



? Post-test > QCM

1 / Parmi les propositions suivantes concernant l'examen anatomo-pathologique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (TNEG), laquelle (lesquelles) est (sont) exacte (s) ?

- a • Une relecture dans le cadre du Réseau TEN-PATH est systématiquement recommandée
- b • Les TNE bien différenciées sont classées comme à petites ou à grandes cellules
- c • La positivité d'au moins un immunomarquage (chromogranine A, synaptophysine, CD56) est nécessaire à la confirmation du diagnostic de TNE
- d • Les critères histopronostiques principaux sont la différenciation cellulaire et le grade évalué par l'indice de prolifération Ki-67
- e • Les TNE bien différenciées de grade 3 ont un Ki67 > 20 %

▼ Bonnes réponses :

d, e. Une relecture dans le cadre du réseau expert TENPATH est indispensable en cas de lésion ayant un Ki67 compris entre 20 % et 50 %, en cas de suspicion de carcinome mixte, ou en cas de phénotype immunohisto-chimique incomplet. Elle est recommandée en cas de TNE de site rare ou inhabituel, ou en cas de primitif inconnu. Dans les autres cas, une relecture experte n'est pas indispensable mais possible à la demande d'un anatomo-pathologiste ou d'un clinicien, notamment en cas de discordance entre l'évolution de la maladie et les constatations histologiques initiales. La positivité de deux immuno-marquages (chromogranine A, synaptophysine) est habituellement nécessaire au diagnostic de néoplasie neuroendocrine. En cas de négativité d'un marqueur, d'autres peuvent être utiles comme le CD56. La différenciation cellulaire et le grade sont les principaux critères histopronostiques. En particulier, il est important de distinguer les tumeurs (bien différenciées) des carcinomes (peu différenciés), au sein des néoplasies de grade 3 (Ki67 > 20 %).

2 / Parmi les biomarqueurs suivants, lequel (lesquels) est (sont) utile(s) à la prise en charge des TNEG ?

- a • Chromogranine A plasmatique
- b • NT-pro Brain Natriuretic Peptide (NT-pro BNP)
- c • 5HIAA urinaire

- d • Sérotonine plasmatique
- e • Énolase neurospécifique (NSE)

▼ Bonnes réponses :

a, b, c. La chromogranine A est le marqueur plasmatique général des TNE. Il existe néanmoins de nombreuses causes de faux positifs, notamment toutes les causes d'hypergastrinémie, et sa sensibilité est imparfaite. Le 5HIAA est utile pour le diagnostic et le suivi du syndrome carcinoïde. Le dosage annuel du NT-pro BNP est utile pour le dépistage de la cardiopathie carcinoïde. La NSE n'est pas utile dans les TNE bien différenciées en général.

3 / Parmi les propositions suivantes concernant le bilan d'extension des TNEG métastatiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a • La scanographie thoraco-abdomino-pelvienne doit être faite avec injection de produit de contraste iodé et acquisition aux temps artériel précoce et portal
- b • L'IRM avec séquence de diffusion est la modalité de détection la plus sensible des métastases hépatiques
- c • Une imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine doit être réalisée pour toute TNEG bien différenciée
- d • La majorité des TNEG sont positives en TEP au ¹⁸F DG
- e • La TEP à la ¹⁸F DOPA a une sensibilité de détection similaire à celle de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTA pour le bilan d'extension des TNEG bien différenciées

▼ Bonnes réponses :

a, b, c, e. Les TNEG et leurs métastases étant hyper-vasculaires, certaines ne sont visibles qu'au temps artériel de l'injection de produit de contraste en scanographie. La grande majorité des TNEG expriment des récepteurs à la somatostatine à leur surface et sont visualisables par scintigraphie à l'¹¹¹In (Octréoscan®) ou par TEP au ⁶⁸Ga-DOTA (DOTATOC, DOTANOC ou DOTATATE). Une imagerie des récepteurs à la somatostatine (idéalement TEP) doit être réalisée pour le bilan d'extension de toute TNEG et à visée théranostique (sélection des bons candidats à la radiothérapie interne vectorisée). La TEP-TDM à la ¹⁸F DOPA est actuellement l'examen facilement disponible le plus performant pour le bilan d'extension et

le suivi des TNEG, avec une sensibilité de détection similaire (voire légèrement supérieure pour les petites lésions) à celle de la TEP au ⁶⁸Ga-DOTA, bien que peu comparées entre elles. Les TNEG sont généralement de bas grade et de prolifération lente, et sont donc rarement positives en TEP-FDG.

4 / Parmi les propositions suivantes, concernant le diagnostic de syndrome carcinoïde, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a • Une diarrhée sans flush exclut la possibilité d'un syndrome carcinoïde
- b • Une élévation du taux plasmatique de la sérotonine permet de confirmer le diagnostic de syndrome carcinoïde
- c • Une élévation du taux urinaire de 5HIAA permet de confirmer le diagnostic de syndrome carcinoïde
- d • Un régime pauvre en phénylalanine est nécessaire avant dosage des 5HIAA
- e • Un régime pauvre en tryptophane est nécessaire avant dosage des 5HIAA

▼ **Bonnes réponses :**

c, e. La diarrhée du syndrome carcinoïde est associée à des flushs dans environ 60 % des cas, et est toujours associée à une élévation franche du 5HIAA urinaire. Le dosage de celui-ci doit être précédé d'un régime pauvre en tryptophane et sérotonine pendant au moins 48 heures. Le dosage plasmatique de la sérotonine ne doit pas être effectué, en raison de sa trop faible spécificité.

5 / Parmi les propositions suivantes concernant le syndrome carcinoïde, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a • La majorité des patients ayant une TNEG ont un syndrome carcinoïde
- b • Toute diarrhée chez un patient atteint de TNEG est due à un syndrome carcinoïde
- c • Le syndrome carcinoïde est rare en l'absence de métastases hépatiques
- d • La cardiopathie carcinoïde est une cause majeure de morbidité et de mortalité
- e • Tous les patients atteints de syndrome carcinoïde doivent avoir une échographie cardiaque annuelle

▼ **Bonnes réponses :**

c, d, e. Un syndrome carcinoïde existe chez environ 20-30 % des patients atteints de TNEG tous stades confondus, et jusqu'à 50 % des patients ayant des métastases hépatiques. Le syndrome carcinoïde est donc rare en l'absence de métastases hépatiques car les hormones et peptides sécrétés par la tumeur (en particulier la sérotonine) sont éliminés par le foie. En cas de métastases hépatiques, les capacités d'élimination hépatique sont dépassées et ces hormones et peptides sont relargués dans la circulation cave inférieure, entraînant un syndrome carcinoïde. Cela explique aussi pourquoi le cœur droit et majoritairement atteint par la cardiopathie carcinoïde. Toute diarrhée survenant dans l'évolution d'une TNEG fonctionnelle n'est pas liée au syndrome carcinoïde, mais peut être causée par une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique de l'intestin grêle ou peut être la conséquence d'une résection iléocolique droite, ou liée aux analogues de la somatostatine.

6 / Quand chercher une cardiopathie carcinoïde chez un patient ayant une TNEG ? (1 proposition exacte)

- a • En cas de syndrome carcinoïde clinique
- b • En cas d'élévation du NT-pro BNP
- c • En cas d'élévation du 5HIAA urinaire
- d • En cas de métastases hépatiques
- e • Toutes les propositions précédentes sont vraies

▼ **Bonne réponse :**

e. Il est recommandé de réaliser une échographie cardiaque annuelle à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde chez tous les patients atteints de TNEG métastatique, et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome carcinoïde et/ou un taux élevé de 5HIAA urinaire et/ou une élévation du NT-proBNP.

7 / Parmi les propositions suivantes concernant les analogues de la somatostatine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a • Ils permettent de contrôler les symptômes liés au syndrome carcinoïde
- b • Les analogues de la somatostatine sont un traitement de première intention de choix chez les patients ayant des petites métastases peu ou pas évolutives d'une TNEG de bas grade



- c • En cas de progression des métastases d'une TNEG de bas grade sous analogues de la somatostatine, leurs doses peuvent être augmentées
- d • Chez les patients ayant un syndrome carcinoïde, l'aggravation de la diarrhée doit faire augmenter les doses des analogues de la somatostatine
- e • Les analogues de la somatostatine doivent être interrompus avant certains examens ou interventions

▼ Bonnes réponses :

a, b, c. Les analogues de la somatostatine constituent le traitement de première ligne des TNEG métastatiques G1 ou G2 (Ki67 < 10 %) sans envahissement hépatique majeur (< 25-50 %) et peu ou pas progressives. En cas de progression lente sous analogues de la somatostatine à dose standard, les intervalles entre les injections peuvent être rapprochés ou la dose peut être doublée sans toxicité exacerbée, bien que cela repose sur un niveau de preuve faible. Cette stratégie permet de retarder l'utilisation des autres traitements anti-tumoraux. L'aggravation de la diarrhée en cas de syndrome carcinoïde n'est pas forcément liée à une aggravation du syndrome carcinoïde, mais peut être causée par une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique de l'intestin grêle ou peut être la conséquence d'une résection iléocolique droite, ou peut être liée aux analogues de la somatostatine. Aucun examen ou traitement ne nécessite l'interruption des analogues de la somatostatine. Le traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE doit idéalement être réalisé à distance de la dernière injection d'analogues à longue durée d'action. À l'inverse, les doses d'analogues de la somatostatine doivent être augmentées avant et pendant les interventions chirurgicales ou locorégionales pour éviter la survenue d'une crise carcinoïde.

8 / Parmi les propositions suivantes concernant le traitement chirurgical des TNEG, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- a • La résection d'une TNEG primitive avec curage mésentérique n'est pas recommandée en cas de métastases hépatiques
- b • Le curage ganglionnaire le long de l'artère mésentérique doit être systématiquement associé à l'exérèse de toute TNEG non métastatique
- c • La cholécystectomie doit être systématiquement discutée en cas de chirurgie d'une TNEG
- d • La présence de métastases hépatiques bilobaires est une contre-indication à la réalisation d'une chirurgie hépatique

- e • La chirurgie hépatique peut être associée à des destructions de métastases par radiofréquence

▼ Bonnes réponses :

b, c, e. La résection chirurgicale d'une TNEG primitive doit être discutée en cas de métastases hépatiques (même non résécables), en vue de prévenir l'apparition ultérieure de complications locorégionales (obstruction digestive, més-entérite rétractile) et car elle semble être associée à un meilleur pronostic, possiblement en permettant par la suite des traitements centrés sur les localisations hépatiques. La chirurgie d'une TNEG permet également la réalisation d'une cholécystectomie, ce qui est la seule façon de diminuer/annuler le risque de complications biliaires sous analogues de la somatostatine et le risque de cholécystite ischémique lié à l'embolisation intraartérielle hépatique. Des métastases hépatiques bilobaires peuvent être réséquées en deux temps. Le premier temps consiste en des tumorectomies (et/ou destruction par radiofréquence ou microondes) limitées du foie gauche et ligature de la branche portale. Le second temps, réalisé environ deux mois plus tard, consiste en une hépatectomie droite.

9 / Parmi les propositions suivantes concernant le traitement des TNEG métastatiques, quelle(s) est (sont) les modalités thérapeutique(s) dont l'efficacité a été démontrée par une étude de phase III ?

- a • Embolisation intra-artérielle hépatique
- b • Évérolimus
- c • Sunitinib
- d • Octréotide et Lanréotide
- e • Radiothérapie interne vectorisée (¹⁷⁷Lu-DOTATATE)

▼ Bonnes réponses :

b, d, e. L'étude de phase III PROMID a démontré que l'octréotide LP prolongeait la survie sans progression dans les TNEG avancées G1 avec envahissement hépatique < 10% (médiane 14,3 mois, contre 6 mois dans le groupe placebo). L'étude de phase III CLARINET a confirmé ces résultats avec le lanréotide Autogel, en étendant la population cible aux TNE avec Ki67 < 10% et/ou à envahissement hépatique < 50 % (médiane 32,8 mois, vs. 18 mois dans le groupe placebo). L'étude de phase III RADIANT-4 a démontré que l'évérolimus prolongeait la survie sans progression en comparaison au placebo dans les TNE non pancréatiques non fonctionnelles, avancées et progressives (médiane 11,0 mois vs. 3,9 mois). L'étude

de phase III NETTER-1 a démontré un allongement de la survie sans progression avec le ^{177}Lu -DOTATATE en comparaison à l'octréotide double dose dans les TNEG métastatique progressive (médiane non atteinte à 30 mois vs. 8,4 mois).

10 / Parmi les propositions suivantes, quels sont les critères obligatoires à la prescription de radiothérapie interne vectorisée (^{177}Lu -DOTATATE) ?

- a • Présentation du dossier en RCP RENATEN
- b • Fixation intense en TEP- ^{18}F DOPA
- c • Fixation faible en TEP- ^{68}Ga -DOTA

- d • Fixation faible en TEP- ^{18}F FDG
- e • Grade de Krenning 3 ou 4 en Octréoscan[®]

▼ **Bonnes réponses :**

a, e. La prescription de ^{177}Lu -DOTATATE, soumise à la validation en RCP RENATEN, s'adresse aux patients ayant une TNE avancée non résécable, progressive, en général après échec des analogues de la somatostatine (octréotide ou lanréotide). Elle nécessite la mise en évidence d'une expression forte des récepteurs de la somatostatine en Octréoscan[®] (fixation de grade 3 ou 4 selon Krenning), ou en TEP- ^{68}Ga -DOTA (seuil mal défini, fixation supérieure à celle du foie).