

Tumeurs neuroendocrines du grêle

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **22 janvier 2018**.

1. Généralités sur les TNE du grêle

- Le grêle est la localisation la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines digestives avec l'appendice et elles représentent environ 30 % des tumeurs neuroendocrines digestives.
- Elles sont souvent **multiples, localement avancées** au moment du diagnostic, pouvant être responsables de symptômes obstructifs. Elles sont parfois associées à un syndrome carcinoïde, habituellement corrélé à la présence de métastases hépatiques.
- Le terme **neuroendocrines** remplace les autres dénominations de ces tumeurs.
- Dans son acceptation la plus restreinte, le terme de *carcinoïde* est réservé actuellement aux tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées associées à un syndrome carcinoïde clinique dû à l'hypersécrétion de sérotonine (tumeurs dites fonctionnelles).
- On distingue les tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptôme lié à une production de peptides ou d'amines), les premières nécessitant un traitement symptomatique spécifique.
- L'analyse anatomo-pathologique de la tumeur doit être obtenue (biopsie, chirurgie) avant tout traitement médical.
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, index mitotique) et le stade métastatique.
- Tous les dossiers de malades atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) doivent être discutés en RCP régionale dans le cadre du réseau national spécifique aux tumeurs neuroendocrines, **RENATEN**, agréé par l'INCa.
- Voir aussi le [site du GTE](#) (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines).

2. Anatomo-pathologie

2.1. Classification OMS 2010

Grades	Nombre de mitoses (10 champs à fort grossissement)	Ki-67 Index
1	<2	≤ 2
2	2 - 20	3 - 20
3	>20	>20

- Il existe des carcinomes neuroendocrines de grade 3 bien différenciés dont le diagnostic est difficile et doit faire envisager une relecture par le [Réseau National de référence anatomo-pathologique de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires : TENpath](#) et dont la prise en charge nécessite une stratégie thérapeutique différente.
- L'évaluation de l'index mitotique nécessite une lecture sur 50 champs x400 (1 champs x 400 = 0,2 mm²). L'index de prolifération se calcule sur 500 à 2000 cellules dans les zones où le nombre de noyaux marqués est le plus élevé.
- Dans les néoplasies de grade 3, le degré de différenciation doit impérativement apparaître sur le compte-rendu histologique.
- Suivant les recommandations du [Réseau National de référence anatomo-pathologique de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héréditaires : TENpath](#)
 - une double lecture est **indispensable** dans les cas suivants :
 1. TNE considérées comme « peu différenciées » notamment lorsque l'index Ki-67 est inférieur à 50 %
 2. TNE considérées comme « bien différenciées », mais avec un index Ki-67 compris entre 20 et 50 %
 3. Suspicion de tumeur neuroendocrine de phénotype immunohistochimique incomplet
 4. Suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine.

Référence :

- Capella C, Arnold R, Klimstra DS et al.
World Health Organization Classification of Tumours.
Neuroendocrine neoplasms of the Small intestine 4th Edition. IARC, Lyon; 2010.

2.2. Classification TNM des TNE du grêle : 8ème édition AJCC 2017

Référence

- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al.
TNM classification of malignant tumours, 8th Edition
eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2017:272 p.

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
T1	Tumeur envahit la lamina propria ou sous-muqueuse et est ≤ 1 cm
T2	Tumeur envahit la musculature ou >1 cm
T3	Tumeur envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)
T4	Tumeur envahit la séreuse ou autres organes /structures adjacents
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Présence de métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions
N2	Masse mésentérique >2 cm et/ou >12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

3. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de TNE du grêle en RCP

- Données socio-démographiques.
- État général.
- Symptômes cliniques ou non (liés à la sécrétion).
- Résultats du bilan d'extension tel qu'il est prévu par le référentiel, les explorations biologiques étant orientées par les données cliniques.
- Comorbidités.
- Résultat des biopsies (le cas échéant : degré de différenciation et grade histologique, Ki67 et/ou index mitotique).
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique avec TNM et grade (si malade déjà opéré).

4. TNE du grêle : bilan initial

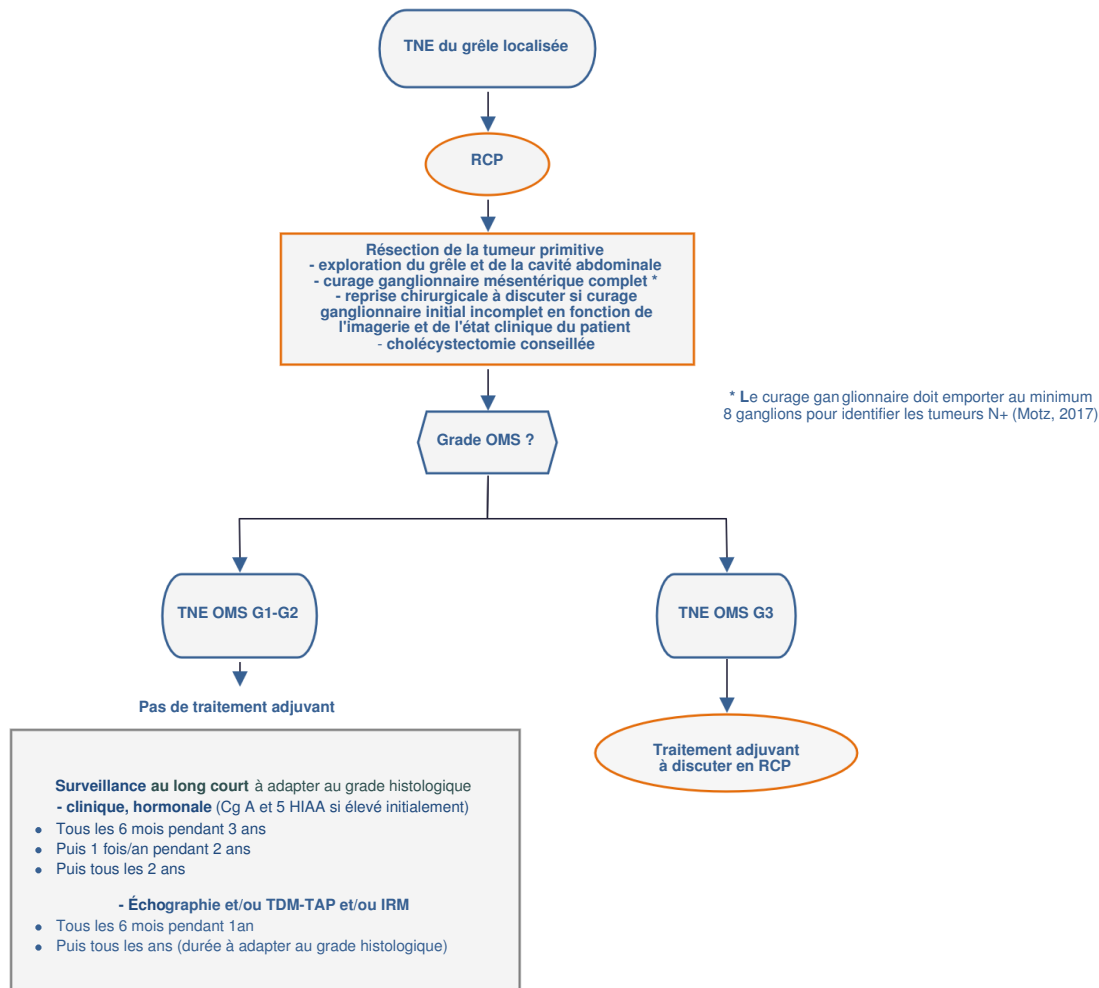
- Stade OMS, signes cliniques (diarrhées, flush), examen clinique (cardiaque).
- Ionogramme sanguin, fonction rénale.
- Chromogranine A (après arrêt des IPP pendant 15 jours).
- 5 HIAA urinaires sur 24 heures (après régime approprié en fonction du contexte, des prises médicamenteuses...).
- Ne plus réaliser de dosage de la sérotonine (trop de faux positifs).
- Échographie cardiaque réalisée par un cardiologue sensibilisé à la pathologie.

Les examens minimum obligatoires sont une imagerie non-fonctionnelle (TDM), une imagerie fonctionnelle et l'histologie. Le reste des examens d'imagerie est à discuter en fonction de la présentation clinique, histologique et du projet thérapeutique.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien et entéroscanner.
- Choix des imageries fonctionnelles (à discuter en RCP) :
 - TEP-DOPA pour les tumeurs bien différenciées
 - TEP-FDG pour les tumeurs peu différenciées ou en cas de TEP-DOPA négatif
 - scintigraphie à l'octroéotide.
- Iléo-coloscopie (biopsies de la lésion, primitive du grêle, recherche d'un cancer du côlon associé).
- IRM hépatique ou scanner hépatique 3D (si métastases résécables).
- Biopsie des métastases hépatiques (en l'absence d'histologie de la tumeur primitive, si doute sur l'origine endocrine des métastases hépatiques).
- Scintigraphie osseuse (couplée à un scanner) si suspicion de métastase(s) osseuse(s) non trouvées par les autres examens d'imagerie.
- Si l'évolution ultérieure paraît inhabituelle, il est nécessaire d'obtenir une nouvelle preuve histologique.
- Option : l'exploration du grêle par vidéocapsule, (après exclusion d'une sténose) a peu d'intérêt surtout si l'indication chirurgicale est posée.

5. Traitement des TNE du grêle

5.1. Stratégie pour les TNE localisées du grêle



Référence :

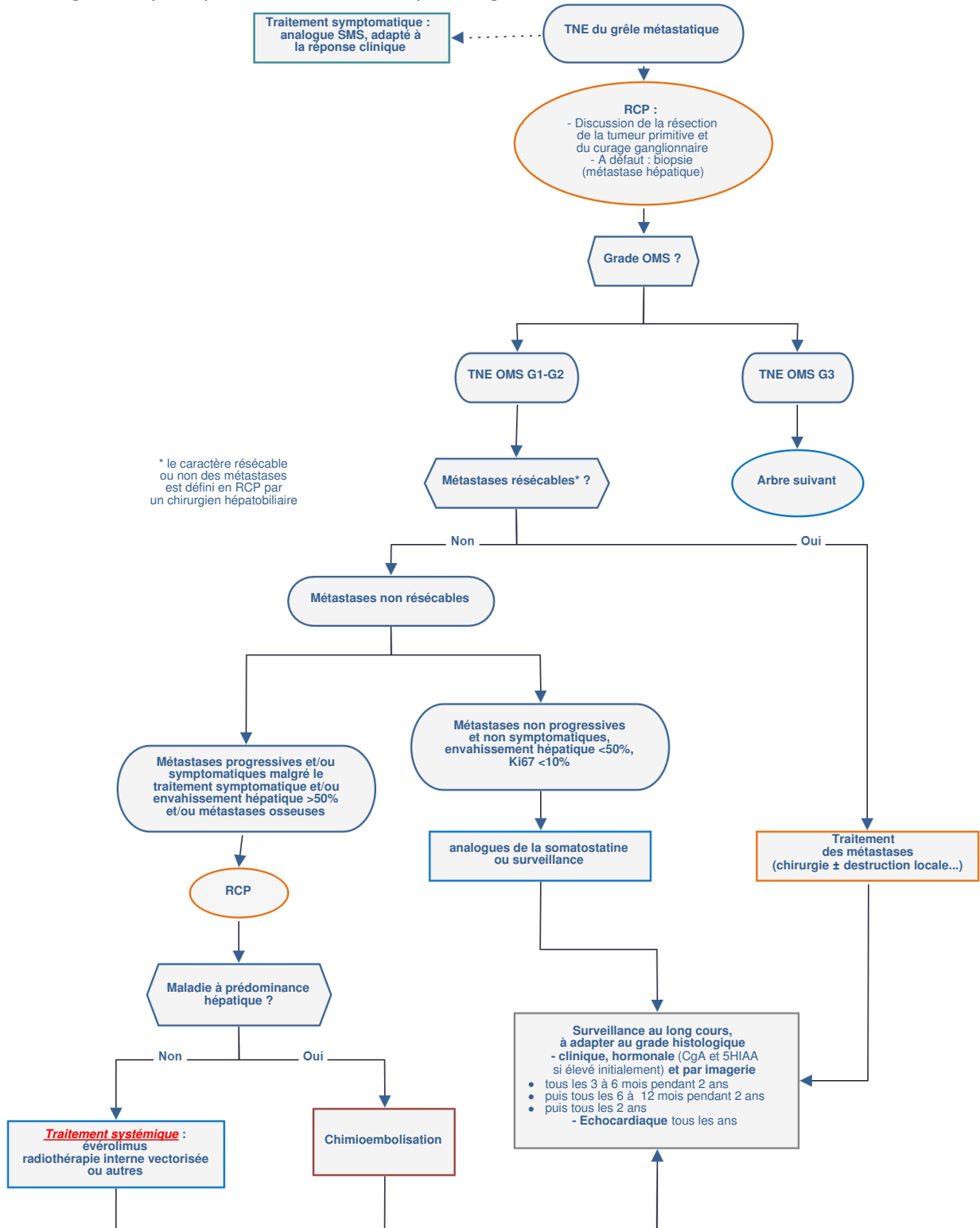
- Motz BM, Lorimer PD, Boselli D et al. Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB. J Gastrointest Surg. 2017, 17.

5.2. Stratégie pour les TNE métastatiques du grêle

5.2.1. Traitement symptomatique du syndrome carcinoïde

- La prise en charge du syndrome sécrétoire doit être une des premières étapes de la prise en charge d'un patient porteur d'une TNE lorsqu'elle est fonctionnelle (c'est-à-dire que la sécrétion est responsable de manifestations cliniques) car il peut parfois mettre en jeu rapidement le pronostic vital et a toujours un impact sur les symptômes et la qualité de vie.
- La réduction du volume tumoral ("debulking") peut permettre de contrôler le syndrome sécrétoire. La méthode est à discuter : chirurgie, radiologie interventionnelle, chimiothérapie à visée cytoréductrice, radiothérapie métabolique....

5.2.2. Stratégie thérapeutique des TNE métastatiques du grêle

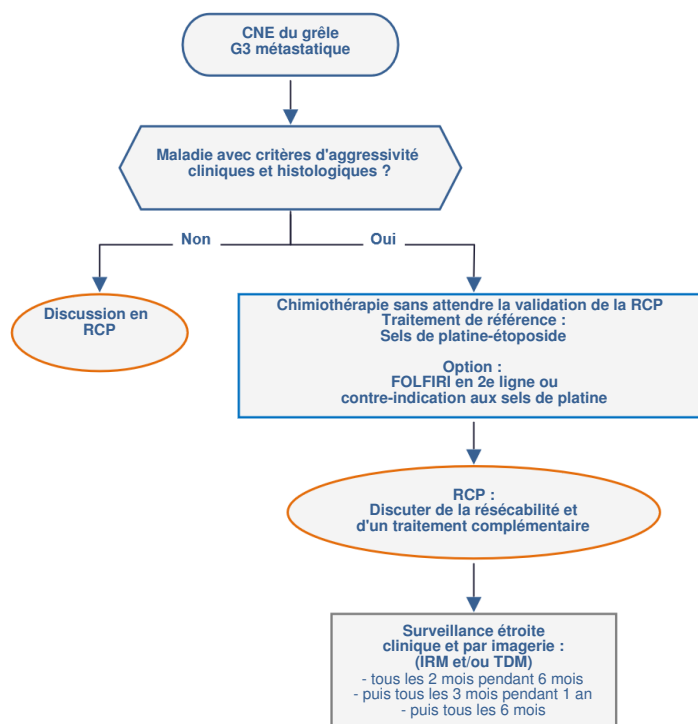


5.2.3. Traitement systémique

- Niveau de preuve élevé :
 - Evérolimus
 - Radiothérapie interne vectorisée
- Niveau de preuve moindre :
 - 5-Fluorouracile-streptozocine
 - interféron : 3 M UI / 3 fois par semaine.
L'interféron pégylé pourrait être plus efficace et mieux toléré que l'interféron.
 - dacarbazine ± 5-FU (LV5FU2-dacarbazine)
 - ou son analogue, le témozolomide ± 5-FU oral (TEMCAP)
 - bévacizumab + capécitabine
 - 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
 - FOLFIRI

- FOLFOX
- XELOX
- Transplantation hépatique (indications restreintes).

5.2.4. Suite



6. Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux

6.1. Thérapies ciblées

- **Everolimus PO** : 10 mg/jour en continu

Référence :

- Yao JC, Fazio N, Singh S *et al.*

Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group.

[Lancet. 2016 ; 387 \(10022\) : 968-77.](#)

6.2. Analogues de la somatostatine

- **Somatuline LP** : 120 mg/28 jours
- **Sandostatine LP** : 30 mg/28 jours

Références :

- Modlin IM, Pavel M, Kidd M *et al.*

Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.

[Aliment Pharmacol Ther. 2010 ;31:169-88.](#)

- Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G *et al.*

Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors.

[Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:232-8.](#)

6.3. Chimiothérapies

- **Streptozotocine + 5FU IV**
 - Streptozotocine : 1000 mg/m²/j de J1 à J5.
 - 5FU : 400 mg/m²/j de J1 à J5
- puis tous les 21 jours : streptozotocine 2000 mg + 5FU 400mg/m

Référence :

- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S *et al.*

Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.

[N Engl J Med. 1992 ;326:519-23.](#)

- **Dacarbazine + 5FU**
 - Acide folinique : 400 mg/m² à J1

- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2
- Dacabazine : 400 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J21

Référence :

- Bajetta E, Ferrari L, Procopio G *et al.*
Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours.
[Ann Oncol. 2002 ;13:614-21.](#)

- **Témozolomide/ capécitabine : TEMCAP**

- Témozolomide PO : 200 mg/m² x1 /j de J10 à J14 (Précautions à la première cure : commencer témozolomide à 150 mg/m² x1 /j de J10 à J14 pour évaluer la tolérance)
- Capécitabine PO : 750 mg x2/j de J1 à J14

Reprise à J29

Référence :

- Strosberg JR, Fine RL, Choi J. *et al*
First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas.
[Cancer. 2011 ;117:268-75.](#)

- **Cisplatine + étoposide IV**

- cisplatine : 100 mg/m²/j à J1
- étoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3

Reprise à J22

Références :

- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E *et al.*
Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma.
[Cancer. 2014 ;120:2814-23.](#)
- Mitry E, Baudin E, Ducreux M *et al.*
Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin.
[Br J Cancer. 1999 ;81:1351-5.](#)

- **Carboplatine + étoposide IV**

- carboplatine : AUC (4 ou 5) à J1
- étoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3

Reprise à J22

Référence :

- 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. 2013 ;24:152-60.](#)

- **FOLFOX IV**

- oxaliplatine : 85 mg/m² à J1
- acide folinique : 400 mg/m² à J1
- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J15

Référence :

- Hadoux J, Malka D, Planchard D *et al.*
Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma.
[Endocr Relat Cancer. 2015 ;22:289-98.](#)

- **Capécitabine-bévacizumab**

- Capécitabine per os 1000 mg/m²/12h de J1 à J14
- Bévacizumab 7,5 mg/m² en perfusion de 30 min dans 250 ml de G5% à J1

Reprise à J22

Référence :

- Mitry E, Walter T, Baudin E *et al.*
Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro- intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial.
[Eur J Cancer. 2014;50:3107-15.](#)

- **FOLFIRI IV**

- Irinotecan 180 mg/m² à J1
- Acide folinique : 400 mg/m² à J1
- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J15

Référence :

- Hentic O, Hammel P, Couvelard A *et al.*
FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3.
[Endocr Relat Cancer. 2012 ;19:751-7.](#)

- **XELOX**

- Capécitabine PO : 1000 mg/m² x2/j, 2 semaines sur 3 (J2 à J15)
- Oxaliplatine IV : 130 mg/m²

Reprise à J22

Référence :

- Bajetta E, Catena L, Procopio G *et al.*
Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours?
[Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59:637-42.](#)