

***10ème Journée inter-régionale
RENATEN Centre-Val de Loire /
Poitou-
Charentes »
Vendredi 20 septembre 2019***

**Exérèse endoscopique des TNE du
duodénum et du rectum
Bruno GODART**

Tumeur neuroendocrine duodénale (TNEd)

- Les tumeurs neuroendocrines sont rares : 1% des cancers digestifs
- Les tumeurs neuroendocrines duodénales : 1,9-5,6 % des TNE digestives
- Son incidence augmente nettement (x4 en 30 ans) de 0,27 à 1,1/100 000
- La rareté et l'hétérogénéité des TNEd expliquent le faible nombre d'études et le faible niveau de preuve global.

Tumeur neuroendocrine duodénale

La majorité des TNDD sont de découvertes fortuites

TNDD sont:

- . Localisées dans 81 % des cas
- . Métastases ganglionnaires 10 %
- . Métastases à distance 9 %

Généralement unique et petite taille (75 % < 2 cm)

Parfois multiples (NEM 1)

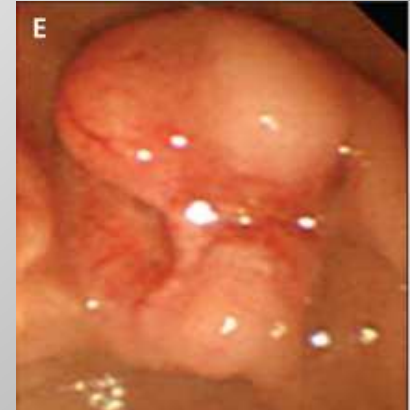
Localisation duodénale 80 % (60% dans le bulbe)

Localisation péri ampullaire 20 %

Les lésions péri ampullaires différent sur le plan immuno-histochimique (somatostatine) et pronostique

Absence de syndrome fonctionnel clinique : 90 %

10 % sont associées à un syndrome de Zollinger-Ellison (20-30 % NEM1)



Tumeur neuroendocrine duodénale

Classification histologique

- Les TND (classification 2017 OMS) sont classées en 5 sous groupes de TNE selon:
 - La différenciation
 - Le grade tumoral (index de prolifération Ki67 et l'index mitotique)

	Morphologie (différenciation)	Grade G1-G3 (Ki-67%)
Tumeur neuroendocrine Grade 1 (TNE G1)	Bien différenciée	G1 < 3%
Tumeur neuroendocrine Grade 2 (TNE G2)	Bien différenciée	G2 (3-20%)
Tumeur neuroendocrine Grade 3 (TNE G3)	Bien différenciée	G3 (> 20%)
Carcinome neuroendocrine (CNE)	Peu différenciée	G3 (> 20 %)
Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine (MiNEN)	association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non neuroendocrine	Tous grades

Tumeur neuroendocrine duodénale

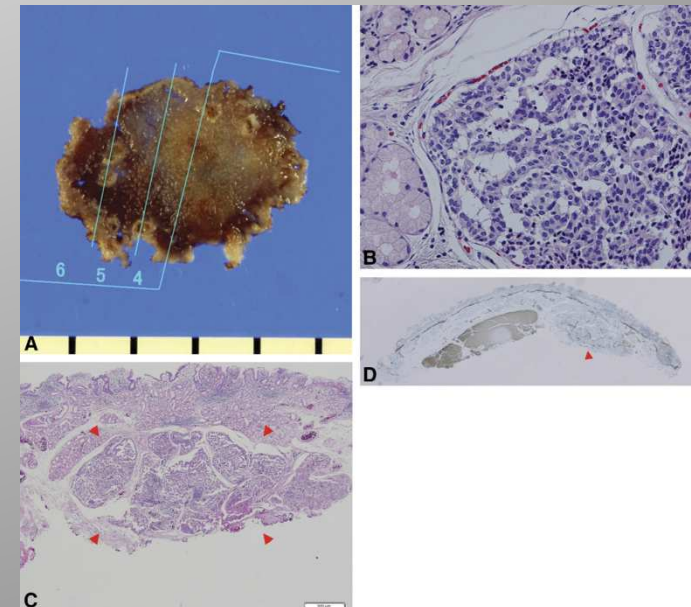
Classification histologique

TNDd sont majoritairement bien différenciée:

- G1 50-75 %
- G2 25-50 %

Carcinome neuroendocrine peu différencié : 13%

- 30-40 % au niveau ampullaire
- 3-12 % au niveau duodénal



Tumeur neuroendocrine duodénale

Classification

		UICC/AJCC 2017
T	Tx	Tumeur non évaluable
	T0	Pas de tumeur identifiable
	T1	T envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse et taille ≤ 1 cm (T duodénale) T ≤ 1 cm et confinée au sphincter d'Oddi (T ampillaire)
	T2	T envahissant la musculature ou taille > 1 cm (T duodénale) T infiltrant la sous-muqueuse ou la musculature duodénale (T ampillaire)
	T3	T envahissant pancréas ou le rétropéritoine
	T4	T envahissant le péritoine ou d'autres organes adjacents

Tumeur neuroendocrines duodénales

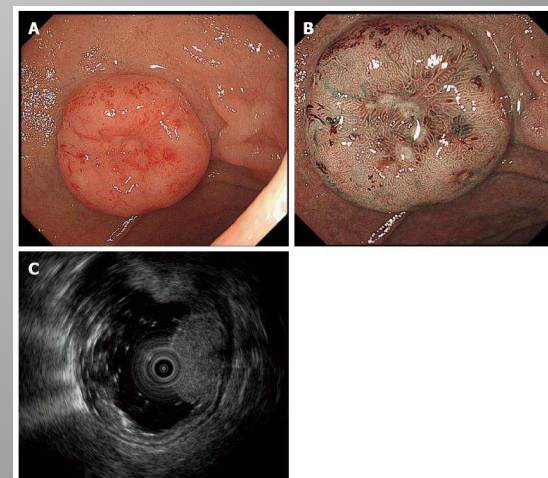
Classification histologique

5 sous-types de TND duodénales:

- **Les tumeurs duodénales non fonctionnelles 52 %**
 - Souvent localisées dans le bulbe 76 %
 - Découverte fortuite
 - Peuvent exprimer gastrine ou somatostatine
 - Métastase ganglionnaire < 5 % si taille < 1cm
- **Gastrinomes duodénaux 10 %**
 - 79 % bulbe duodéal
 - Nécessité éliminer NEM type 1
 - Risque de métastase ganglionnaire 40-50 % (chirurgie)
- **Somatostatinomes duodénaux 20 %**
 - Souvent non fonctionnelle
 - Ampoule de Vater 94 %
 - Associé neurofibromatose de type 1 (15 %)
 - Souvent infiltrant (révélée par ictère)
 - Risque de métastase ganglionnaire 29 % si taille < 2 cm (70 % si > 2 cm)
- **Paragangliomes gangliocytiques (très rares 5 %)**
- **Carcinome neuroendocrines peu différenciés et les tumeurs mixtes (10-15%)**

Bilan préthérapeutique à réaliser

- **Endoscopie oesogastroduodenale doit être couplée à une duodenoscopie**
 - Taille de la lésion (pronostic)
 - Biopsies pour classer la tumeur (grade tumoral, invasion lympho-vasculaire, sous-type tumoral)
- **Echoendoscopie :**
 - Préciser la taille et le stade de la tumeur
 - différencier les lésions sous épithéliales bénignes (lipome, pancréas aberrant, DKPA) des lésions à potentiel dégénératif (tumeurs endocrines, tumeurs stromales)
 - Possibilité thérapeutique (localisation sous muqueuse, bord libre du duodénum)
 - Confirmer l'absence d'atteinte pancréatique (NEM méconnue)
- **Chromogranine A:**
 - Svt normale pour TNEd non métastatique (nombreux faux positifs)
- **TNCD recommande une imagerie en coupe conventionnelle:**
 - TDM thoraco-abdomino-pelvien (avec temps artériel)
 - IRM hépatique plus sensible pour recherche de métastases
- **Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®).**
 - La positivité de la TEP-FDG est un facteur de mauvais pronostic

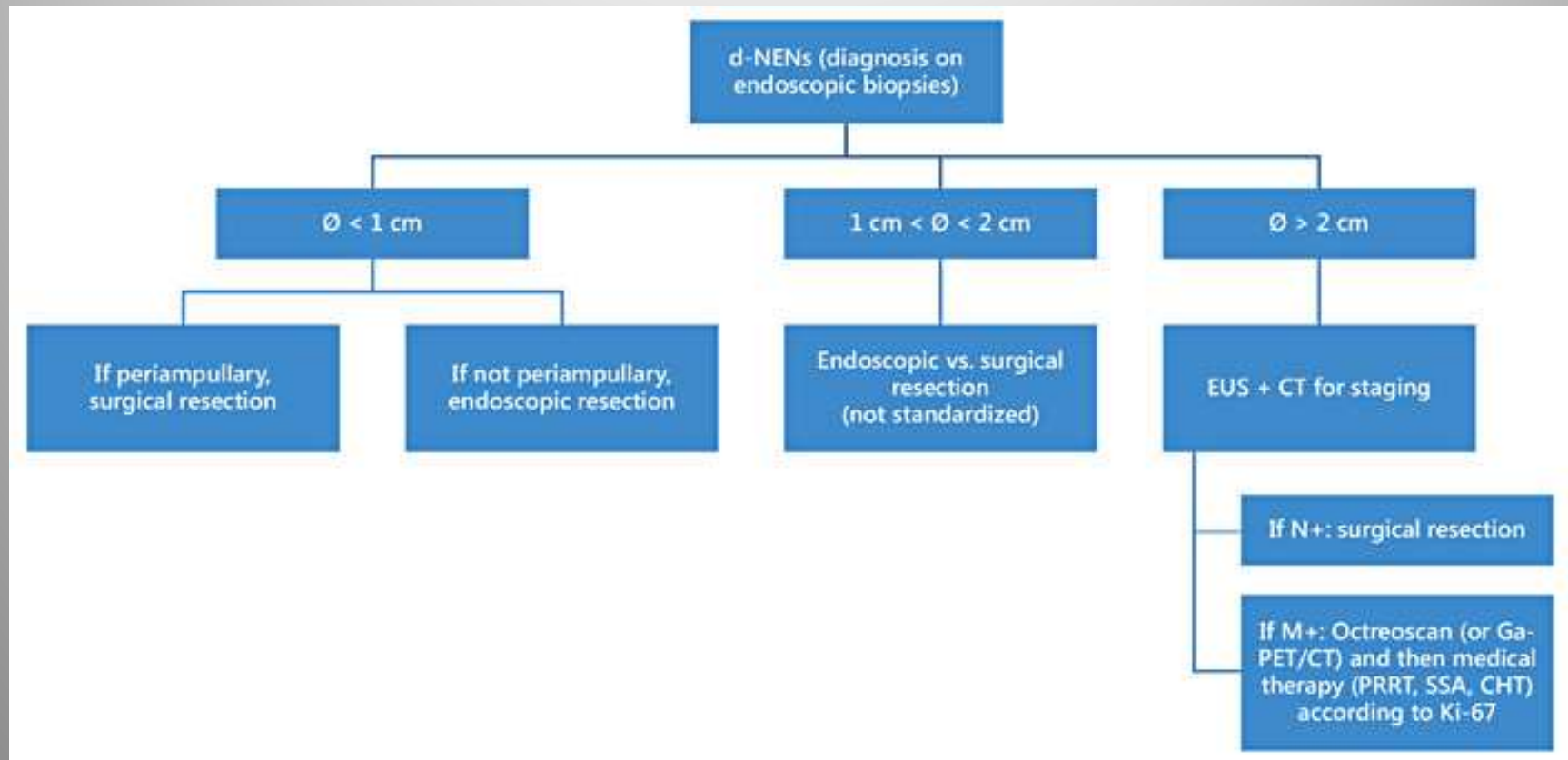


Diagnostic endoscopique

- Siège muqueuse ou la sous muqueuse
- Apparence lésion sous muqueuse
- La couleur peut être identique à la paroi duodénale ou jaunâtre
- Dépression centrale



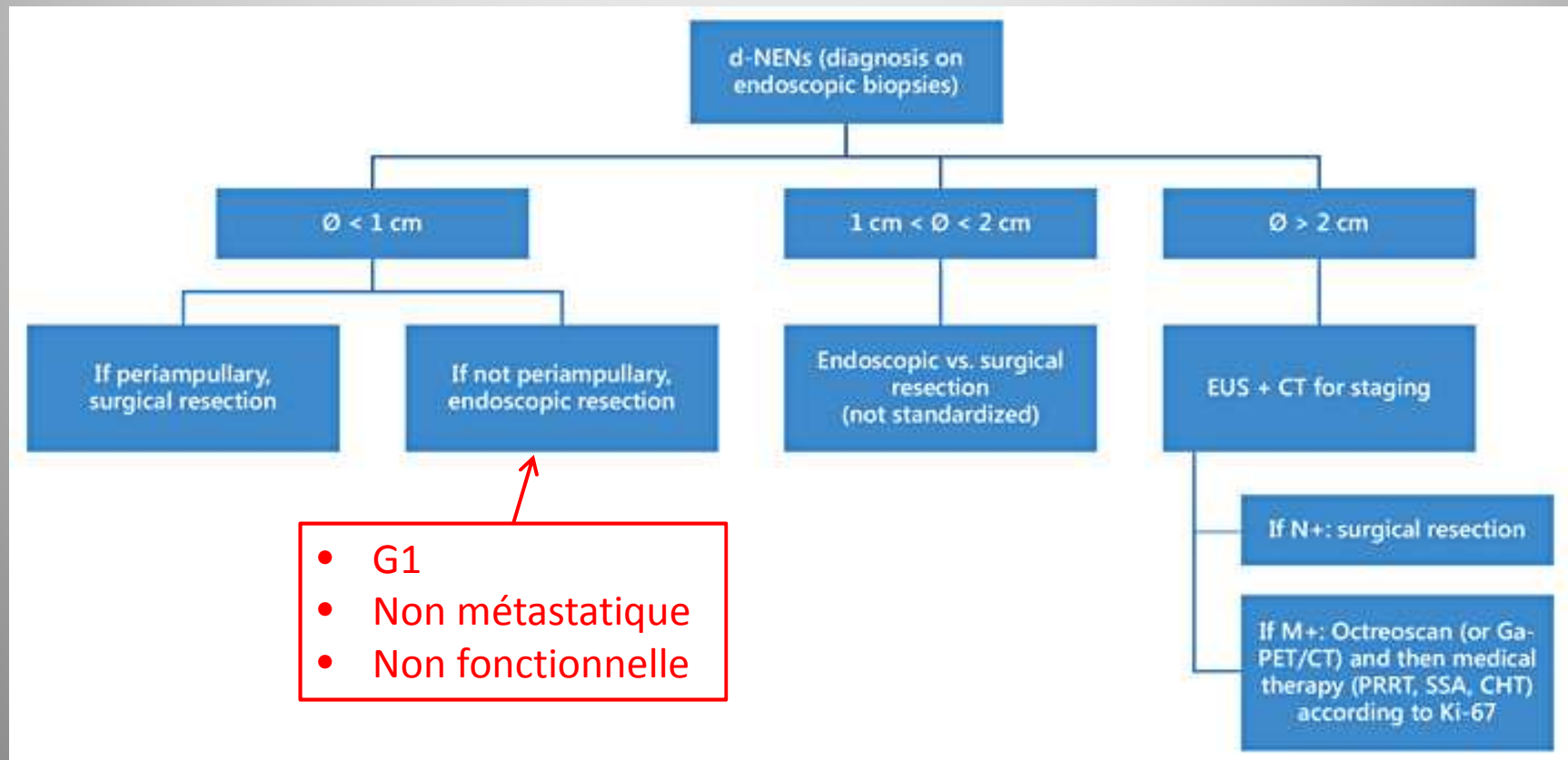
ENETS consensus Guidelines Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms



(neuroendocrinology 2016)

ENETS consensus Guidelines

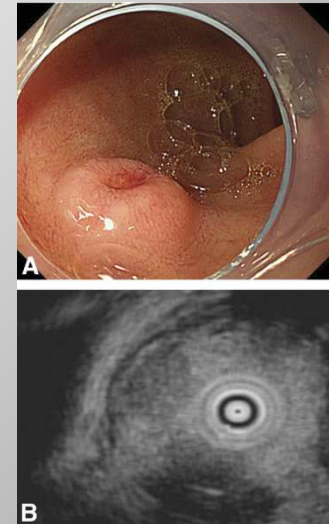
Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms



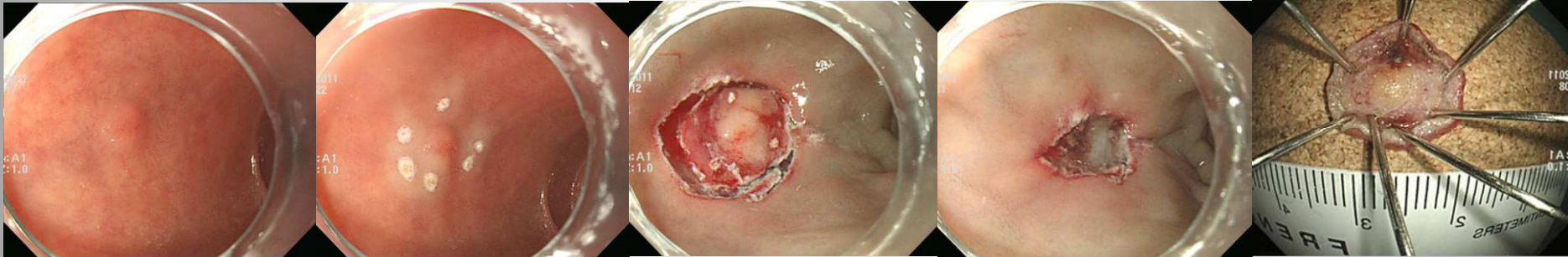
(neuroendocrinology 2016)

Traitement endoscopique

- Moins invasif que chirurgie (statut ganglionnaire ?)
- Objectif :
 - Résection R0
 - Risque très faible de métastases ganglionnaires
- Plusieurs méthodes :
 - Surveillance seule
 - Ligature sans résection
 - Mucosectomie
 - Mucosectomie avec technique d'aspiration (capuchon ou ligature élastique)
 - Mucosectomie avec incision périphérique
 - Dissection sous muqueuse
- Aucune étude randomisée n'a comparé les différentes méthodes de résection endoscopique



Traitement endoscopique



- **Etude coréenne. KIM GH (Gastroenterol Hepatol 2014)**
- Etude rétrospective multicentrique (2006-2011)
- Traitement endoscopique de tumeurs carcinoïdes duodénales < 10 mm limitées à la sous muqueuse
- 41 lésions (38 patients)
- Techniques:
 - EMR : 18 tumeurs
 - EMR-L : 16 tumeurs
 - EMR après incision périphérique: 3 tumeurs
 - ESD: 4 tumeurs

Traitement endoscopique

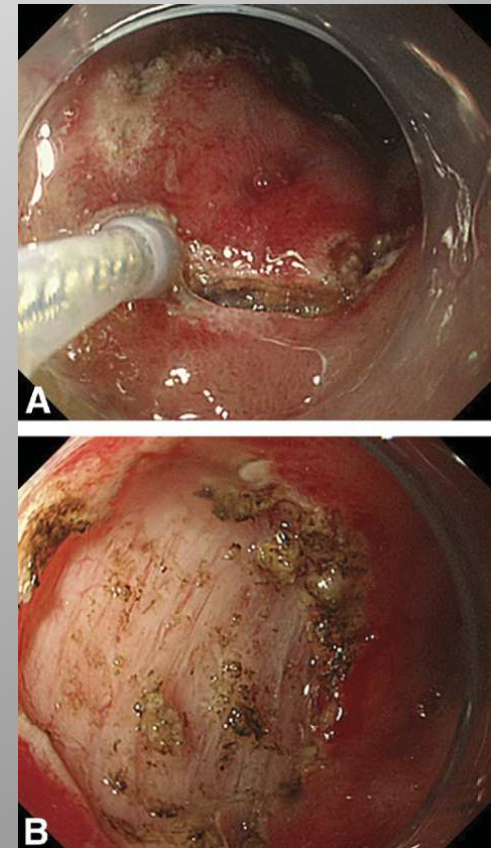
- Pas de différence de taille des lésions suivant la méthode
- Résection en bloc: 39 tumeurs (95 %)
- Résection complète endoscopique: 98%
- Résection complète anatomopathologie: 41 %
 - EMR: 56 %
 - EMR-L: 25 %
 - EMR-I: 33 %
 - ESD: 100%
- Complications:
 - Perforations: 0
 - Hémorragies:
 - EMR: 6%
 - EMR-L: 0%
 - EMR-I: 33%
 - ESD: 75 %
- Suivi 38 patients: pas de récurrence à 17 mois (1 à 53 mois)
- Pas de différence suivant méthode

Traitement endoscopique

- Etude française. Traitement endoscopique de petites TNDD et ampullaires. Gincul. Endoscopy 2016.
- 29 patients / 32 lésions sporadiques sur 20 ans <20 mm classés us t1N0
 - 19 mucosectomies standard
 - 13 mucosectomies avec capuchon
 - Injection sérum physiologique dans 15 cas
- Taille moyenne: 8,9 mm (3-17 mm)
- pT1 : 29 pT2: 1 pTx: 2 (fragmentée)
- TNE grade 1: 27 TNE grade 2 : 5
- Mortalité : 3 % (1 DC hémorragie sévère)
- Morbidité : 38% (2 perforations)
- Résections R0 : 16 lésions R1 : 14 lésions Rx : 2 lésions
- 24 patients suivis: médiane 56 mois: 2 patients récidence tumorale

Dissection sous muqueuse

- **Etude Japonaise (Matsumoto.gastrointestinal endoscopy 2011)**
- 5 patients traités pour tumeur carcinoïde sur 5 ans
- Diamètre moyen: 5,2 mm
- 4/5 résections en bloc
- Complications:
 - Saignement
 - 2 perforations (SM2)
- Temps de résection long 96,2 +/- 54,5 minutes
- Durée hospitalisation prolongée: 8,6 j +/- 1,4 j
- Technique difficile



Traitement endoscopique

	Statut R1 anatomopathologique (%)	Statut N+	Complications
Surveillance	non	non	0%
Ligature endoscopique sans résection	non	non	0%
Mucosectomie ± capuchon	Oui, 9 à 59 % R1	non	5 à 44%
Dissection sous- muqueuse	Oui, 0 à 20 % R1	non	40 à 75 %
Chirurgie avec curage ganglionnaire	Oui, < 5 % R1	oui, 3-14 %	mortalité jusqu'à 9 % dans les DPC

Traitement endoscopique



Faut-il injecter la sous-muqueuse avt la résection TNDd

Problème distinction de la lésion après injection sous muqueuse

Endoscopic submucosal resection using ligation de vice without injection.
Oono. Japan. (Surgical endoscopy. 2019)

- 12 patients avec TNDd sporadic duodenal NETs < 10 mm (2010-2018)
- 11 lésions G1 (92 %)
- Résection en bloc 100%
- Résection R0: 92 %
- Pas de récidence à 17 mois (1-89 mois)
- Complications: perforation : 0 hémorragie: 1

Suivi après traitement endoscopique

- Suivi nécessaire mais non défini après résection endoscopique R0
- Surveillance à 6, 12 mois puis annuelle pendant minimum 5 ans
 - Endoscopie
 - CgA
 - Tomodensitométrie

Conclusion

- Le traitement endoscopique des TNDd est possible si:
 - Taille <1 cm
 - Bien différenciée, non fonctionnelle
 - Limitée à la muqueuse ou sous-muqueuse
 - Non péri ampullaire
 - Ne présentant pas d'adénopathie périphérique ou métastase à distance
- la place du traitement endoscopique est mal évaluée pour les lésions mesurant entre 10 et 20 mm.
- Certaines tumeurs présentant des critères pronostiques favorables pourraient bénéficier d'une ampullectomie endoscopique.

Conclusion

- Le choix de la technique dépend de l'expérience de l'endoscopiste et de l'efficacité pour obtenir une résection R0
- ESD n'est pas recommandée en Europe en raison du taux élevé de complications
- Nécessité d'étude multicentrique internationales

Tumeur neuroendocrines rectales

- Incidence suivant sexe est variable suivant pays
- 1/3 des TNE digestive, avec incidence en augmentation 0,86/100 000
- Plus fréquente type asiatique, hispaniques et les noirs américains (2,12/100 000 par an)
- Age: 50 ans

- La majorité sont localisées lors du diagnostique
 - Localement avancé ou métastatique 5%

- La majorité de TNE sont asymptomatiques (90 %)
 - Inconfort
 - Modification transit, hémorragie, constipation

- Diagnostic est fait lors coloscopie (façon fortuite)
 - Polype chamois ou plan ou ulcération centrale

Tumeur neuroendocrines rectales

- Les petites tumeurs neuroendocrines (TNE) du rectum sont de bons candidats à la résection endoscopique, à condition que celle-ci soit reconnues, faites en marges saines (R0) et que le risque d'évolution métastatique soit faible.
- **Les bons candidats sont:**
 - Tumeurs bien différenciées
 - Grade 1(Ki 67 < 3%)
 - Stade 1 (T1N0M0)
 - < 10 mm
 - Sans envahissement lympho-vasculaire

facteurs prédictifs de métastases	Odd ratio
Taille tumorale > 14 mm	58
Indice mitotique > 2/10 grands champs	56
Invasion lymphovasculaire	65
Envahissement de la musculuse	38

Tumeur neuroendocrines rectales

- **JFHOD 2019 - Prise en charge endoscopique de 345 tumeurs neuroendocrines du rectum. C. FINE et al.**
- Etude rétrospective. 16 hôpitaux français
- Inclusion de toutes les TNE du rectum non métastatique, de moins de 2 cm.
- 329 patients (345 TNE rectales) ont été inclus
- 330 (96%) TNE ont été prise en charge par endoscopie.
- Le caractère neuroendocrine de la tumeur n'était suspecté que dans 18% des cas
- Le taux de résection R0 était de 24% à l'issue de la 1ère endoscopie
- Le taux variait suivant technique utilisée:
 - 90% techniques avancées (EMR-C, EMR-L ou ESD)
 - Mucosectomie : 40 %
 - Polypectomie: 17 %
- Le taux final de R0 endoscopique était de 39% (134/345).

Tumeur neuroendocrine rectale

Classification

		UICC/AJCC 2017
T	Tx	Tumeur non évaluable
	T0	Pas de tumeur identifiable
	T1	T envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse T1a < 1 cm T1b 1-2 cm
	T2	T envahissant la musculature ou taille > 2 cm
	T3	T envahissant la sous séreuse
	T4	T envahissant le péritoine ou d'autres organes / structures adjacents

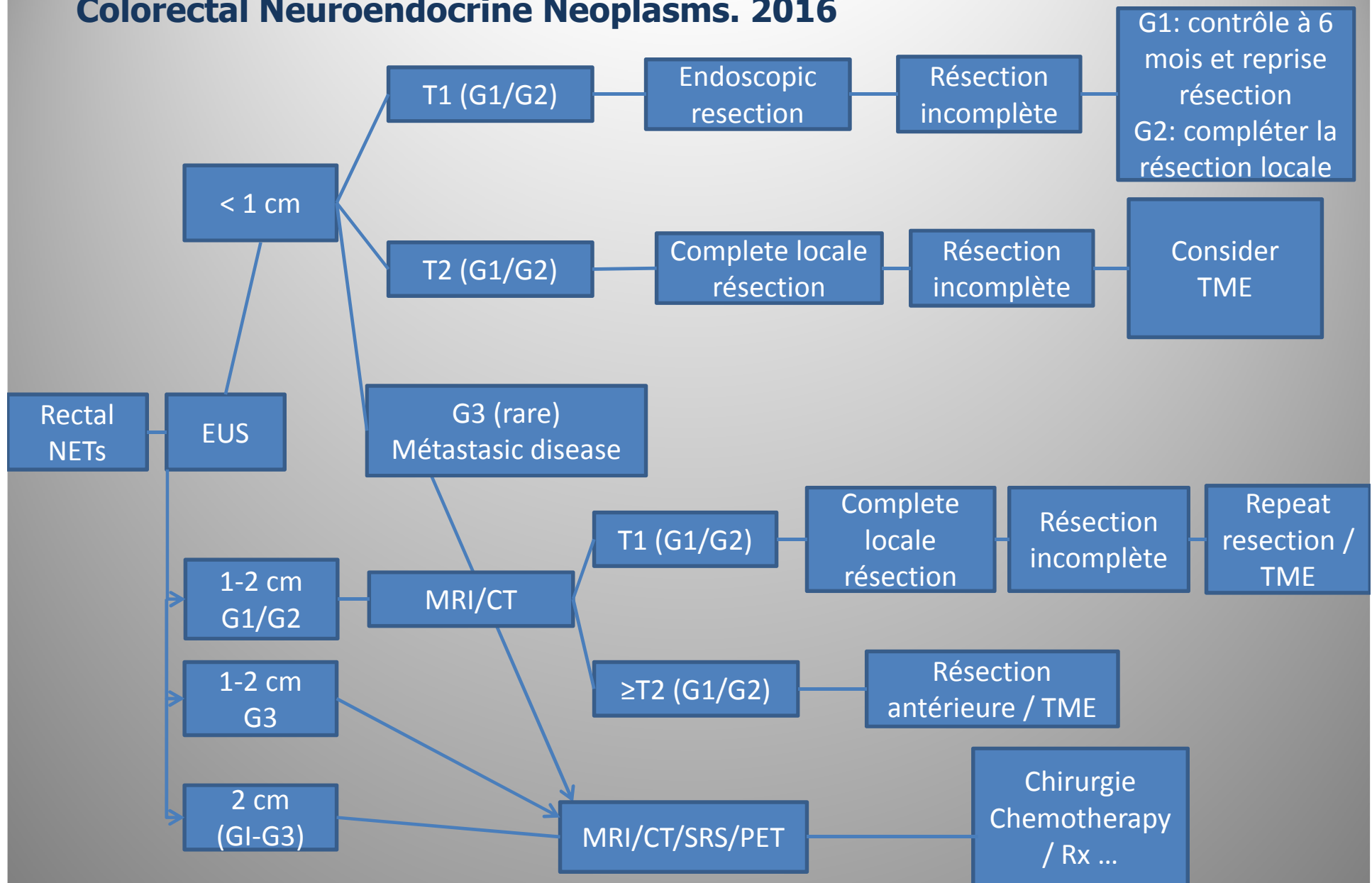
Tumeur neuroendocrines rectales

Bilan initial

- Iléo Coloscopie: recherche de lésion synchrone colique ou iléale
 - Incidence 0,17 %
 - Aspect caractéristique: nodule isolé de couleur jaune chamois enchâssé dans la paroi rectale
- Echoendoscopie rectale:
 - recommandé sauf très petite lésion (<5 mm)
 - Préciser la taille et le stade de la tumeur
 - Recherche d'adénopathie locorégionale
- IRM pelvienne
- Imagerie en coupe
- Imagerie des récepteurs de la somatostatine



ENETS consensus Guidelines Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. 2016



Tumeur neuroendocrines rectales traitement endoscopique

- Si la tumeur est suspecte d'être une TNE:
 - La résection doit être d'emblée complète R0 en utilisant une technique de résection endoscopique avancée.
 - Eviter la mucosectomie standard: Résection R0: 50 %
 - Un marquage par pose de clip ou par tatouage pour repérer la cicatrice ultérieurement peut s'avérer utile, en prenant soin de ne pas gêner une éventuelle résection ultérieure (si Rx ou R1 ou de facteurs histopronostiques de mauvais pronostic).

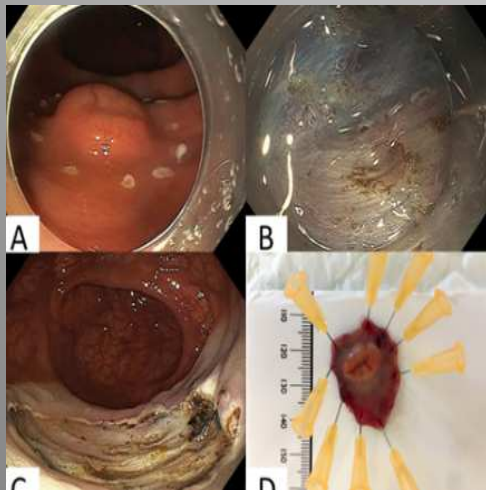
Tumeur neuroendocrines rectales traitement endoscopique

Méta-analyse des études comparant les différentes techniques endoscopiques de résection des petites TND rectale avant 2013 (De Mestier. Endoscopy 2013)

Technique	N	Résection complète %	Récidive locale / à distance (%)	Hémorragie / perforation (%)
Polypectomie/mucosectomie	396	59,1	0,9/0,3	2,7 / 0,4
Mucosectomie avec aspiration au capuchon	152	72,4	6,5 / 0	1,2 / 0
Mucosectomie avec ligature élastique	248	94,8	0 / 0,4	2,8 / 0,4
Dissection sous muqueuse	298	89,6	0 / 0	2,9 / 1,3

Tumeur neuroendocrines rectales traitement endoscopique

- Les différentes techniques ont été très peu comparées.
- Le choix est principalement guidée par le choix de l'opérateur
- Le choix est également guide par la taille de la lésion
 - L'EMR-L et l'EMR-C si $T < 1$ cm
 - ESD si $T > 1$ cm



Résection à haut risque de saignement, de perforation ou de résection R1
Préférable d'une prise en charge dans centre expert dans les techniques de résection

Tumeur neuroendocrines rectales suivi

- Le suivi est inutile dans les situations sans risque de métastase ni de récurrence locale :
 - TNE rectales bien différenciées G1, < 10 mm, n'atteignant pas la musculature, sans embolies veineuses ou lymphatiques, sans métastase ganglionnaire et réséquées en totalité
 - La résection endoscopique et la TEM ne permettent pas d'avoir le statut ganglionnaire et nécessitent une surveillance rapprochée

Conclusion

- Les TNE du rectum ne sont pas encore assez reconnues par les gastroentérologues, et de ce fait une résection de qualité n'est que rarement réalisée en première intention.
- Les taux de résection R0 sont améliorées par l'utilisation des techniques de mucosectomie avancées ou de la dissection sous muqueuse, indépendamment des caractéristiques intrinsèques de la tumeur.