### 5.3 Site du primitif au diagnostic

Les deux sites les plus représentés étaient le pancréas (85/274, 31%) et l'intestin grêle (86/274, 31%) puis le colo-rectum (23/274, 8% et respectivement 11/274, 4% et 12/274, 4%), l'appendice (16/274, 6%) et le poumon (16/274, 6%), l'estomac (11/274, 4%), la vésicule biliaire (1/274). Les sites extra digestifs étaient très minoritaires avec deux cas de vessie, un cas d'ovaire, de thymus et de peau. On retrouvait 9% de localisation indéterminée (24/274) et 3% de localisations doubles (7/274).

La localisation du primitif était stable avec le temps (Figure 8).

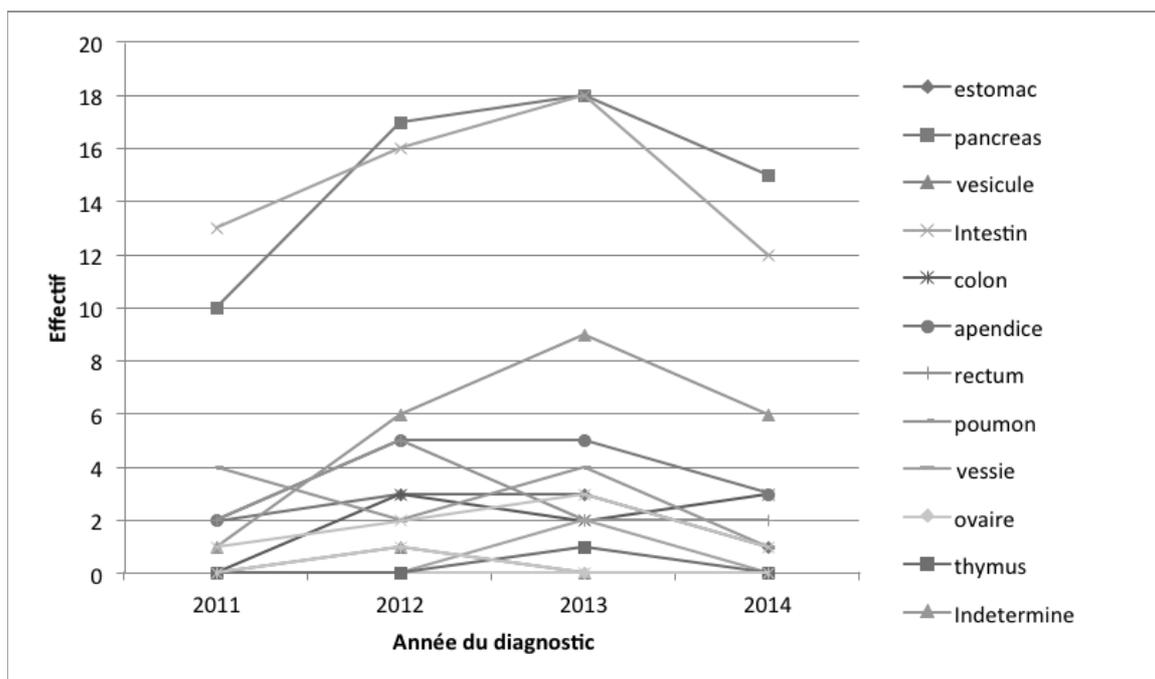


FIGURE 8 – Nombre de cas selon la localisation de la tumeur, par année du diagnostic

Le site majoritaire chez les patients avec une TNE G3 était le pancréas (12/48) ou indéterminé (12/48), puis le poumon (6/48), le colon-rectum (6/48) et l'estomac (3/48).

Il n'y avait pas de prédominance franche d'un sexe par site (Figure 9).

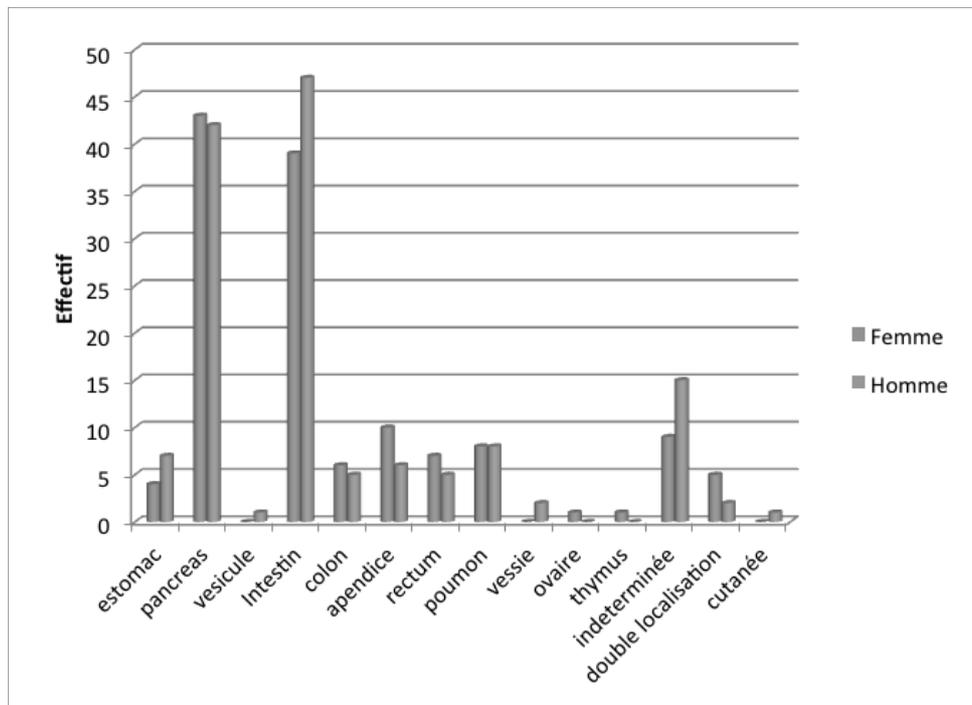


FIGURE 9 – Nombre de cas selon le sexe

## 5.4 Données paracliniques au diagnostic

### 5.4.1 Anatomopathologie

Les données anatomopathologiques sont présentées dans le Tableau 7.

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 274)	Pourcentage (%)
<b>Différenciation*</b>		
Bien	189	69
Intermédiaire	13	5
Peu	30	11
Non retrouvé	42	15
<b>Ki67</b>		
< 2%	98	36
3-20 %	68	25
> 20 %	36	13
Non retrouvé	72	26
<b>Grade</b>		
1	148	54
2	66	24
3	48	18
Non retrouvé	12	4

TABLE 7 – Anatomopathologie

\*p-value < 0,05

La majorité des TNE étaient bien différenciées (189/274, 69%). La différenciation était intermédiaire dans 5% des cas (13/274), peu différenciée dans 11% des cas (30/274) et non connue dans 15% des cas (42/274). Il y avait 98 patients avec un ki67 < 2% (36%), 68 avec un ki67 entre 3 et 20% (25%), 36 avec un ki67 > 20% (13%) et 72 données manquantes (26%). Il y avait 148 G1 (54%), 66 G2 (24%) et 48 G3 (18%) et 12 données manquantes (4%).

Tous les patients avec un ki67 > 55% étaient des G3 (25 patients), et parmi ces G3, un seul patient était bien différencié. Tous les G3 n'étaient pas peu différenciés. En effet, parmi les G3, 10% (5/48) étaient bien différenciés, 12% (6/48) de différenciation intermédiaire, et 63% (30/48) peu différenciés (7 données manquantes).

## 5.4.2 Biologie

Les données biologiques sont présentées dans le Tableau 8.

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 274)	Pourcentage (%)
Chromogranine A		
<i>Fait, positif</i>	105	38
<i>Fait, négatif</i>	60	22
<i>Non retrouvé</i>	109	40
Hémoglobine* (NR = 132)	13,28	
Leucocytes (NR = 134)	9,14	
Lymphocytes (NR = 212)	1,86	
Neutrophiles (NR = 213)	5,84	
Plaquettes* (NR = 133)	274	
Albumine (NR = 164)	37,6	
CRP (NR = 193)	46,4	
Créatinine (NR = 134)	82,34	
Clairance de la créatinine (NR = 138)	86,96	
5HIAA urinaire		
<i>Fait, positif</i>	35	13
<i>Fait, négatif</i>	47	17
<i>Non retrouvé</i>	192	70

TABLE 8 – Données biologiques de la population d'étude au diagnostic

\*p-value < 0,05 ; NR = Non Retrouvé

La majorité des patients avaient eu un dosage de la chromogranine A (165/274, 60%). Quand le dosage était réalisé, il était positif dans 64% (105/165) et négatif dans 36% (60/165) des cas. On souligne néanmoins que malgré un dosage quasi systématiquement recommandé, celui-ci n'était pas retrouvé dans 40% (109/274) des cas.

Le taux moyen de plaquette était de 274G/L, donc normal (133 données manquantes), tout comme le reste de la NFS (hémoglobine 13,3 g/dl, 132 données manquantes, leucocytes 9,1 G/L, 134 données manquantes, lymphocytes 1,8 G/L, 212 données manquantes, neutrophiles 5,8 G/L, 213 données manquantes). On retrouvait des disparités hommes femmes (hémoglobine, plaquettes). Ces disparités homme femme apparaissent néanmoins dans les normes (pour rappel, on parle d'anémie en cas d'hémoglobine < 13 g/dl pour l'homme et 12 g/dl pour la femme, et de thrombopénie en cas de plaquette < 150 G/L (HAS, lecture critique de l'hémogramme) (Figure 10).

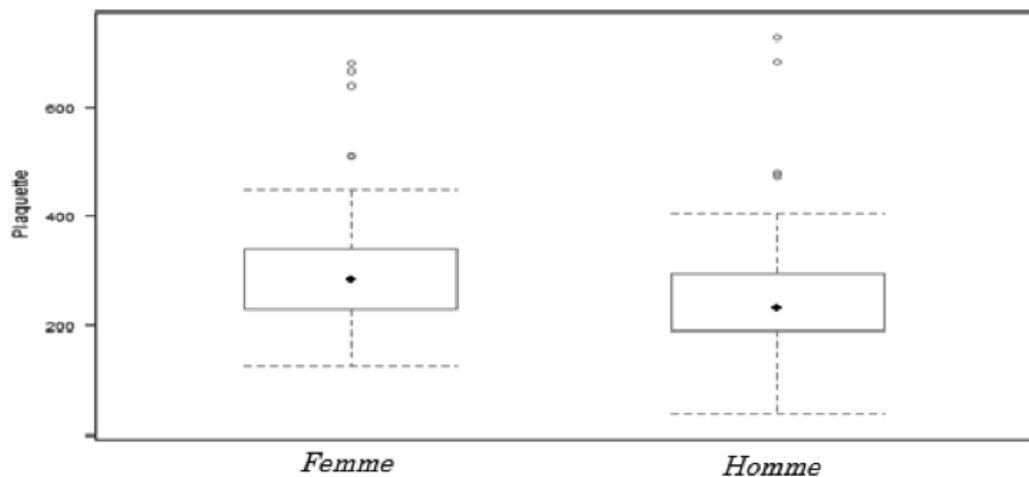


FIGURE 10 – Différence entre les moyennes (Homme et Femme) pour les plaquettes

Le ionogramme était normal également (créatinine 82  $\mu\text{mol/l}$ , 134 données manquantes, clairance 87  $\text{ml/min}$ , 138 données manquantes).

Des taux élevés de NLR (ratio neutrophile/lymphocyte) et de PLR (ratio plaquette/lymphocyte) ont été décrits comme facteurs prédictifs négatifs. Nous avons retenu un seuil  $> 3.5$  pour le NLR [43] et  $> 150$  pour le PLR [44]. Le taux moyen de NLR était de 4,2 (213 données manquantes), donc élevé et le taux moyen de PLR était de 175,4 (212 données manquantes), donc élevé. Cependant, dans notre étude, il n'existait pas de différence significative pour le NLR et le PLR selon le grade ( $p\text{-value} > 0,05$ ). Le taux moyen de CRP était au-dessus de la normale à 46,4 $\text{mg/L}$  (193 données manquantes).

Les 5HIAA urinaires ont été dosés chez 42% (37/88) des patients avec une tumeur de l'intestin grêle. Quand le dosage était réalisé, il était positif dans 54% des cas (20/37).

Le taux moyen d'albumine était de 37,6  $\text{g/dl}$  (164 données manquantes). Il n'y avait pas de différence en comparant les grades (Figure 11).

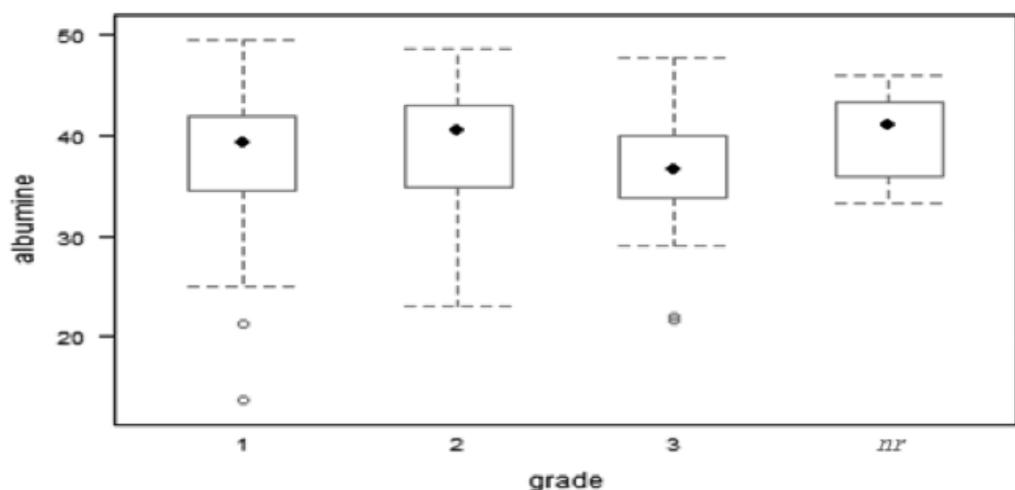


FIGURE 11 – Albumine par grade

On observe une tendance à la baisse des données manquantes biologiques et anatomopathologiques depuis la création de RENATEN (Figure 12 et 13).

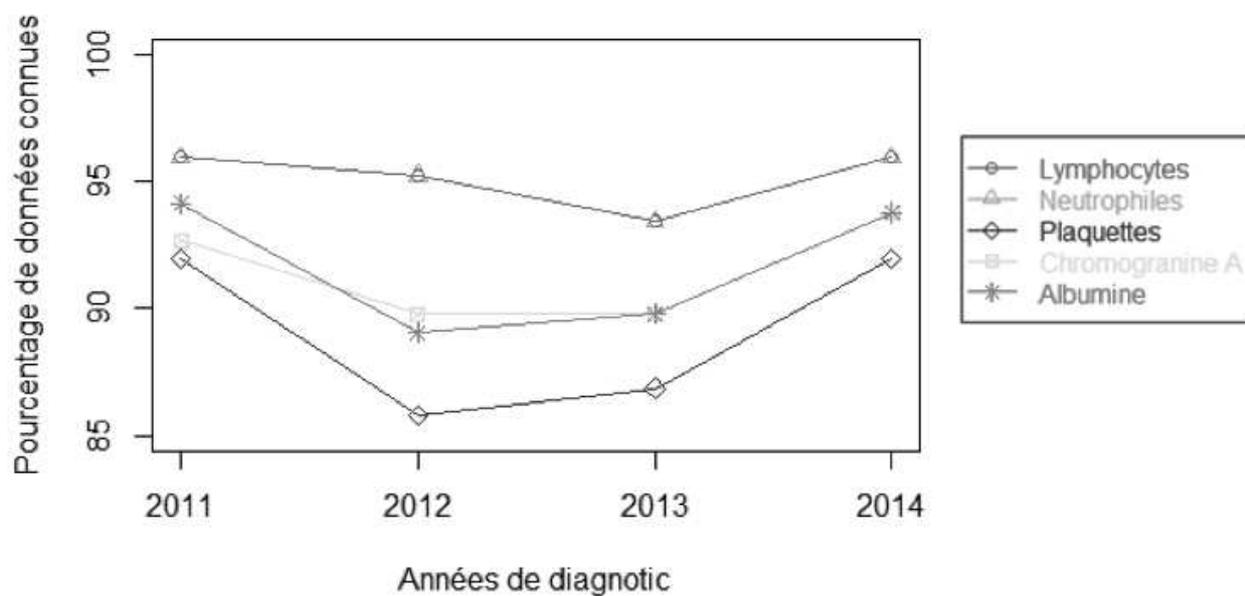


FIGURE 12 – Pourcentage de données biologiques connues par année de diagnostic

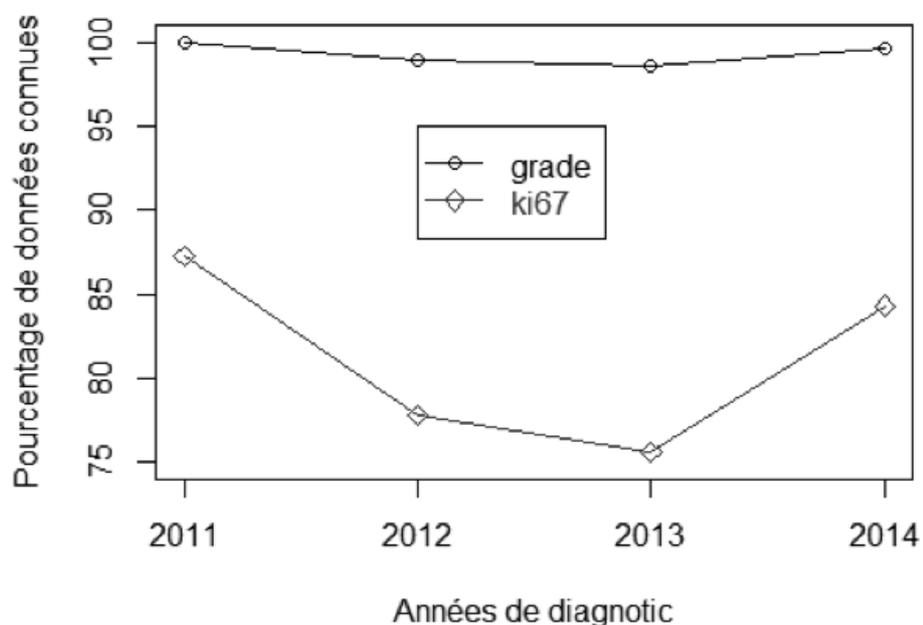


FIGURE 13 – Pourcentage de données anatomopathologiques connues par année de diagnostic

### 5.4.3 Radiologie

Les données radiologiques sont présentées dans le Tableau 9.

Le scanner était réalisé dans 80% des cas (219/274). L'écho endoscopie était réalisée dans 24% des cas (65/274) et elle était associée à une biopsie dans 69% des cas (45/65).

L'Octréoscan® était réalisée dans 64% des cas (176/274) et quand elle était réalisée, elle était positive dans 64% des cas (112/176). Quand elle était positive, elle l'était dans 33% sur le primitif (37/112), 38% sur les métastases (42/112), 29% sur les deux sites (33/112). Quand l'Octréoscan® était réalisée, elle l'était dans 60% (105/176) pour le G1, 30% (52/176) pour le G2 et 6% (11/176) pour le G3 (8 données manquantes). En cas de G1 et 2, l'Octréoscan® n'était pas réalisée dans 27% (57/214) des cas. L'Octréoscan® était réalisée chez 77% (99/129) des TNE bien différenciées avec un ki67 < ou égal à 10%. Dans ces cas, elle était positive dans 70% (69/99).

Le TEP TDM était réalisé dans 24% des cas (67/274) et quand il était réalisé, il était positif dans 82% des cas (55/67). Quand le TEP TDM était réalisé, il l'était dans 30% (20/67) pour le G1, 28% (19/67) pour le G2 et 37% (25/67) pour le G3. En cas de G3, il n'était pas réalisé dans 48% (23/48) des cas. Le TEP TDM était réalisé chez 52% (26/50) des TNE avec un ki67 > 10% (quelque soit la différenciation). Dans ces cas, il était positif dans 85% (22/26).

Chez les patients avec une TNE bien différenciée et un Ki67 > 10%, 75% des TEP-scan réalisés étaient positifs (3/4) et 29% des Octréoscan ® réalisées étaient positifs (2/7).

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 274)	Pourcentage (%)
TDM		
<i>Fait</i>	219	80
<i>Non retrouvé</i>	55	20
Echoendoscopie		
<i>Fait</i>	65	24
<i>Non retrouvé</i>	209	76
Biopsie		
<i>Fait</i>	45	69
<i>Non retrouvé</i>	20	31
Octréoscan ®		
<i>Fait, positif</i>	112	41
<i>Fait, négatif</i>	64	23
<i>Non retrouvé</i>	98	36
Octréoscan ®, localisation*		
<i>Positif sur le primitif</i>	37	33
<i>Positif sur les métastases</i>	42	38
<i>Positif sur les deux</i>	33	29
PET TDM		
<i>Fait, positif</i>	55	20
<i>Fait, négatif</i>	12	4
<i>Non retrouvé</i>	207	76

TABLE 9 – Données radiologiques de la population d'étude au diagnostic

\*p-value < 0,05

## 5.5 Stade au diagnostic

Le stade au diagnostic est présenté dans le Tableau 10.

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 274)	Pourcentage (%)
<b>Métastases</b>		
Non	137	50
Oui	137	50
<b>Localisation des métastases</b>		
Foie, unique	78	57
Foie, multiple	36	26
Carcinose	7	5
Os	2	1
Autres	14	10
<b>Statut ganglionnaire*</b>		
N-	100	36
N+	132	48
Non retrouvé	72	26

TABLE 10 – Bilan d'extension

\*p-value < 0,05

Concernant l'envahissement ganglionnaire au diagnostic, 48% (132/274) des patients avaient un statut N+ et 36% un statut N- (42 données manquantes).

Concernant le statut métastatique au diagnostic, 50% (137/274) des patients avaient un statut M+ et 50% un statut M- (0 donnée manquante). Au cours de leur suivi, 65% des patients étaient M+ (179/274) et 35% étaient M- (95/274) (0 donnée manquante).

Parmi les patients métastatiques, 57% avaient des métastases uniquement dans le foie (78/137), 26% avaient des métastases dans le foie mais associées à d'autres sites (36/137), 5% avaient une carcinose (7/137), 1% avaient des métastases osseuses (2/137), 10% avaient des métastases sur d'autres sites (14/137). Le site privilégié était donc le foie avec 83% de patients métastatiques au niveau hépatique au diagnostic. Il n'a pas été retrouvé de métastases sur les surrénales.

Les tumeurs du colon (64%, 7/11) et de l'intestin grêle (57%, 49/86) donnaient le plus de métastases, puis il s'agissait des tumeurs de l'estomac (45%, 5/11), du pancréas (39%, 33/85) et des tumeurs du rectum (33%, 4/12). Au contraire, il n'a été décrit aucun cas de tumeur de l'appendice métastatique (0/16) (pour la vésicule biliaire également mais il n'y avait qu'un seul cas décrit).

Les localisations indéterminées (92%, 22/24) et les doubles localisations (71%, 5/7) donnaient le plus de métastases (Figure 14).

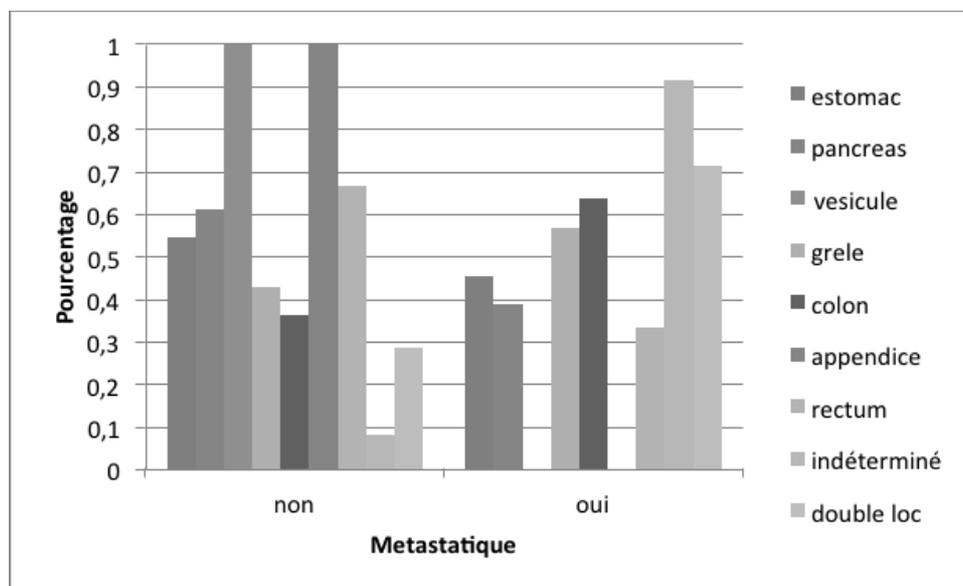


FIGURE 14 – Pourcentage de métastases à effectifs égaux selon le site du primitif

Les patients étaient métastatiques dans le 14 dans 53% des cas (Calvados, avec le CHU de Caen) contre 41% dans le 76 (Seine Maritime, avec le CHU de Rouen) (Figure 15).

Plus le grade était élevé, plus la proportion de patients avec des métastases augmentait. Si l'on s'intéressait aux patients avec une TNE G3, 75% (36/48) avaient un statut métastatique au diagnostic (Figure 16)

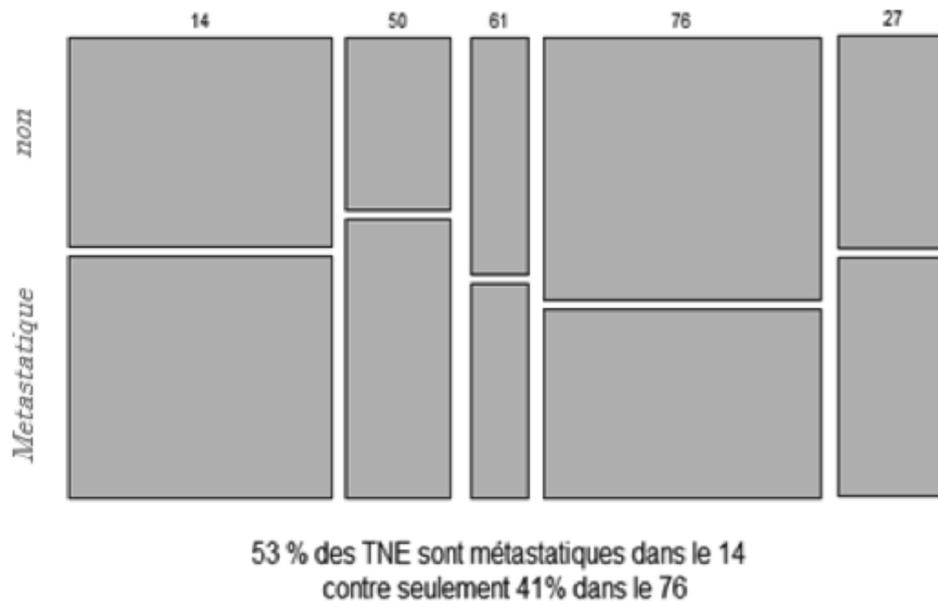
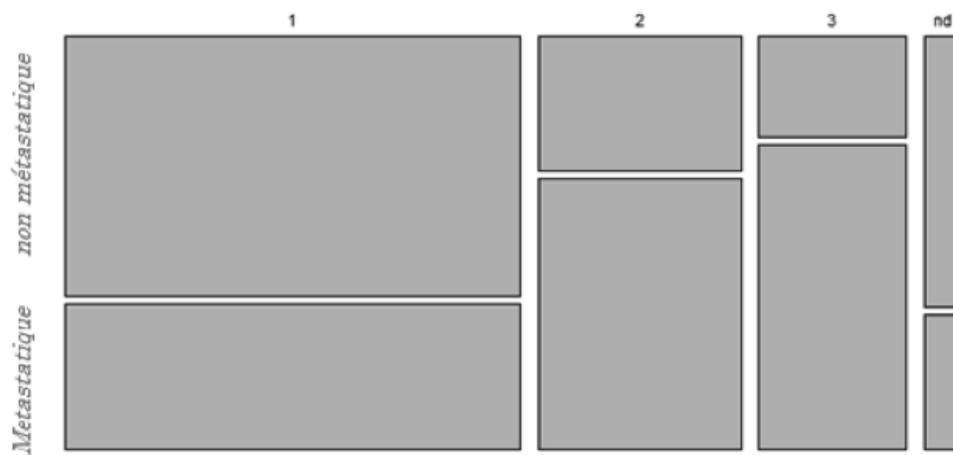


FIGURE 15 – Statut métastatique selon les départements



La proportion de TNE métastatiques augmente avec le grade

FIGURE 16 – Statut métastatique selon le grade

## 5.6 Traitement de première ligne

### 5.6.1 Population générale

Les différents traitements de première ligne tous stades confondus sont présentés dans le Tableau 11.

Variable, effectif ou mean (Sd)	Tous n(= 220)	Pourcentage (%)
Chirurgie	101	46
Analogue de la somatostatine	23	10
Chimioembolisation	4	2
Chimiothérapie	39	18
Surveillance	14	6
Chirurgie + autre traitement		
<i>Analogue de la somatostatine</i>	17	8
<i>Chimio embolisation</i>	4	2
<i>Chimiothérapie</i>	9	4
<i>Multiplés</i>	2	1
SSA + chimiothérapie ou chimioembolisation	4	2

TABLE 11 – Traitements de la population d'étude au diagnostic

Ainsi, tout stade confondu, le recours à une chirurgie seule ou associée à un autre traitement a été réalisée chez 60% des patients (133/220). Il s'agissait d'une résection du primitif dans 92% des cas (122/133). Après la chirurgie, le traitement le plus souvent réalisé était la chimiothérapie, qui a été prescrite chez 24% des patients (52/220). Il s'agissait de cisplatine etoposide ou carboplatine etoposide dans 46% des cas (24/52) et de FOLFOX dans 19% des cas (10/52) (2 données manquantes). La durée moyenne de la chimiothérapie était de 5,7 mois (8 données manquantes). Après la chimiothérapie, le traitement le plus souvent réalisé était les analogues de la somatostatine, qui ont été prescrits chez 21% des patients (46/220). Il s'agissait à part égale de sandostatine et de

somatuline. Enfin, une chimioembolisation a été réalisée chez 5% des patients (11/220). Il s'agissait de streptozotocine seule dans 91% (10/11) des cas. Le plus souvent la localisation du primitif était l'intestin grêle (43%) puis le pancréas (21%). Une surveillance a été réalisée chez 6% des patients (14/220).

Un traitement de deuxième ligne a été réalisé chez 39% des patients (108/274).

### 5.6.2 Selon les régions

Les profils thérapeutiques étaient comparables dans les deux régions (Figure 17).

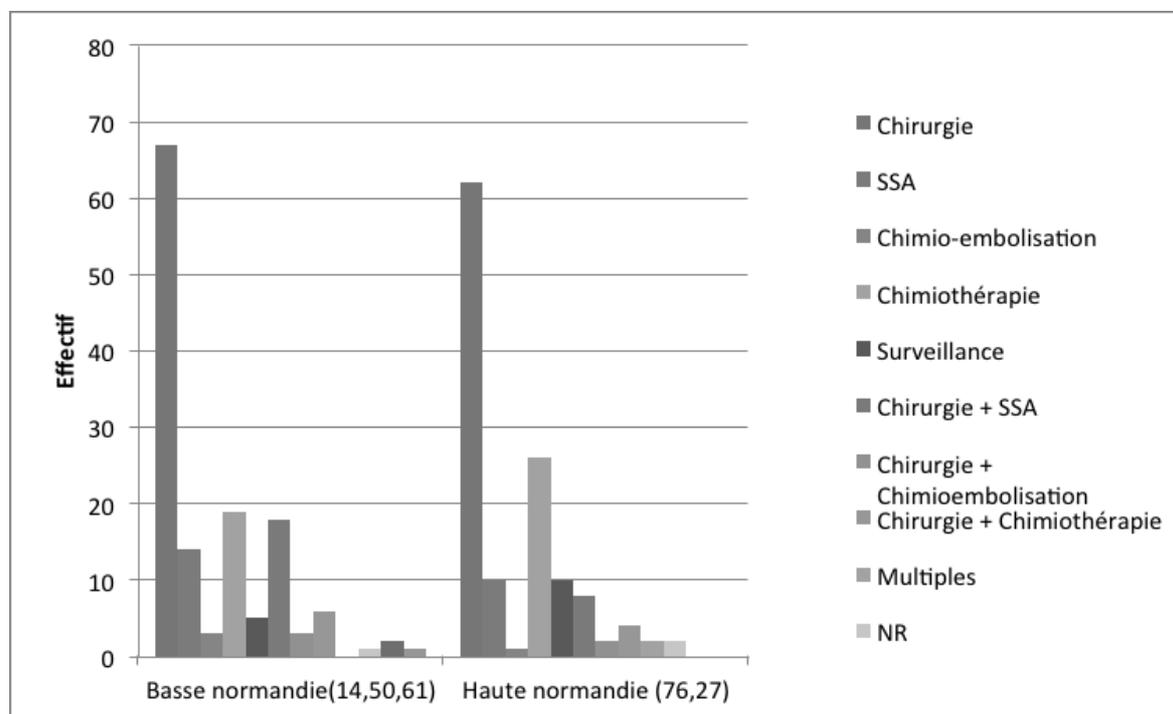


FIGURE 17 – Prise en charge selon les départements

## 5.7 Evaluation du degré de concordance des traitements avec le TNCD

Concernant les patients avec des TNE non métastatiques (Figure 18), notre étude retrouvait 80% d'adéquation avec le TNCD. Pour les 20% restants, 2% (2/107) ont eu un traitement par analogues de la somatostatine, 3% une chimiothérapie (3/107) et 11% une surveillance (12/107). Nous n'avons pas exclu les patients avec des TNE asymptomatiques de bas grades sporadiques (n=14) car nous n'avons pas connaissance de la taille tumorale et du statut évolutif. Parmi ces 14 patients, 2 ont eu une surveillance et 10 ont eu une chirurgie seule.

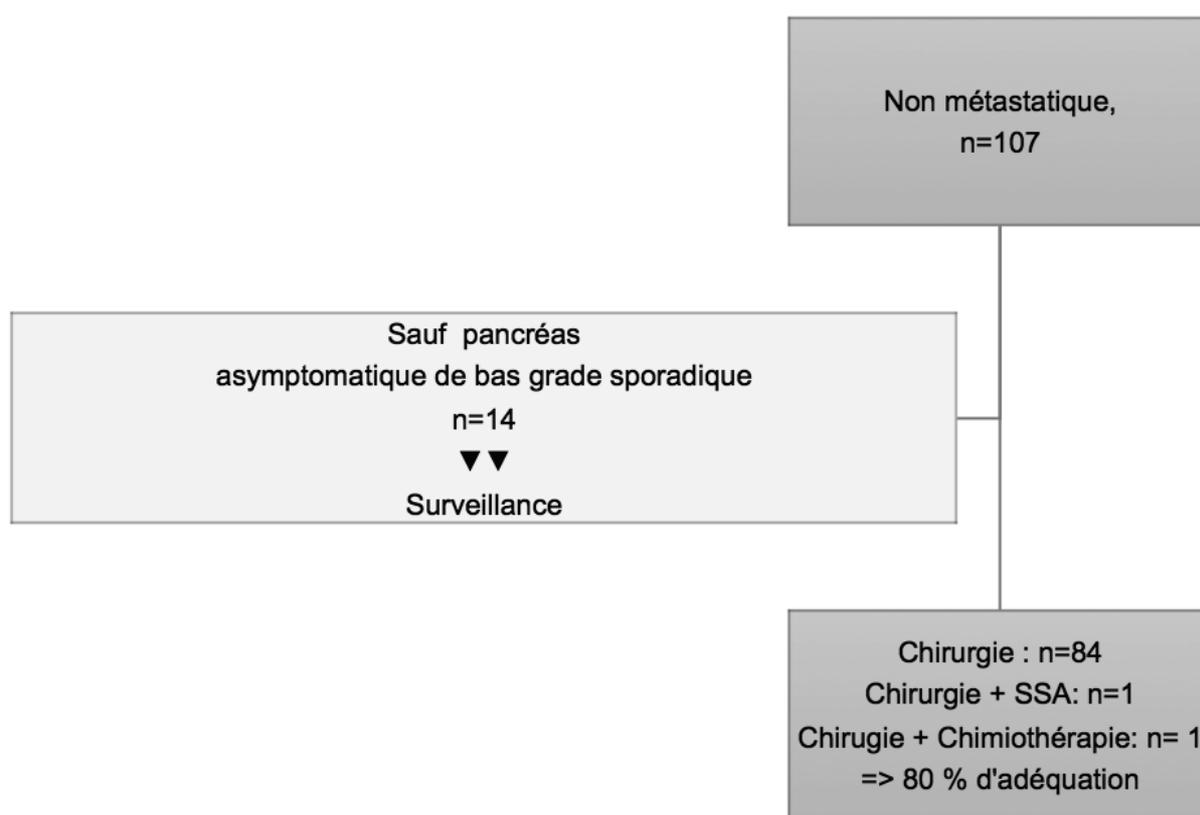
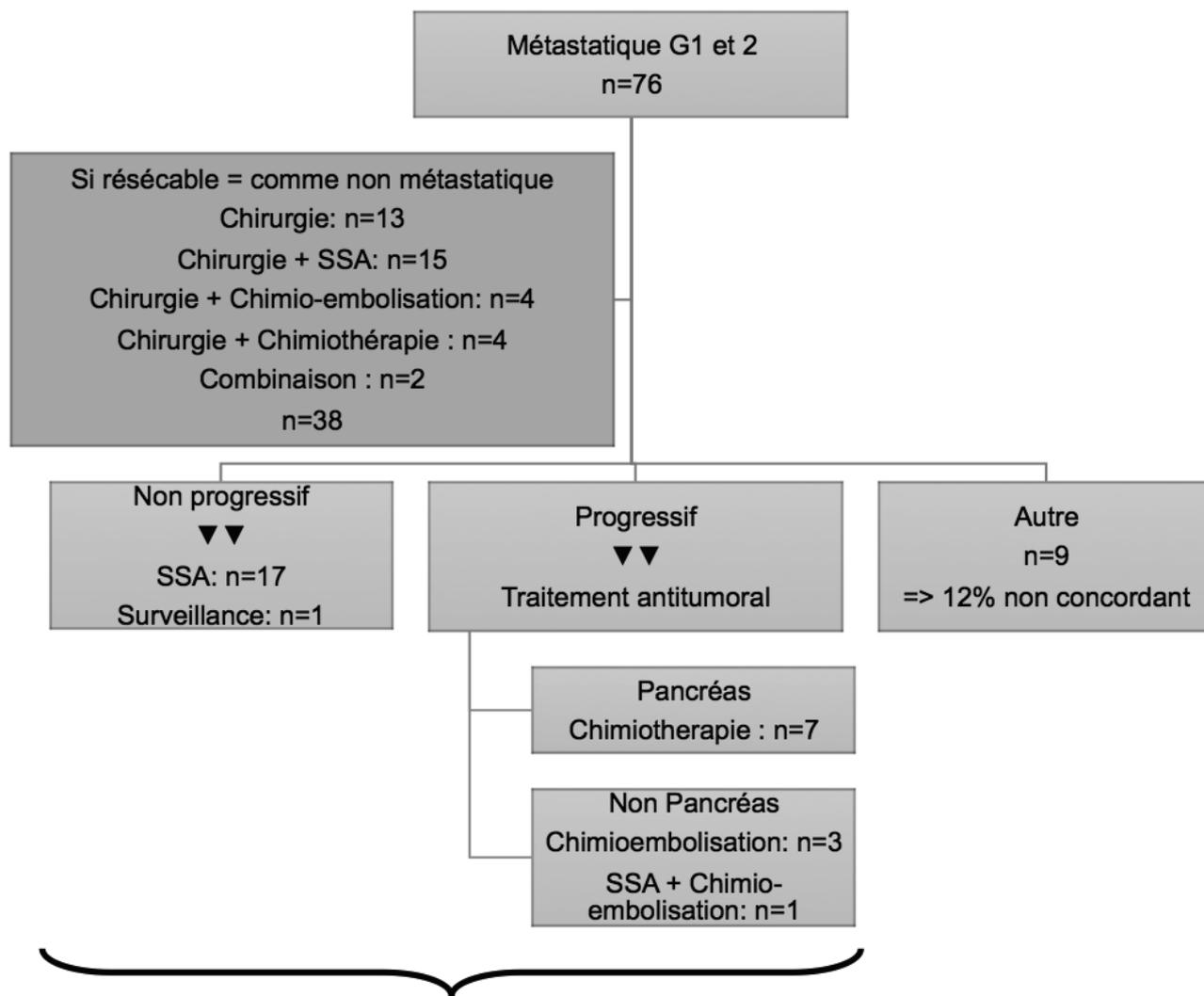


FIGURE 18 – Concordance pour les tumeurs non métastatiques résecables

Concernant les patients avec des TNE métastatiques G1 et 2, en considérant les statuts "résécable" et "progressif/non progressif" des patients comme fiables, sur les 76 patients métastatiques G1 et 2, il semble que 12% (9/76) des patients ont eu un traitement optionnel ou discordants avec le TNCD (Figure 19). Si l'on considère ces patients, parmi les localisations pancréatiques, 2 ont eu

une chimioembolisation seule ou associée aux analogues de la somatostatine (traitement discordant), et parmi les localisations non pancréatiques, 5 ont eu une chimiothérapie seule ou associée aux analogues de la somatostatine (traitement optionnel) (2 données manquantes).



En considérant les statuts « résecable » et « progressif/non progressif » fiables  
=> 100% d'adéquation

FIGURE 19 – Concordance pour les tumeurs métastatiques G1 et G2

Concernant les patients avec des TNE métastatiques G3, notre étude retrouvait 91% d'adéquation (Figure 20). Pour les 9% restants, tous ont eu un traitement par chirurgie seule (2/23).

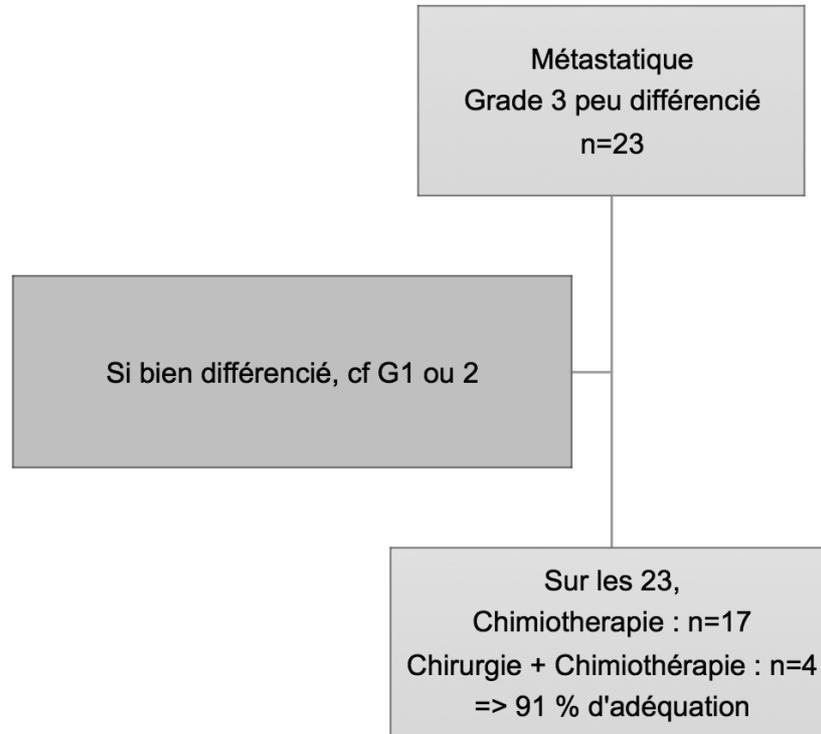


FIGURE 20 – Concordance pour les tumeurs métastastiques G3

## 6 Discussion

### 6.1 Points forts

A notre connaissance, notre travail permet pour la première fois de décrire les caractéristiques des patients pris en charge pour une TNE dans le cadre des RCP RENATEN. Notre étude a été réalisée sur la RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie, soit un effectif de 274 dossiers différents discutés entre 2012 et 2014.

### 6.2 Principales caractéristiques épidémiologiques cliniques

Nos résultats ont montré que le nombre de dossiers discutés a tendance à augmenter chaque année reflétant ainsi l'intérêt de ce recours pour la prise en charge des patients. Concernant les caractéristiques entre les deux régions, nous avons constaté une répartition similaire du nombre de dossiers discutés mais avec une tendance à des TNE de stade plus avancé en Basse Normandie (53% contre 41%).

Concernant les autres caractéristiques épidémiologiques décrites sur notre population, seul le nombre de dossier avec une localisation colo-rectale (pour tous les grades) et oesophagienne (pour les G3) semblait différente des chiffres de la littérature. En effet, comme attendu, les deux sites les plus représentés étaient le pancréas (31%) et l'intestin grêle (31%), suivi ensuite du colon et du rectum (8%). Cette proportion de localisation colo-rectale est relativement faible par rapport à la littérature qui souligne des pourcentages plus élevés et une incidence en augmentation avec le temps [39, 45]. Il est possible que les tumeurs rectales de bas grade ne soient pas encore systématiquement présentées en RCP RENATEN étant donné que dans la majorité des cas elles ne nécessitent aucune exploration et traitement complémentaire. Pour les G3, nous n'avons recensé aucun œsophage. En effet, la majorité de nos G3 provenaient du pancréas (12/48) ou de localisation indéterminée (12/48). Ce résultat apparaît surprenant si l'on se réfère aux données d'Angleterre/pays de Galles [37] regroupant la plus grande base de données à notre connaissance sur les G3. On peut supposer que ces patients, souvent de très mauvais pronostic, ne sont pas systématiquement discutés dans des centres experts. Par ailleurs, nous ne sommes pas revenus sur les dossiers afin de

déterminer si l'ensemble de ces patients avec une localisation indéterminée avaient bénéficié d'une oesogastroscope. Notre résultat est cependant cohérent avec l'étude de Lombard-Bohas et al [3] qui retrouvait 25% de G3 d'origine indéterminée et 16% de G3 provenant du pancréas.

Concernant les autres caractéristiques, l'âge moyen au diagnostic était de 59 ans, ce qui est concordant avec les études de registres françaises [2]. De plus, et comme dans la plupart des études, on ne retrouvait pas de prédominance d'un sexe. Enfin, malgré un taux élevé de patients métastatiques au diagnostic, l'état général des patients était conservé (OMS 0, 1 dans 88% des cas), soit un pourcentage concordant avec l'étude de Lombard-Bohas et al (OMS 0, 1 dans 80% des cas) [3].

Concernant les symptômes, les plus fréquents étaient non spécifiques avec principalement des douleurs abdominales (57%) et de la diarrhée (7%). Ces symptômes non spécifiques peuvent expliquer le diagnostic tardif et avancé (48% avec un envahissement ganglionnaire et 50% avec un statut métastatique au diagnostic). Concernant les flush, ils étaient retrouvés dans 8% des cas, soit un taux cohérent avec la littérature [2], même si ce taux est probablement sous-évalué. La majorité des patients qui présentaient un flush avaient une localisation d'origine grêlique (43%).

Enfin, le site métastatique le plus fréquent était le foie (83%) et le plus souvent isolément (57%) (on retrouvait respectivement 60% et 79% dans l'étude de Lepage et al [1], 60.2% et 38.6% dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3]). Si l'on s'intéresse aux G3, on obtient un taux de 75% de métastases à distance.

## **6.3 Principales caractéristiques épidémiologiques paracliniques**

### **6.3.1 Anatomopathologie**

La différenciation était connue dans 85% des cas et la majorité des TNE étaient bien différenciées (69%). On retrouvait peu de TNE peu différenciées (11%, 30/274), comme dans les séries hospitalières. Dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3], la différenciation était connue dans 70% des cas et il y avait 14% de TNE peu différenciées. L'étude du ki67 était retrouvée chez 74% des patients, ce qui est nettement supérieur aux données d'Espagne [46] (36%) et de l'étude de Lombard-Bohas et al [3] (12%). Il est intéressant de souligner que l'application d'un seuil de prolifération supérieur

à 55% permettrait de mieux distinguer les TNE peu différenciées (« vrais » G3) des TNE bien différenciées avec un indice de prolifération élevé. Ainsi, tous les patients avec un ki67 > 55% étaient des G3 (25 patients), et parmi ces G3, un seul patient était bien différencié.

### 6.3.2 Biologie

On retrouvait un profil inflammatoire dans notre étude avec un taux moyen de CRP élevé et des taux moyens de NLR (ratio neutrophile/lymphocyte) et de PLR (ratio plaquette/lymphocyte) élevés. Nous n'avons pas mis en évidence de lien avec le grade. Cependant, devant un taux très élevé de données manquantes, ces paramètres pourraient être étudiés avec plus d'attention dans de futures études afin de déterminer leurs rôles pronostics.

Après la création des RCP RENATEN, nous avons observé des taux élevés de dosage de la chromogranine A (60%) et d'Octréoscan® (64%). Ces données sont meilleures comparées à celles d'Espagne [46] (avec respectivement 41% et 50%) ou à celle de Lombard-Bohas et al [3] (avec respectivement 48% pour les tumeurs d'origine grêlique et 55%).

### 6.3.3 Imagerie

Notre étude est en faveur d'une notion connue et déjà illustrée dans une étude française comportant 18 patients, ou en cas de TNE bien différenciée avec un indice de prolifération élevé (Ki67 > 10%), la TEP-scan est la technique scintigraphique de référence [47]. En effet, dans notre étude, chez les patients avec une TNE bien différenciée et un Ki67 > 10%, 75% des TEP-scan réalisés étaient positifs (3/4) et seulement 29% des Octréoscan® réalisées étaient positifs (2/7). De plus, la négativité de l'Octréoscan® et la positivité du TEP scan sont des facteurs de mauvais pronostic alors que l'inverse est de meilleur pronostic [48].

## 6.4 Principales caractéristiques épidémiologiques thérapeutiques

Concernant l'étude de la prise en charge thérapeutique, nous avons choisi de définir la première ligne de traitement (stade localisé et métastatique) selon les principales recommandations citées dans le TNCD. Cette méthode descriptive nous a semblé intéressante pour déterminer dans quelle

proportion de cas nos dossiers présentés en RCP s'intégraient ou pas dans les possibilités décrites dans le TNCD.

Nous avons observé que 20% des patients avec une TNE non métastatique n'ont pas été opérés et que 12% des patients avec une TNE métastatique de bas grade ont eu une proposition de traitement qui ne correspondait pas à la référence mais plutôt à une option. Si ces chiffres soulignent la grande concordance avec le TNCD, ils montrent que le TNCD ne correspond pas à toutes les situations discutées en RCP.

Concernant les traitements de première ligne tout stade confondu, le recours à une chirurgie seule ou associée à un autre traitement a été réalisée chez 60% des patients et celle-ci était le très majoritairement une chirurgie du primitif, ce qui est en cohérence avec l'étude de Lepage et al (55%) [1] et de Lombard-Bohas et al (66%) [3]. Après la chirurgie, le traitement le plus réalisé était la chimiothérapie (24%). Des taux similaires de chimiothérapie en première ligne sont constatés dans l'étude de Lepage et al [1] (23% après 1983), mais on constatait des taux plus élevés de chimiothérapie dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3] (41%). Ces taux sont supérieurs mais il ne s'agissait pas uniquement de la première ligne de traitement comme dans notre étude et il y avait très peu de patients naïfs de traitement (27%). Cependant, aucun G3 dans notre étude n'a eu de traitement « surveillance ». Dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3], 31% des G3 ont eu une simple surveillance. Ces observations soulignent l'importance de RENATEN (on rappelle que ces patients doivent bénéficier d'une chimiothérapie d'urgence). Le troisième traitement le plus prescrit était les analogues de la somatostatine (21%). On retrouvait des taux de 44% avec une localisation grêlique et 26% avec une localisation au pancréas dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3]. Enfin, 5% des patients ont eu une chimio embolisation. Le plus souvent la localisation primitive était l'intestin grêle (43%) puis le pancréas (21%). On retrouvait des taux de 19% de chimio embolisation avec respectivement 23% et 15% pour l'intestin moyen et le pancréas dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3].

## 6.5 Points faibles

Les études de références sont les études de population. En effet, les études dans les centres spécialisés sont pourvues de biais. Dans notre étude, la population provenait en majorité des CHU

de Rouen et de Caen mais elle incluait également les CH aux alentours et les structures privées. En comparaison, l'étude de Lombard-Bohas et al [3] analysait 668 patients issus de 87 centres mais 72% des dossiers étaient issus de 10 centres experts.

Notre étude manque d'exhaustivité. En effet, la réalisation d'un scanner d'évaluation uniquement dans 80% des cas est peu probable (même si ce même taux est observé dans l'étude de Lombard-Bohas et al [3], 75%). De plus, nous étions peu confrontés à des TNE de bas grade non métastatiques. Aussi, nos résultats (notamment pour les bilans complémentaires), même s'ils sont en adéquation avec la littérature récente, sont probablement sous évalués.

## 7 Conclusion

Notre travail a permis de décrire les caractéristiques épidémiologiques et les modalités de prise en charge des TNE sur la base des RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie. Avec un effectif de 274 patients, nos résultats retrouvent des différences par rapport aux données publiées et entre les deux régions. De plus, le nombre important de dossiers discutés souligne indirectement l'intérêt de cette RCP de recours où toutes les indications de traitement ne sont pas systématiquement identifiables dans le TNCD. Cependant, pour améliorer le nombre de dossiers discutés et l'exhaustivité des données cliniques et paracliniques, une optimisation de la fiche RCP pourrait être envisagée à la lumière de nos résultats (fiche commune de RCP proposée en annexe et inspirée de <http://www.sfendocrino.org>).

## **A Annexe**

## RCP régionale de recours RENATEN Date :

Nom de naissance :	Prénom :	Sexe :
Nom marital :	Date de naissance :	Ville d'habitation :
Etablissement :	Médecin référent :	

**Date du diagnostic initial : .../ .../ .....**

**Localisation de la tumeur primitive :**

**HISTOLOGIE :** précisez taille - différenciation tumorale – index ki67 ou mitotique – grade – classification OMS 2010 – stade TNM (ENETS ou AJCC)

**Relecture Anapath :**  Oui  Non

**CLINIQUE**

OMS :

Symptomatologie fonctionnelle :

Symptomatologie liée à la tumeur :

Comorbidités :

**BIOLOGIE**

NFS, CRP, glycémie, calcémie, bilan rénal, hépatique, albumine :

Chromogranine A :  
*vérifiez si insuffisance rénale, prise IPP (arrêt 7 jours avant), gastrite atrophique*

5HIAA urinaire si intestin grêle ou colon droit ou syndrome carcinoïde :

**RADIOLOGIE**

TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec phases artérielle (30-35 s) et portale (80s) : précisez le pourcentage d'envahissement hépatique

IRM hépatique avec séquences en diffusion (si métastases résécables)

Echoendoscopie (si localisation primitive gastrique, duodénale, pancréatique, rectale résécable)

## **IMAGERIE FONCTIONNELLE**

Octréoscan (si bien différencié)

TEP scan (si Octréoscan négatif, index Ki67 > 10%, peu différencié)

**PENTE EVOLUTIVE** (3-12 mois)

**Recherche d'une NEM 1 :**  Oui  Non

## **SEQUENCES THERAPEUTIQUES**

Pour chaque TRT précisez date – durée – toxicité - réponse (biologique/tumorale RECIST)

## **QUESTIONS POSEES**

## **CAT PROPOSEE**

Application référentiel     Essai thérapeutique     Traitement hors référentiel

## Références

- [1] Lepage C Bouvier AM Phelip JM et al. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined french population. *Gut*, 53 :549–553, 2004.
- [2] Walter T Scoazec JY Lepage C . Epidemiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en france. *Hepato Gastro*, 20 :160–166, 2013.
- [3] Lombard-Bohas C Mitry E O’Toole D et al. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in france. *Neuroendocrinology*, 89 :217–222, 2009.
- [4] P D Leotlela A Jauch H Holtgreve-Grez et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocrine-Related Cancer*, 10 :437–450, 2003.
- [5] Modlin IM Oberg K Chung DC et al. Gastropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*, (9) :61–72, 2008.
- [6] Pearse AG. The apud cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu*, (9) :27–41, 1974.
- [7] Capella C Heitz PU Hofler H et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*, (425) :547–560, 1995.
- [8] Scoazec JY Couvelard A. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancreas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. *Annales de pathologie*, 34 :40–50, 2014.
- [9] Williams ED Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*, 1 :238–239, 1963.
- [10] Bosman TF Carneiro F Hruban RH Theise ND. Who classification of tumours of the digestive system. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 4th ed :13, 2010.
- [11] Basturk O Tang L Hruban RH et al. Poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the pancreas : a clinicopathologic analysis of 44 cases. *Am J Surg Pathol*, 38(437-447), 2014.
- [12] Velayoudom-Céphise FL Duvillard P Foucan L et al. Are g3 enets neuroendocrine neoplasms heterogeneous ? *Endocr Relat Cancer*, 20 :649–657, 2013.
- [13] Voss M Hammel P Molas G et al. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut*, 46 :244–249, 2000.

- [14] Solcia E Kloppel G Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. *International Histological Classification of Tumours*, 2nd edn. Berlin Heidelberg. Springer-Verlag, pages 61–68, 2000.
- [15] Rindi G Kloppel G Alhman H et al. Tnm staging of foregut (neuro) endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*; 449, 449 :395–401, 2006.
- [16] Rindi G Kloppel G Couvelard A et al. Tnm staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors : a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007, 757-762, 451.
- [17] Sobin LH Wittekind C Seventh edition. Tnm classification of malignant tumours. *Wiley-Blackwell*, 2009.
- [18] Rindi G Falconi M Klersy C et al. Tnm staging of neoplasm of the endocrine pancreas : result from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 104 :764–777, 2012.
- [19] Strosberg JR Weber JM Feldman M et al. Prognostic validity of the ajcc staging classification for mitgut neuroendocrine tumors. *J clin Oncol*, 31 :420–425, 2013.
- [20] Falconi M Bartsch DK Eriksson B et al. Enets consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system : well differentiated pancreatic non functioning tumors. *Neuroendocrinology*, 95 :120–134, 2012.
- [21] Bettini R Partelli S Boninsegna L et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*, 150 :75–82, 2011.
- [22] Partelli S Maurizi A Tamburrino D et al. Gep-nets update : a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*, 171 :153–162, 2014.
- [23] Bommelaer G et al O'Toole D Ducreux M. Treatment of carcinoid syndrome : a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octrotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*, 88 :770–776, 2000.
- [24] Rinke A Müller HH Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : a report from the promid study group. *J Clin Oncol.*, 27 :4656–4663, 2009.

- [25] Caplin ME Pavel M Ruszniewski P et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *New Engl J Med*, 371 :224–233, 2014.
- [26] Moertel CG Kvols LK O'Connell MJ et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 68 :227–232, 1991.
- [27] Sorbye H Welin S Langer SW et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (who g3) : the nordic nec study. *Ann Oncol*, 24 :152–160, 2013.
- [28] Hammel P Hentic O Neuzillet C et al. New treatment options with cytotoxic agents in neuroendocrine tumours. *Target Oncol*, 7 :169–72, 2012.
- [29] Matthew H Kulke Jason L Hornick Christine Fraumeni et al. O6-methylguanine dna methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*, 15 :338–345, 2009.
- [30] Yao JC Shah MH Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (radiant-3). *N Engl J Med*, 364 :514–523, 2011.
- [31] Raymond E Dahan L Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 364 :501–513, 2011.
- [32] Maire F Lombard-Bohas C O'Toole D et al. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors : a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*, 96 :294–300, 2012.
- [33] Pavel M Baudin E Couvelard A et al. Enets consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 95 :157–176, 2012.
- [34] Scoazec JY Monges G Leteurtre E et al. Tumeurs neuroendocrines digestives de grade 3 bien différenciées : mythe ou réalité ? étude pronet. *JFHOD Paris*, 2013.

- [35] Borson-Chazot F Lombard-Bohas C Ruzsiewski P et al. Clinical characteristics of the 5 160 patients included in the french database of the french endocrine tumor group (gte). *ENETS Lisbon*, 2011.
- [36] Lepage C Cottet V Bouvier AM et al. Epidemiologie des tumeurs endocrines digestives. *Hepato-Gastro*, 16 :5–8, 2009.
- [37] Lepage C Rachet B Coleman MP. Survival from malignant digestive endocrine tumors in england and wales : a population-based study. *Gastroenterology*, 132 :899–904, 2007.
- [38] Niederle MB Hackl M Kaserer K et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours : the current incidence and staging based on the who and european neuroendocrine tumour society classification : an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*, 17 :909–918, 2010.
- [39] Yao JC Hassan M Phan A et al. One hundred years after "carcinoid" : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the united states. *J Clin Oncol*, 26 :3063–3072, 2008.
- [40] Scherübl H Streller B Stabenow R et al. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise : Epidemiological changes in germany. *World Journal of Gastroenterology*, 19 :9012–9019, 2013.
- [41] Lepage C Ciccolallo L De Angelis R et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. *Int J Cancer*, 126 :2928–2934, 2010.
- [42] Sobin LH Fleming ID. Tnm classification of malignant tumors, fifth edition. *Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer*, 80 :1803–1804, 1997.
- [43] Yu L Lv C-Y Yuan A-H and al. Significance of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prognosis of patients with gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 21 :6280–6286, 2015.
- [44] Feng J-F Huang Y Chen Q-X. Preoperative platelet lymphocyte ratio (plr) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (nlr) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*, 12 :58, 2014.

- [45] M Fraenkel M Kim A Faggiano et al. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours : a systematic review of the literature. *Endocrine Related Cancer*, 21 :153–163, 2014.
- [46] Garcia-Carbonero R Capdevila J Crespo-Herrero G et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (gep-nets) : results from the national cancer registry of Spain (rgetne). *Ann Oncol*, 21 :1794–1803, 2010.
- [47] Abgral R Leboulleux S Déandres D et al. Performance of (18) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high ki67 (10%) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 :665–671, 2011.
- [48] Garin E Le Jeune F Devillers A et al. Predictive value of 18f-fdg pet and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med*, 50 :858–864, 2009.

## Résumé

### **Prise en charge des tumeurs neuroendocrines : étude des pratiques à partir des données des réunions de concertation pluridisciplinaires RENATEN de Haute et Basse Normandie**

**Introduction.** Les modalités de prise en charge des tumeurs neuroendocrines (TNE) doivent être discutées au sein des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) RENATEN. Notre objectif était de réaliser pour la première fois dans la littérature une étude descriptive de l'épidémiologie et des principales modalités de prise en charge des TNE à partir des RCP RENATEN de Haute et Basse Normandie.

**Matériel et méthode.** Nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers informatiques de 274 patients présentés en RCP RENATEN entre janvier 2012 et décembre 2014.

**Résultats.** L'âge moyen au diagnostic était de 59 ans sans prédominance pour le sexe. La plupart des patients avaient un état général conservé (OMS 0, 72%) et une majorité étaient diagnostiqués à un stade avancé (48% d'envahissement ganglionnaire et 50% de métastases à distance). Le site métastatique le plus fréquent était le foie (83%) et le plus souvent isolément (57%). La majorité des TNE étaient bien différenciées (69%) et de grade 1 (54%) avec un taux relativement élevé de données histologiques renseignées (85% pour la différenciation, 74% pour le ki67 et 96% pour le grade). Les examens radiologiques les plus fréquemment réalisés étaient le scanner thoraco-abdominopelvien dans 80% des cas et l'Octréoscan dans 64% des cas. La chromogranine A était renseignée dans 60%. Les deux sites primitifs les plus représentés étaient le pancréas (31%) et l'intestin grêle (31%) puis le colo-rectum (8%). La concordance avec les indications du Thésaurus National de Cancérologie Digestive était supérieure à 80%.

**Conclusion.** Nos premiers résultats permettent de mieux préciser le profil de ces tumeurs rares et soulignent également des axes d'amélioration nécessaires comme une optimisation de la fiche RCP afin d'améliorer le fonctionnement ultérieur de la RCP régionale.

**Mots clés :** Tumeur neuroendocrine, Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, RENATEN, Epidémiologie, Thésaurus National de Cancérologie Digestive, France