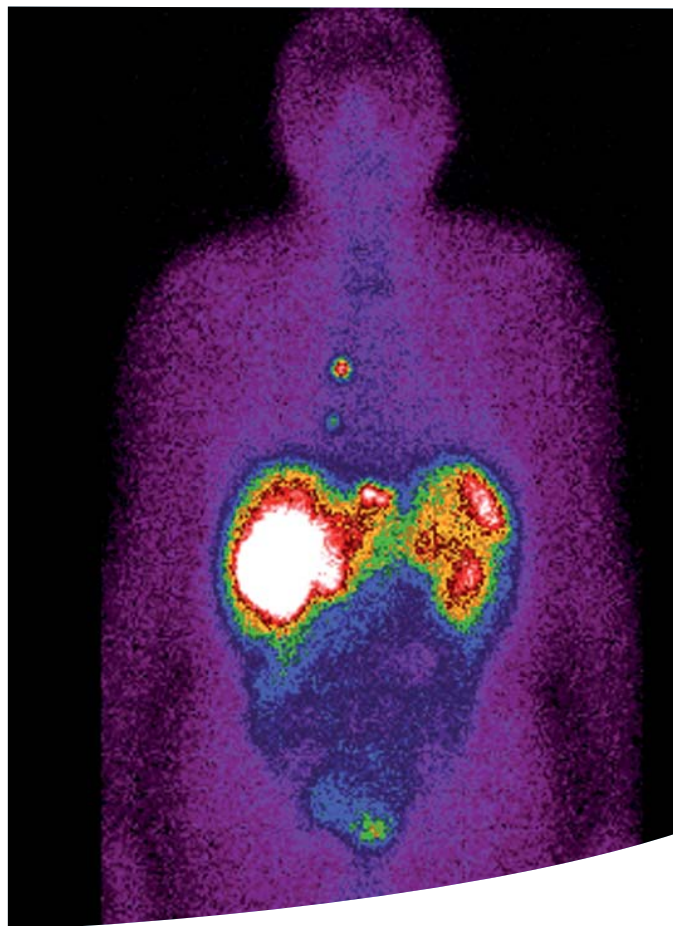




La médecine à
l'Institut Gustave Roussy

Les tumeurs neuro-endocrines



Ce document, conçu pour vous et vos proches, a pour but d'apporter une information la plus claire possible sur les tumeurs neuro-endocrines (TNE). Il doit également vous permettre de préparer les questions que vous poserez à votre médecin lors de la prochaine consultation.

Nous vous recommandons de le lire avec vos proches, particulièrement avant une consultation et d'en discuter avec l'équipe soignante.

Ce livret s'organise en plusieurs chapitres :

Qu'appelle-t-on tumeur neuro-endocrine ?

Comment les découvre-t-on ?

Comment les diagnostique-t-on ?

Quels examens et quels traitements sont mis en œuvre dans cette maladie ?

Vous trouverez également quelques informations plus générales et/ou pratiques dans des "encadrés" au sein de ces différents chapitres ainsi qu'un glossaire de termes médicaux en fin de livret. Les termes figurant dans le glossaire sont marqués d'un astérisque dans le texte.

Cette maladie entre dans le cadre des affections de longue durée prises en charge à 100% par l'Assurance maladie, dont la demande est faite par votre médecin traitant.

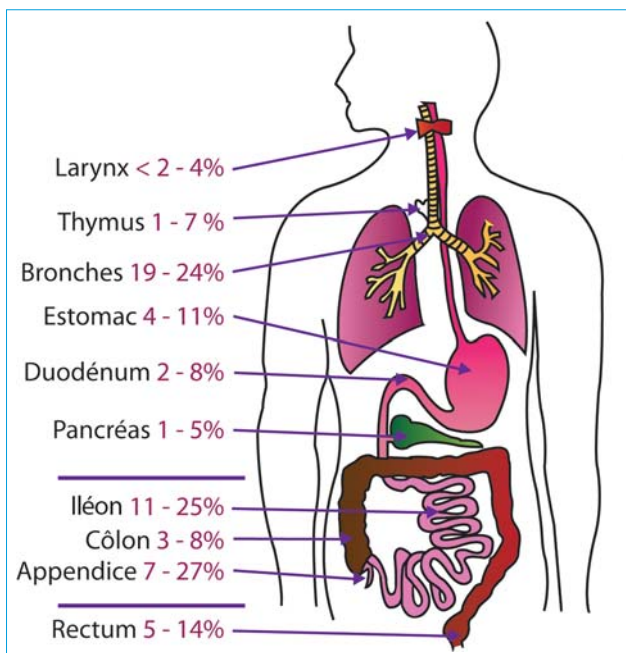
Qu'appelle-t-on tumeurs neuro-endocrines ?

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE) constituent un groupe de tumeurs susceptibles de naître en tout point de l'organisme et caractérisées par leur capacité à sécréter des hormones*. Ces tumeurs sont rares ; on estime que l'incidence* annuelle de cette maladie est de 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, l'âge de survenue se situant, le plus souvent, entre 40 et 60 ans.

Quels sont les différents types de tumeurs neuro-endocrines ?

Il existe une très grande variété de TNE qui peuvent être classées selon :

- Leur siège : les plus fréquents sont le poumon, l'intestin grêle, l'appendice, l'estomac, le rectum, le pancréas. Mais on peut en trouver dans tous les organes : côlon, peau, reins, larynx, œsophage, ovaires, vessie... (cf. figure).



- Les sécrétions hormonales qu’elles produisent : les TNE peuvent entraîner une sécrétion excessive d’hormones*, responsable de manifestations cliniques spécifiques, ressenties par le patient. On parle alors de tumeur “fonctionnelle”.
Les hormones* susceptibles d’être produites par la tumeur sont de différents types : le plus souvent, il s’agit de sérotonine*, plus rarement la tumeur produit de l’insuline, de la gastrine, du glucagon ou encore d’autres hormones*. Ces sécrétions hormonales entraîneront des manifestations cliniques différentes, pouvant être à l’origine de leur découverte.
- Les caractéristiques histologiques : lors de l’examen au microscope, on peut également classer les TNE selon les caractéristiques des cellules qui les composent : on distingue ainsi les tumeurs bien différenciées* (les tumeurs sécrétantes sont le plus souvent bien différenciées) des tumeurs peu différenciées*, leur évolution étant très différente, tout comme le traitement à entreprendre.

Certaines TNE bien différenciées sont également appelées carcinoïdes* : il s’agit le plus souvent de tumeurs endocrines du poumon ou de tumeurs endocrines digestives sécrétant de la sérotonine*.

Origine et causes des tumeurs neuro-endocrines

Chez la très grande majorité des patients, les TNE sont diagnostiquées sans qu'aucune cause ni facteur favorisant soient identifiés. Cependant, certaines tumeurs ($\leq 5\%$ du total des TNE) sont d'origine génétique et surviennent dans le cadre de syndromes héréditaires de prédisposition aux tumeurs, appelés : néoplasie endocrinienne multiple de type 1* (NEM1), maladie de Von Hippel-Lindau*, sclérose tubéreuse de Bourneville* et neurofibromatose de type 1*.

En savoir plus sur les syndromes de prédisposition héréditaire aux tumeurs

Les syndromes de prédisposition héréditaire sont des maladies génétiques, héréditaires, dues à une anomalie sur un gène, anomalie qui peut être transmise à la descendance.

On distingue :

- La néoplasie endocrinienne de type 1 (NEM1) qui se caractérise par l'association chez un même patient d'au moins 2 des 5 atteintes suivantes : hyperparathyroïdie, tumeur endocrine du duodénum ou du pancréas, tumeur de l'hypophyse, atteinte des glandes surrénales, tumeur endocrine du thymus ou des bronches.
- La maladie de Von Hippel-Lindau : maladie pouvant entraîner des tumeurs du système nerveux, des tumeurs endocrines du pancréas, des lésions rénales et des phéochromocytomes (tumeur de la glande surrénale).
- La neurofibromatose de type 1, également appelée maladie de Recklinghausen : maladie génétique de présentation clinique variable avec des lésions cutanées et/ou osseuses, des tumeurs du système nerveux incluant des phéochromocytomes, des tumeurs endocrines duodénales ou pancréatiques...
- La sclérose tubéreuse de Bourneville : elle se manifeste par des crises d'épilepsie, des lésions cutanées et des muqueuses, des tumeurs du système nerveux, des tumeurs endocrines pancréatiques et des manifestations viscérales multiples.

Des brochures sur ces maladies sont disponibles sur le site de la société française d'endocrinologie ou sur celui de NEM France (adresses internet à la fin du livret).

Circonstances de découverte d'une tumeur neuro-endocrine

Les TNE évoluent de façon très variable, parfois très lentement. Elles peuvent être présentes pendant plusieurs années sans causer le moindre problème. Les circonstances de découverte sont diverses et dépendent notamment du caractère fonctionnel* (sécrétant) ou non de la tumeur.

Quatre types de présentation clinique peuvent amener à suspecter une tumeur endocrine :

1. Une symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral.

Les signes cliniques dépendent essentiellement du siège et du type de la tumeur. Il peut s'agir de manifestations intestinales (occlusion...), de douleurs abdominales, de saignements dans les selles, de la perception d'une masse dans l'abdomen ou encore d'infections respiratoires ou de saignements bronchiques. Ces signes ne sont pas très évocateurs car ils peuvent exister dans de très nombreuses autres affections, notamment bénignes. Seule la réalisation d'examens complémentaires pourra conduire au diagnostic.

Parfois, c'est une fièvre, une perte de poids ou un manque d'appétit, ou encore la découverte de métastases* qui vont orienter le médecin vers le diagnostic.

2. Des symptômes en rapport avec la sécrétion hormonale tumorale (responsable de la découverte dans moins de 20 % des cas).

Selon le type de tumeur, les hormones* produites seront différentes, entraînant des signes cliniques variés. En outre, ces symptômes* sont souvent vagues, inconstants et similaires à ceux de nombreuses affections courantes : diarrhées, crampes abdominales, épisodes de flush* cutané, difficultés respiratoires évoquant un asthme, signes d'hypoglycémie (baisse du sucre dans le sang), ulcères à répétition, brûlures à l'estomac, reflux, diabète... Là encore, seuls des examens plus poussés en milieu spécialisé pourront permettre le diagnostic.

Le nom des principaux syndromes sécrétoires est précisé dans le tableau ci-après.

Principales sécrétions hormonales	Nom des principaux syndromes sécrétoires	Siège le plus fréquent
Sérotonine	Syndrome carcinoïde	Iléon, Bronche
Insuline	Insulinome	Pancréas
Glucagon	Glucagonome	Pancréas
Gastrine	Gastrinome	Duodénum, Pancréas
VIP	Vipome	Pancréas, Pheochromocytome
Somatostatine	Somatostatinoïde	Pancréas, Duodénum, Bronche
Cortisol	Syndrome de Cushing	Bronche, Thymus, Pancréas
Siège des principaux syndromes sécrétoires		

Qu'est-ce que le syndrome carcinoïde ?

Retrouvé à l'interrogatoire lors de la première consultation dans 30 à 80 % des TNE de l'iléon ou du poumon, le syndrome carcinoïde se traduit par des flushs cutanés, des diarrhées après les repas, des manifestations cardiaques telles que essoufflements, variation de la tension artérielle, des gonflements des jambes et des manifestations respiratoires, faisant penser à un asthme.

Ces signes peuvent survenir spontanément et/ou être déclenchés par la prise d'aliments, d'alcool en petite quantité, par le stress comme la consultation, les douches chaudes ou l'exercice physique.

Le syndrome carcinoïde est le plus souvent du à la sécrétion excessive de sérotonine par la tumeur.

3. Une tumeur neuro-endocrine peut également être découverte fortuitement.

La tumeur peut être découverte à l'occasion d'un examen d'imagerie (radiographie standard, scanner, échographie), lors d'une intervention chirurgicale effectuée pour une toute autre affection (appendicite), ou lors d'une endoscopie (gastroscopie, coloscopie).

4. Le dépistage

La tumeur peut également être diagnostiquée à l'occasion du bilan d'une maladie génétique prédisposant aux TNE.

La variété et la grande diversité des signes chez chaque patient est une des raisons pour laquelle le diagnostic est difficile et posé parfois seulement après plusieurs années d'évolution et de nombreuses consultations médicales.

Comment confirme-t-on le diagnostic de tumeur neuro-endocrine ?

Le diagnostic de TNE est établi le plus souvent par l'analyse de la pièce opératoire enlevée lors de l'intervention chirurgicale ou lors d'une biopsie*. L'anatomopathologiste* confirme la tumeur neuro-endocrine sur son aspect au microscope et sur l'existence de marqueurs* spécifiques comme la chromogranine A* ou la synaptophysine* ; il précise également la différenciation tumorale.

Vous venez en consultation : Que va-t-il se passer ?

Cette consultation médicale aura essentiellement pour objectifs de poser et/ou de confirmer le diagnostic et de préciser les caractéristiques de la maladie. Vous devez apporter tous les examens que vous avez déjà effectués (examens biologiques, prises de sang, examens d'urine, scanner, IRM, scintigraphie, compte rendus anatomopathologiques et d'imagerie mais aussi CD-Rom), ainsi que tous les compte rendus opératoires et d'anatomopathologie. Les tissus retirés lors de l'intervention ainsi que les examens radiologiques et scintigraphiques pourront être re-analysés.

Après un interrogatoire et un examen clinique, le médecin vous demandera d'effectuer des examens biologiques sanguins et éventuellement urinaires pour rechercher une sécrétion d'hormone par la tumeur et si celle-ci existe, pour en évaluer l'importance. Dans certains cas, un bilan génétique sera demandé, ce qui nécessite votre consentement.

Le médecin vous demandera également d'effectuer différents examens d'imagerie (scanner, IRM, endoscopie, scintigraphie...) afin de mettre en évidence la tumeur, d'en préciser la taille, l'aspect et l'extension éventuelle. Une biopsie (prélèvement de la tumeur) pourra être nécessaire.

Comment fait-on le bilan ?

En plus de l'analyse de la pièce opératoire ou de la biopsie*, plusieurs examens vont être pratiqués afin de faire un bilan de la maladie en fonction du siège de la tumeur et de sa présentation clinique et biologique. Ce bilan a pour but de préciser les caractéristiques de la tumeur et le type de sécrétions hormonales, l'extension tumorale et de dépister les cas héréditaires.

Il repose sur l'examen d'anatomopathologie*, sur des examens biologiques et d'imagerie.

• L'examen anatomopathologique de la tumeur

Il affirme le diagnostic et précise, en plus, la différenciation de la tumeur. L'analyse pathologique permet notamment de classer la tumeur, de fournir des éléments pronostiques et de rechercher des éléments pouvant évoquer l'existence d'une maladie génétique.



Réalisation d'un bilan biologique.

• Les examens biologiques

Le bilan biologique mesure la production de certains marqueurs* dans le sang, en particulier la chromogranine A*. D'autres marqueurs seront éventuellement dosés dans le sang et les urines en fonction des symptômes ressentis par le patient, notamment les 5-Hydroxy Indol Acetic Acid* (5-HIAA) dans les urines de 24 heures qui traduit une sécrétion de sérotonine* par la tumeur.

• Les examens d'imagerie



Réalisation d'une IRM.

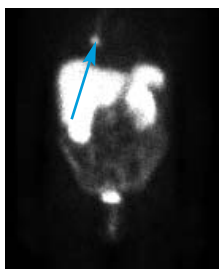
Les examens d'imagerie ont pour objectif de rechercher le siège initial de la tumeur, de faire un bilan d'extension puis de suivre l'évolution de la tumeur. Ils consistent en des examens d'imagerie conventionnelle (échographie, scanner, IRM) et des examens endoscopiques*. Il existe également des examens plus spécifiques : examens d'imagerie métabolique comme la scintigraphie* des récepteurs de la somatostatine* ou la TEP-FDG* (également appelée PetScan).

- Les endoscopies permettent d'explorer le tube digestif et l'arbre respiratoire.

- L'échographie abdominale, en utilisant des ultrasons, permet d'observer les organes de la région abdominale. Cet examen est surtout performant pour rechercher d'éventuelles métastases* hépatiques (dans le foie). L'échographie peut être également réalisée au cours d'une endoscopie* digestive, notamment pour chercher, caractériser et évaluer l'extension d'une tumeur du pancréas, de l'estomac, du rectum ou du duodénum.



Tomodensitométrie thoracique...



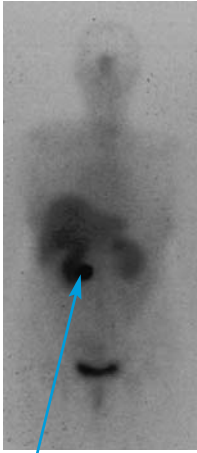
...et scintigraphie des récepteurs de la somatostatine : tumeur bronchique.

- Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) permet d'obtenir une série d'images du corps en utilisant les rayons X à faible dose. Cet examen, réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste permet de rechercher et de caractériser la tumeur et également de faire le bilan d'extension* de la maladie.

- L'IRM ou imagerie par résonance magnétique crée des images à l'aide d'un aimant très puissant. Cet examen est réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste. Il apporte des renseignements complémentaires à ceux fournis par le scanner notamment sur le foie et les os.

Deux autres examens d'imagerie nucléaire peuvent être réalisés. Ces examens sont basés sur le rayonnement émis par les isotopes radioactifs qui, étant concentrés par la tumeur, en permettent la détection :

- La scintigraphie* des récepteurs de la somatostatine (SRS), également appelée Octréoscan®, apporte des précisions sur la tumeur primitive et participe au bilan d'extension*. Elle est surtout demandée en cas de TNE bien différenciée*.



Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) : tumeur de la tête du pancréas.

En savoir plus sur la somatostatine

La somatostatine est une substance fabriquée normalement par notre corps. Elle joue un rôle important car elle régule les sécrétions hormonales dans l'organisme en agissant sur des organes qui ont naturellement des récepteurs de la somatostatine.

Or, dans certaines TNE, les cellules tumorales conservent ces récepteurs à leur surface. La somatostatine va ainsi se fixer et empêcher ou limiter la production excessive d'hormones par la tumeur. Ces récepteurs spécifiques de la cellule tumorale peuvent être mis en évidence par une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine ou Octréoscan®. Pour cet examen, on utilise un produit, analogue de la somatostatine, sur lequel on va fixer une substance radioactive en faible quantité qui va permettre de visualiser les cellules tumorales porteuses de ces récepteurs.

La présence de ces récepteurs en quantité suffisante offre une possibilité supplémentaire de traitement spécifique appelé radiothérapie métabolique, qui agit directement au niveau des récepteurs.

L'octréotide et le lanréotide, substances proches de la somatostatine (appelés analogues de la somatostatine), sont utilisés pour le traitement de ces tumeurs.

- La tomographie par émission de positons au 18-FDG* (TEP-FDG), faite après l'injection d'un produit radioactif à base de glucose, est effectuée, en complément des examens précédents, surtout en cas de TNE peu différenciée* ou de rares cas de tumeurs bien différenciées, par exemple si l'examen du tissu révèle un taux élevé de mitoses*. Il permet notamment de faire un bilan d'extension de la maladie.

• L'enquête familiale

Comme cela a été précisé plus haut, certaines TNE sont observées dans le cadre d'une maladie génétique, essentiellement les tumeurs d'origine duodéno pancréatiques ou thymiques bien différenciées. Celle-ci sera évoquée après analyse des antécédents personnels et familiaux et confirmée par l'analyse génétique dont l'objectif est de rechercher le dysfonctionnement d'un gène. Cet examen est obtenu par simple prise de sang après consentement écrit du patient. Une enquête familiale sera ensuite effectuée.

Quel est le pronostic des tumeurs neuro-endocrines ?

Le pronostic est variable et va dépendre de nombreux facteurs :

- Les caractéristiques de l'examen anatomopathologique*, notamment le degré de différenciation des cellules tumorales.
- Les facteurs liés aux caractéristiques tumorales : le siège du cancer primitif*, sa taille, le caractère localisé ou étendu à d'autres organes, l'existence de métastases*.
- L'existence éventuelle d'une sécrétion hormonale.

Une fois le bilan réalisé, quelles seront les étapes suivantes ?

Une fois les examens effectués et analysés, la consultation aura pour but de faire le point sur votre maladie et de vous expliquer les différentes possibilités de traitement et leurs modalités. Le choix et l'ordre des traitements qui vous seront proposés auront été discutés préalablement avec d'autres médecins de spécialités différentes, susceptibles d'intervenir dans votre prise en charge (chirurgien, oncologue, gastroentérologue, pneumologue, radiothérapeute, endocrinologue, radiologue, anatomopathologiste, médecin nucléaire...). Parfois, une simple surveillance est proposée. Les traitements vous seront expliqués par le médecin référent qui vous prend en charge : modalités, risques, effets secondaires possibles, alternatives, afin que vous puissiez participer à la discussion thérapeutique. Au cours de votre prise en charge, votre médecin pourra être amené à vous proposer de participer à des protocoles de recherche. Un calendrier des traitements ainsi que des différents examens ou rendez-vous vous sera remis. N'hésitez pas à poser toutes les questions qui vous préoccupent.

Il vous sera éventuellement proposé de rencontrer d'autres professionnels de santé qui interviendront dans le cours de votre maladie et/ou qui pourront vous aider : infirmière, anesthésiste, psychologue, analgésiste, diététicienne, assistante sociale, esthéticienne...

Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuro-endocrines



Réunion de concertation multidisciplinaire (RCP).

Compte tenu de la grande diversité des TNE et de leur grande hétérogénéité dans leur profil évolutif, la prise en charge thérapeutique est complexe et doit être adaptée à chaque patient. Celle-ci doit se faire par une équipe spécialisée multidisciplinaire, associant les médecins requis mais aussi, le généticien et le biologiste. Le choix des traitements pour chaque patient peut ainsi être discuté au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) et un programme personnalisé de soins (PPS) sera élaboré.

La plupart des TNE en France font l'objet d'une prise en charge dans un des centres français de référence, regroupés au sein d'un réseau appelé RENATEN (Réseau National de Prise en charge des Tumeurs (Neuro-) Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires).

En savoir plus sur le réseau RENATEN

Ce réseau comprenant plusieurs centres répartis sur toute la France a été labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa). Il prend en charge les tumeurs neuro-endocrines malignes rares. Ces centres ont pour objectifs d'améliorer la prise en charge de ces cancers et de développer les voies de recherche. L'organisation de cette filière de soins permet d'assurer, pour chaque patient, un parcours de soins personnalisé. Ainsi, tout patient est assuré d'avoir un diagnostic porté par des experts pathologistes des tumeurs rares, une prise en charge par décision collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire et de bénéficier d'un programme thérapeutique adapté à sa situation.

Ces centres participent également aux essais cliniques, favorisant ainsi l'accès des patients à des traitements innovants. La liste de ces centres figure sur le site de l'INCa, celui de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie et celui de la Société Française d'Endocrinologie... (adresses internet en fin de livret).

Les traitements ont un double objectif : enlever la tumeur ou en limiter l'extension et contrôler les sécrétions hormonales. Ces traitements peuvent être prescrits seuls mais ils sont le plus souvent associés et adaptés au profil de chaque patient.

• L'attitude de surveillance sans traitement

Elle peut être proposée lors de la prise en charge initiale ou après une ou plusieurs séquences de traitements. Cette attitude est justifiée par la lenteur évolutive de certaines tumeurs, la toxicité des traitements qui impose une prescription raisonnée mais aussi la nécessité de période de récupération pour l'organisme. Cette stratégie de surveillance "active" ne doit pas être interprétée comme liée à l'absence de solution thérapeutique.

• La chirurgie

L'intervention chirurgicale est le moyen le plus efficace pour guérir les tumeurs neuro-endocrines lorsqu'elles sont localisées. Elle consiste en l'ablation de la tumeur, notamment lorsque celle-ci siège au niveau du rectum, du poumon, du pancréas, de l'appendice ou du duodénum. Certaines tumeurs de petite taille de l'estomac, du duodénum et du rectum, accessibles, peuvent être enlevées par voie endoscopique.

La chirurgie est également proposée au cas par cas pour traiter les rechutes locales et/ ou métastatiques, pour réséquer des métastases* hépatiques par exemple. Dans de très rares cas, une transplantation hépatique est proposée.

• Le traitement médical

Quels sont les traitements utilisés ?

Les traitements antisécrétoires : l'objectif essentiel de ces traitements est de diminuer les sécrétions hormonales de la tumeur, qui sont souvent responsables de nombreux symptômes. Ils ont aussi parfois un effet direct sur la progression de la tumeur qu'ils stabilisent. Le traitement antisécrétoire est souvent le premier traitement prescrit, avant même la chirurgie.

Le médicament antisécrétoire le plus fréquemment utilisé est un analogue de la somatostatine* (voir encadré “en savoir plus sur la somatostatine”). Cette substance va se fixer sur les cellules tumorales et ainsi bloquer ou réduire la production d’hormones* par la tumeur.

Deux médicaments peuvent être prescrits : la Sandostatine® (octréotide), prescrite sous forme d’injection sous cutanée quotidienne ou intramusculaire mensuelle, et la Somatuline® (lanréotide) administrée par injection sous cutanée mensuelle.

Ces traitements sont le plus souvent très bien tolérés. On constate parfois quelques effets secondaires digestifs transitoires en début de traitement tels que nausées, diarrhées, ballonnements ou crampes abdominales.

D’autres traitements antisécrétoires plus spécifiques sont également utilisés selon le type de tumeur et les hormones* produites, comme les IPP dans le gastrinome ou le diazoxide (Proglycem®) dans l’insulinome.

Lorsque la réponse est favorable et le traitement bien supporté, celui-ci peut être poursuivi pendant plusieurs années, d’autant que des effets antitumoraux ont également été rapportés avec les analogues de la somatostatine* et l’interféron.

La chimiothérapie

La chimiothérapie* est un traitement médical qui a pour but de ralentir, voire de stopper la croissance des cellules cancéreuses. Il s’agit d’un traitement général, pris par voie orale ou injecté dans le sang, qui va diffuser dans tout l’organisme.

La chimiothérapie* est utile dans certaines TNE, surtout quand il existe des métastases*. Plusieurs produits sont utilisés ; ils sont le plus souvent associés entre eux. L’indication de chimiothérapie* mais aussi ses modalités dépendent de la différenciation de la tumeur et de sa localisation initiale. Comme toute chimiothérapie*, ce traitement expose à des effets indésirables et sa place dans la prise en charge thérapeutique du patient doit être discutée au cours d’une réunion multidisciplinaire spécialisée.

La chimiothérapie* est administrée lors d’une hospitalisation traditionnelle, en hôpital de jour ou parfois en ville. La durée totale de la chimiothérapie* est variable selon son efficacité et les effets secondaires ressentis par le patient. Elle est évaluée par des examens d’imagerie pratiqués à intervalles réguliers.

De nouvelles molécules sont parfois en cours d’évaluation ; dans ce cas, votre médecin vous donnera une information complète écrite et orale et votre consentement sera requis pour envisager une inclusion dans un essai thérapeutique.

Les consultations de suivi

Pendant toute la durée du traitement, chaque consultation aura pour objectif de faire le bilan de votre maladie et du traitement en cours. La fréquence des consultations est variable et adaptée à chaque situation. Elle peut varier entre 2 et 12 mois voire plusieurs années selon les caractéristiques de la maladie. Votre médecin pourra vous demander d'effectuer, avant chaque consultation, une série d'examen : examens biologiques et d'imagerie. Cette consultation sera également l'occasion de signaler tout effet secondaire ou difficulté lors de la prise du traitement, toute évolution ou apparition d'une manifestation clinique et de poser toutes les questions que vous souhaitez. Le traitement sera réévalué et pourra être éventuellement adapté ou modifié selon les résultats cliniques, biologiques et radiologiques. Au terme de chaque consultation, le médecin établira avec vous le calendrier des prochaines étapes de votre prise en charge et vous donnera les ordonnances nécessaires.

• La radiothérapie externe

L'objectif de la radiothérapie est de détruire les cellules malades par les radiations ionisantes.

La radiothérapie est utilisée dans certaines tumeurs, parfois en association avec la chimiothérapie*.

• La radiothérapie métabolique

La radiothérapie métabolique* (RTM), ou "radiothérapie interne" est une méthode qui consiste à irradier de façon spécifique les cellules cancéreuses disséminées dans divers endroits de l'organisme.

Ce traitement n'est efficace que pour les TNE qui ont des récepteurs à la somatostatine*. Il consiste à fixer une molécule radioactive (radionucléide) sur un analogue de la somatostatine*, qui va ainsi conduire le produit radioactif dans la tumeur. Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés : l'Yttrium 90, le Lutetium 177 ou l'Indium 111.

Après injection intra-veineuse, le radionucléide porté par l'analogue de la somatostatine* va se fixer sur les récepteurs des cellules tumorales et va ainsi les irradier de façon spécifique.

Ce traitement n'est actuellement accessible que dans quelques pays européens (bientôt en France). Il nécessite une hospitalisation de 3 à 5 jours et est pris en charge par la Sécurité Sociale.

- **Les traitements locaux guidés par l'image**

La chimioembolisation hépatique est employée pour traiter des métastases* hépatiques. C'est une technique d'action locale qui permet, grâce à un cathéter placé dans l'artère irriguant directement la région du foie comportant la ou les métastases*, d'injecter, le plus sélectivement possible dans les tumeurs, une dose très élevée de chimiothérapie en association avec des particules d'une centaine de microns qui vont bloquer l'apport artériel aux tumeurs. Cette intervention est réalisée sous sédation, en présence d'un anesthésiste, dans une salle de type bloc opératoire équipée de matériel d'imagerie vasculaire, et nécessite 3 à 7 jours d'hospitalisation.

La destruction locale des métastases*, lorsque celles-ci sont peu nombreuses, fait également appel à la radiofréquence, aux micro-ondes ou à la cryothérapie. Il s'agit d'une technique de destruction thermique des tumeurs par courant électrique ou onde électromagnétique de haute fréquence. Une électrode, placée au sein du tissu à détruire sous guidage du scanner ou de l'échographie, délivre localement le courant électrique. Cette technique nécessite une anesthésie générale et une hospitalisation de 1 à 3 jours.

- **Les autres traitements**

Les thérapeutiques moléculaires ciblées : ces nouveaux traitements combattent des anomalies moléculaires qui stimulent la croissance des cellules tumorales. Les résultats récents des protocoles montrent l'efficacité de ces traitements dans certaines tumeurs. Ces traitements sont parfois associés à la chimiothérapie.

Quelles sont les voies de recherche sur les tumeurs neuro-endocrines ?

De nombreuses pistes de recherche sont actuellement en cours d'exploration dans cette maladie. Elles concernent l'épidémiologie, notamment le suivi de l'incidence ainsi que la recherche des facteurs de risques éventuels. L'identification et le dosage de marqueurs, susceptibles d'apporter des éléments diagnostiques précoces et pronostiques pour cette maladie et permettant ainsi d'affiner l'approche thérapeutique, font également l'objet de travaux. Enfin de nouveaux traitements ou meilleures séquences thérapeutiques sont recherchés par la réalisation de protocoles. L'inclusion au sein d'un protocole pourra vous être proposée par votre médecin à chaque fois qu'une nouvelle modalité de prise en charge de votre maladie est à l'étude : diagnostic, suivi, travaux pronostiques ou nouveaux traitements. Dans ce cas, une information vous sera remise et votre consentement signé par écrit sera indispensable pour votre participation.

Quelle surveillance pendant et après le traitement ?

Une surveillance très régulière sera effectuée pendant plusieurs années. Le rythme de cette surveillance doit être établi individuellement par le médecin en accord avec chaque patient.

Cette surveillance régulière sur le long terme est essentielle. Elle évalue également l'efficacité et les effets secondaires des traitements. Elle repose sur l'interrogatoire, les examens biologiques (dosages hormonaux...) et d'imagerie (scanner, IRM, scintigraphies...) qui permettent d'apprécier l'évolution de la maladie et de rechercher une éventuelle récurrence de la tumeur. En effet, toute rechute de la maladie doit être prise en charge et un traitement adapté mis en route.

Avoir une TNE change profondément la vie de la personne qui en est atteinte. Chaque étape de la maladie est une expérience qui engendre de nombreuses questions, des émotions et entraîne des réactions propres à chaque patient.

Pour de multiples raisons : maladie potentiellement grave et évoluant de façon chronique, hypersécrétion d'hormones* pouvant avoir une influence sur le psychisme, traitements entraînant d'éventuels effets secondaires, consultations et/ou examens fréquents, fatigue, chaque patient doit pouvoir disposer, s'il le souhaite, d'une aide personnalisée, adaptée à ses besoins. L'information sur la maladie est utile mais rappelons qu'elle peut être source de stress et doit rester une démarche encadrée.

Quelques conseils pour mieux vivre avec sa maladie :

- Informez-vous car mieux comprendre votre maladie permet de mieux participer à son traitement, mais choisissez le bon moment et tenez compte de votre état émotionnel.
- Posez toutes les questions que vous souhaitez au personnel soignant.
- Quand vous venez en consultation, préparez à l'avance les questions que vous souhaitez poser afin d'obtenir toutes les informations désirées.
- Venez en consultation si possible avec un proche.
- Parlez et partagez vos sentiments avec vos proches
- Demandez l'aide de l'équipe soignante, d'un psychologue ou d'un psychiatre si vous en ressentez le besoin.
- Signalez tout effet secondaire de votre traitement : parfois une adaptation de la dose suffit à résoudre le problème.
- De nombreux intervenants peuvent vous aider au sein de l'hôpital : l'assistante sociale, le kinésithérapeute, l'ergothérapeute, la diététicienne, le psychologue (ou le psycho-oncologue), l'esthéticienne, la sophrologue... Vous pourrez les rencontrer si vous en ressentez le besoin.
- Des lieux d'accueil et d'information existent dans de nombreux hôpitaux, vous pourrez y trouver différents documents et conseils pouvant vous être utiles.
- Il existe des associations de patients et/ou des groupes de parole, encadrés par des psychologues, qui peuvent également vous apporter une aide.

Liens utiles

- Association de patients APTED : www.apted.fr
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) : www.fnclcc.fr
- Institut National du Cancer (INCa) : www.e-cancer.fr
- Ligue contre le cancer : www.ligue-cancer.net
- NEM France : www.nemfrance.fr
- Orphanet : www.orpha.net
- Réseau national de prise en charge des tumeurs neuroendocrines (RENATEN) : <http://renaten.org/>
- Société Française d'Endocrinologie (SFE) : www.sfendocrino.org
- Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) : www.snfge.org
- Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) : www.tncd.org

Lexique

Acide 5-Hydroxy-Indol-Acétique ou 5 HIAA : il s'agit du produit biologique de dégradation de la sérotonine que l'on dose le plus souvent dans les urines recueillies dans un bocal et contenant de faibles doses d'acide pour faciliter la conservation.

Anatomopathologie : analyse au microscope des tissus retirés lors de la chirurgie ou d'une biopsie.

Bilan d'extension : ensemble d'examens médicaux permettant d'évaluer l'étendue du cancer et l'existence de métastases.

Biopsie : prélèvement d'un fragment de tissu de l'organisme afin d'effectuer un examen des cellules au microscope (anatomopathologie)

Carcinome : cancer développé à partir d'un tissu épithélial (peau, muqueuse) ou d'un tissu glandulaire.

Carcinoïde : tumeur endocrine bien différenciée ou produisant de la sérotonine.

Chimiothérapie : ce terme désigne souvent la chimiothérapie cytotoxique classique dont le mécanisme d'action est basé sur l'inhibition du processus de division cellulaire.

Chromogranine A : substance fabriquée normalement par les cellules neuro-endocrines et libérée dans le sang où elle peut être détectée ; la concentration sanguine de ce marqueur augmente fortement dans certaines tumeurs neuro-endocrines et reflète l'activité hormonale et/ou le volume de la maladie. Cette substance est aussi analysée sur la pièce opératoire

Différencié : bien différencié se dit d'un tissu tumoral dont les cellules sont proches voire similaires à la structure des cellules normales ;
peu différencié : se dit d'un tissu ou de cellules ayant peu de caractères morphologiques permettant de reconnaître son origine.

Endoscopie : examen réalisé avec un tube optique souple introduit par les voies naturelles, permettant de voir les organes creux (bronches, estomac, côlon...), et de faire des biopsies.

Flush : accès de rougeur cutanée, survenant surtout au visage.

Fonctionnelle (tumeur) : une tumeur est dite fonctionnelle lorsque le patient perçoit des symptômes en rapport avec les sécrétions hormonales de celle-ci.

Hormone : substance produite par une glande endocrine et transportée dans le sang vers un autre organe dont elle va stimuler ou inhiber le fonctionnement.

Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie pour 100 000 habitants et pour une période donnée (généralement 1 an).

Marqueurs (tumoraux) : substances sécrétées dans le sang par les tumeurs. Ils aident à l'établissement du diagnostic, du pronostic et du suivi du patient.

Métastase : foyer secondaire constitué de cellules cancéreuses qui ont migré par voie sanguine ou par voie lymphatique à partir d'un foyer primitif.

Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) : maladie héréditaire se manifestant par des tumeurs des glandes endocrines, notamment parathyroïdes, duodénum, pancréas, hypophyse et surrénales. Plus rarement, ces tumeurs atteignent d'autres organes comme le thymus ou les bronches.

Neurofibromatose de type 1 : également appelée maladie de Recklinghausen. Maladie génétique de présentation clinique variable

Phéochromocytome : tumeur, le plus souvent bénigne de la médullosurrénale, qui sécrète des quantités excessives de catécholamines : adrénaline et noradrénaline, dopamine et dérivés.

Primitif : le primitif est un raccourci de langage qui désigne le point de départ de la tumeur. Dans certains cas celui reste inconnu tout au long de la prise en charge.

Radiothérapie métabolique : radiothérapie interne, réalisée le plus souvent à l'aide de perfusion intraveineuse. Elle utilise un vecteur (ex : l'hormone somatostatine) qui véhicule dans le sang une molécule radioactive dont on attend une captation par les cellules tumorales et leur destruction.

Récepteurs de la somatostatine : molécules à la surface des cellules normales ou tumorales dont le rôle est d'accueillir l'hormone somatostatine puis de transférer son action (son effet) à la cellule.

Scintigraphie : technique d'imagerie basée sur le rayonnement émis par différents radioéléments une fois fixés sur des récepteurs tumoraux (scintigraphie des récepteurs de la somatostatine) ou incorporés dans les tumeurs (glucose marqué au Fluor 18, TEP-FDG).

Sclérose tubéreuse de Bourneville : maladie génétique pouvant se manifester par des crises d'épilepsie, des adénomes de la face et des manifestations viscérales multiples.

Sérotonine : substance biologique circulant dans le sang, sécrétée par certaines cellules du cerveau, du tube digestif et parfois par la tumeur. C'est un neurotransmetteur (ou neuromédiateur) intervenant dans de nombreux mécanismes physiologiques de l'organisme comme la régulation du sommeil, de l'humeur, de l'appétit La sérotonine est parfois dosée dans les plaquettes surtout lors du diagnostic.

Somatostatine : hormone de l'organisme régulant de nombreuses sécrétions hormonales.

Symptômes : manifestations anormales perçues par le patient ou découvertes par le médecin (= signe).

Synaptophysine : substance localisée dans les vésicules des cellules neuroendocrines tumorales, elle est recherchée par l'analyse de la pièce opératoire.

TEP-FDG : appelé également Pet-scan, cet examen utilise un dérivé radioactif (le FDG : 18F-fluoro-désoxy-glucose) qui va être capté par la tumeur.

Von Hippel-Lindau : maladie génétique pouvant entraîner des tumeurs vasculaires, des tumeurs endocrines du pancréas, des lésions rénales et des phéochromocytomes.

Document réalisé par les médecins de la RCP des tumeurs neuro-endocrines,
par le Pr. Cadiot (CHU Reims) pour le réseau RENATEN.

Directeur de la publication : Eric Baudin - Institut de cancérologie Gustave
Roussy, Villejuif.

DirCom IGR - février 2012