

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

## Chapitre : 11

### Tumeurs endocrines digestives

Date de cette version :

**12/05/2011**

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org)

#### Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



# 11. Tumeurs endocrines digestives

Responsable du chapitre : Pr Guillaume CADIOT

Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, CHU REIMS Robert Debré, Avenue Général Koenig - 51092 Reims Cedex.

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre Tumeurs endocrines digestives dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

## 11.1. Introduction

- Le terme « tumeur endocrine », employé dans ce document, remplace les autres dénominations de ces tumeurs: carcinoïde, neuro-endocrine, APUDome...
- Les tumeurs endocrines peuvent se situer dans tout l'appareil digestif, incluant le tube digestif (de l'œsophage à l'anus), le pancréas et le foie
- 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 anatomopathologique de la tumeur doit être obtenue (biopsie, chirurgie) avant tout traitement médical. Si la quantité de matériel tumoral est insuffisante pour appliquer correctement les classifications histo-pronostiques, il peut être nécessaire de refaire un prélèvement
- Certaines tumeurs peuvent s'intégrer dans des maladies pour lesquelles il existe une prédisposition génétique : essentiellement néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1) à rechercher systématiquement en cas de tumeur duodéno-pancréatique, exceptionnellement maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de Recklinghausen et sclérose tubéreuse de Bourneville
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, indice mitotique) et le stade métastatique
- La rareté et l'hétérogénéité des tumeurs endocrines expliquent le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve global. Favoriser l'inclusion dans les essais thérapeutiques est ainsi une priorité, même dans les situations pour lesquelles il existe des recommandations

- Tous les dossiers de malades atteints de tumeurs endocrines doivent être discutés en RCP régionale dans le cadre du réseau national spécifique aux tumeurs endocrines, RENATEN, agréé par l'INCa. Informations concernant la liste des RCP et les modalités: [www.renaten.org](http://www.renaten.org)
- Il faut prendre en considération les risques induits par l'irradiation des scanographies répétées chez les malades atteints de tumeurs bénignes ou faiblement évolutives. Une technique d'imagerie sans irradiation est préférable si c'est possible
- Sauf indication contraire, les recommandations proposées sont des avis d'experts.

## **11.2. Explorations préthérapeutiques des tumeurs endocrines digestives**

Ceci s'applique aussi aux tumeurs dont le diagnostic a été fait à l'occasion d'un geste chirurgical ou d'une polypectomie, notamment les tumeurs appendiculaires et rectales.

### **11.2.1. Situations dans lesquelles les explorations sont inutiles**

- Tumeurs endocrines appendiculaires et rectales bien différenciées < 1 cm (T1a) si la résection a été totale (mode de révélation habituel).
- Tumeurs endocrines fundiques bien différenciées < 1 cm (T1) dans un contexte de gastrite atrophique fundique chronique : les explorations tumorales sont inutiles car il s'agit de tumeurs bénignes, même si elles sont nombreuses. En revanche, des explorations complémentaires sont nécessaires pour la maladie sous-jacente.

### **11.2.2. Examens morphologiques initiaux**

#### **Références**

- Scanographie (TDM) abdomino-pelvienne avec un temps artériel précoce (30 sec) puis portal car, les tumeurs étant très vascularisées, elles sont bien visibles au temps artériel précoce et risquent de ne plus l'être aux temps ultérieurs
- Echoendoscopie pour les tumeurs de siège gastrique, duodénal, pancréatique ou rectal, sauf si cela ne change pas la prise en charge (métastases hépatiques non résécables, tumeur invasive)
- Tumeur et carcinome endocrines bien différenciés : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®), TEP-FDG si Octréoscan® négatif et indice de prolifération (Ki 67) élevé (seuil non parfaitement défini : > 10 %)
- Carcinome endocrine peu différencié : TEP-FDG et faire une recherche de métastases cérébrales par IRM ou à défaut TDM

- Imagerie complémentaire sur les foyers de fixation à l'Octréoscan®
- En cas de métastases hépatiques : recherche systématique de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, d'autant plus que la résection chirurgicale des métastases semble possible : scanographie thoracique, scintigraphie osseuse standard si les tumeurs ne fixent pas l'Octréoscan® et IRM du rachis (ou IRM corps entier)
- En cas de métastases hépatiques paraissant résécables : IRM hépatique car l'IRM est plus sensible que les autres examens pour la détection des métastases hépatiques endocrines
- En cas de métastases hépatiques endocrines avec primitif inconnu : si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de tumeur endocrine appendiculaire sur le compte-rendu anatomopathologique ; échocendoscopie de la région duodéno-pancréatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille, coloscopie, entéroscanner; penser à un primitif non digestif (scanographie thoracique)
- En cas de syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) : gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinome) et examen attentif du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules ECL et EC-Lomes).

### **Options**

- En cas de tumeur du grêle : TEP-F-Dopa si Octréoscan® négatif (disponibilité limitée)
- En cas de tumeur iléale : coloscopie à la recherche d'un cancer du côlon (augmentation du risque). L'iléoscopie peut aussi permettre de voir et de biopsier une tumeur du grêle
- En cas de suspicion de tumeur endocrine du grêle : entéroscanner ou entéro-IRM, vidéo-capsule après exclusion d'une sténose (risque d'incarcération de la capsule)
- En cas de métastases hépatiques endocrines avec primitif inconnu : fibroscopie bronchique
- Scintigraphie 68-GA DOTATOC si disponible et Octréoscan® négatif.

### **11.2.3. Analyse anatomopathologique**

#### **Références**

- Permet d'affirmer le diagnostic de tumeur endocrine et détermine les facteurs histopronostiques
- Utiliser la classification OMS en cours (annexe 1) [1,40], le grade de l'ENETS qui prend en compte l'indice de prolifération (Ki-67 ou MiB1) et l'indice mitotique (annexe 2) [9] et la classification pTNM (en précisant laquelle est utilisée, annexes 3 et 4). Il existe 2 classifications TNM : celle proposée par l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), utilisée depuis 2006 (annexe 3) [9-10], et la classification proposée par l'UICC

publiée en 2009 (annexe 4) [17]. Cette dernière diffère de la première pour les localisations pancréatique et appendiculaire et pour les carcinomes endocrines peu différenciés qui sont classés à part avec les carcinomes non endocrines de même localisation. Nous avons fait le choix d'indiquer les 2 classifications dans un premier temps, ne sachant pas laquelle va être utilisée à terme.

## **Options**

Certains marqueurs immunohistochimiques pourraient orienter vers le site de la tumeur primitive, notamment TTF1 et CK7 pour les carcinomes endocrines bien différenciés pulmonaires.

### **11.2.4. Examens biologiques et autres explorations complémentaires**

#### **Références**

- Chromogranine A sérique, après au moins 7 jours d'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Attention au risque de décompensation d'un syndrome de Zollinger-Ellison à l'arrêt des IPP (à faire dans milieu spécialisé si SZE probable). Les autres causes d'élévation de la chromogranine A sont très fréquentes : insuffisance rénale et toutes les situations d'hypergastrinémie (inhibiteur de la pompe à protons, gastrite atrophique fundique liée à une maladie de Biermer ou à une infection à *Helicobacter pylori*)
- Si tumeur endocrine duodéno-pancréatique fonctionnelle : dosage du peptide selon la symptomatologie fonctionnelle ; les tests dynamiques adaptés sont nécessaires si le diagnostic du syndrome fonctionnel n'a pas été fait (test à la sécrétine si suspicion de SZE – attention au risque de décompensation du SZE lors de l'arrêt des antisécrétoires, à faire en milieu spécialisé, épreuve de jeûne si suspicion d'insulinome)
- Si tumeur de l'intestin grêle et du côlon droit : 5HIAA urinaires de 24 h x 1 à 3 jours sous régime approprié. Le dosage des 5HIAA urinaire est inutile dans les autres situations, sauf syndrome carcinoïde. Le dosage de la sérotonine ne doit plus être fait (faux positifs)
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou élévation des taux urinaires de 5HIAA
- Tumeurs endocrines fundiques: gastrinémie, rechercher gastrite atrophique fundique et maladie de Biermer (biopsies multiples de la muqueuse fundique à distance avec immunomarquage anti-chromogranine A pour documenter une hyperplasie des cellules endocrines et dépister une dysplasie épithéliale qui est prédictive du risque d'adénocarcinome, et biopsies antrales à la recherche d'une gastrite liée à *Helicobacter pylori*) ; en leur absence, rechercher SZE et NEM 1

- Conserver la même méthode de dosage des peptides, des hormones et de la chromogranine A pendant toute la durée du suivi.

### 11.2.5. Recherche d'une prédisposition génétique

#### Références

- Situations où la recherche de NEM1 est inutile : tumeur endocrine oesophagienne, appendiculaire, iléale et jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé)
- Situations où la recherche de NEM1 est indispensable : tumeur endocrine duodénale ou pancréatique (ainsi que thymique et bronchique)
- Comment rechercher une NEM1. Les explorations à la recherche d'une NEM 1 sont plus ou moins poussées selon l'âge et le contexte (les recommandations de prise en charge des malades atteints ou suspects de NEM1 sont accessibles sur le site Internet du Groupe d'étude des tumeurs endocrine (GTE) : [www.reseau-gte.org](http://www.reseau-gte.org)) :
  - Interrogatoire personnel et recueil des antécédents familiaux
  - Calcémie ionisée basale et PTH basale (recherche systématique d'une hyperparathyroïdie)
  - Dans les situations à risque élevé de NEM 1 : âge < 50 ans, SZE, tumeurs duodéno-pancréatiques multiples, histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie ou toute autre atteinte pouvant être liée à la NEM 1 chez le patient ou un apparenté :
    - Faire faire en plus, avec l'aide d'un endocrinologue, une recherche d'adénome hypophysaire, de tumeur surrénalienne, de tumeur endocrine bronchique ou thymique, d'autres tumeurs non endocrines
    - Recherche de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé (cf recommandations du GTE).
  - Etre attentif à tout foyer extra-digestif à l'Octréoscan®: loge thymique, hypophyse.
- Les autres syndromes de prédisposition sont exceptionnellement diagnostiqués par le biais d'une tumeur endocrine digestive.

#### Options

En cas de tumeur endocrine de la région duodéno-pancréatique apparemment sporadique: recherche systématique de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé et bilan exhaustif systématique de NEM 1 (cf situations à risque élevé de NEM 1).

### 11.3. Précautions dans la chirurgie des tumeurs endocrines digestives

- Recherche de co-morbidités
- Le contrôle optimal de l'hypersécrétion hormonale et de ses conséquences biologiques (tumeur et sécrétions associées – hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie si elle est importante) doit être obtenu avant la chirurgie. L'anesthésiste doit être prévenu d'éventuels traitements indispensables pendant les périodes per et post-opératoires (inhibiteur de la pompe à protons par voie iv en cas de SZE, analogues de la somatostatine en cas de syndrome carcinoïde, de VIPome ou de glucagonome, contrôle de la glycémie en cas d'insulinome...)
- Pour les tumeurs duodéno-pancréatiques, les indications chirurgicales dépendent de l'existence ou non d'une NEM 1
- En cas de métastases hépatiques d'un carcinome endocrine bien différencié, toujours envisager la résection de la totalité de la masse tumorale primitive et secondaire, en s'aidant éventuellement d'autres techniques de destruction tumorale (radiofréquence ...) [2,3].

#### **11.4. Traitement des tumeurs et carcinomes endocrines digestifs bien différenciés (majoritairement grade 1 ou 2)**

De rares carcinomes endocrines bien différenciés sont de grade 3. Il faut s'assurer par une relecture anatomo-pathologique spécialisée (réseau TENPATH) qu'il ne s'agit pas de carcinomes peu différenciés.

##### **11.4.1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales**

Le traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales est prioritaire ; il doit être débuté dès la phase des explorations [28].

##### **Références**

- SZE : inhibiteur de la pompe à protons à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et sécrétoire (débit acide basal résiduel < 10 mmol H<sup>+</sup>/h)
- Insulinome : apports suffisants de sucre, diazoxide, analogues de la somatostatine en cas d'échec sous surveillance initiale (risque d'hypoglycémie) [30]
- Syndrome carcinoïde, diarrhée par VIPome, glucagonome symptomatique : analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) à doses adaptées aux symptômes.

##### **Options**

- Syndrome carcinoïde : interféron alfa ; les formes pégylées n'ont pas l'AMM, mais sont probablement plus efficaces et mieux tolérées que les formes standard [31]

- Traitement antitumoral en cas d'échec du traitement symptomatique, notamment chirurgie ou Chimioembolisation
- Evérolimus en cas d'insulinome métastatique et d'hypoglycémies persistantes malgré les autres traitements (*avis d'experts*) [33].

## **11.4.2. Traitement antitumoral en l'absence de métastases hépatiques**

### **11.4.2.1. Tumeurs duodéno-pancréatiques (bien différenciées)**

#### **Références**

Les indications opératoires dépendent de l'existence ou non d'une NEM1, à rechercher impérativement avant tout geste chirurgical (cf 11.2.5). La chirurgie des malades atteints de NEM1 doit être faite dans des centres experts.

- En l'absence de NEM 1 : indication de chirurgie, même en cas d'extension régionale, sauf risque opératoire trop élevé. Les tumeurs < 2 cm (T1) situées dans la tête du pancréas et non énucléables, peuvent être surveillées à condition : 1- que la preuve de la nature endocrine bien différenciée ait été apportée à partir d'un faisceau d'arguments (biopsie sous échoendoscopie, Octréoscan® positif, prise de contraste importante au temps artériel précoce en TDM ou IRM), 2- qu'elles ne soient pas symptomatiques. Le suivi est effectué soit par l'échoendoscopie, soit par l'IRM si elle est parfaitement visible avec cet examen, soit à défaut par TDM (tenir compte du risque d'irradiation à long terme). Le rythme n'est pas défini
- En cas de NEM 1 : indications de chirurgie limitées à des situations particulières : tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente ou présence d'adénopathies, tumeur fonctionnelle de type insulinome, glucagonome et VIPome. Le type de geste chirurgical doit être défini en RCP Renaten avec un chirurgien ayant une expertise dans la NEM1
- Explorations peropératoires systématiques : exploration de toute la cavité abdominale (tumeurs de site inhabituel), échographie hépatique et pancréatique, transillumination duodénale endoscopique et duodénotomie systématique à la recherche de gastrinomes duodénaux si SZE.
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

### **11.4.2.2. Tumeurs du grêle (bien différenciées)**

#### **Références**

- Chirurgie même si mésentérite rétractile et carcinose péritonéale (sauf si risque de grêle court ou en cas d'altération de l'état général), avec exploration de toute la cavité abdominale et de l'ensemble du grêle (multiplicité des tumeurs dans le grêle (20 %), tumeurs exocrines

associées (côlon)). La place de l'entéroscopie per-opératoire, dont l'objectif est d'améliorer la détection de la totalité des tumeurs, n'est pas encore définie

- Discuter une reprise chirurgicale si la première intervention chirurgicale n'a pas été faite dans de bonnes conditions, notamment dans un contexte d'urgence, pour faire un curage ganglionnaire complet, après des explorations pré-thérapeutiques à la recherche de métastases ou d'autres tumeurs du grêle laissées en place
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

#### **11.4.2.3. Tumeurs du rectum (bien différenciées)**

##### **Références**

- $\leq 2$  cm (T1) et bien différenciées et limitées à la muqueuse/sous-muqueuse et sans adénopathies périrectales (échoendoscopie) et moins de 2 mitoses par 10 grands champs : résection endoscopique (mucosectomie si possible avec capuchon, suivie de la pose de clips ou d'un tatouage pour retrouver la cicatrice si besoin) ou exérèse chirurgicale par voie trans-anale. Pas d'exploration complémentaire pour les tumeurs endocrines bénignes du rectum  $< 1$  cm (T1a) résectionnées en totalité
- Autres situations : chirurgie carcinologique type adénocarcinome
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

#### **11.4.2.4. Tumeurs appendiculaires (bien différenciées)**

##### **Références**

- $\leq 1$  cm : pas de traitement complémentaire après appendicectomie ni d'explorations complémentaires si résection R0 (tumeurs bénignes)
- $> 2$  cm : colectomie droite après recherche de métastases
- Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage) si base appendiculaire envahie, métastases ganglionnaires, extension dans le méso-appendice  $> 3$  mm (T3), emboles veineux ou lymphatiques
- Colectomie droite si adénocarcinoïde
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

##### **Options**

La validité des seuils n'a pas été faite correctement ; les seuils de 2 cm pour l'appendicectomie et 3 cm pour la colectomie complémentaire ont aussi été proposés.

L'âge et l'état général sont des critères décisionnels importants.

#### 11.4.2.5. Tumeurs gastriques (bien différenciées)

##### Références

- Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 :
  - $\leq 1$  cm : ce sont des tumeurs bénignes, même si elles sont très nombreuses. Pas d'explorations complémentaires à visée tumorale. Surveillance endoscopique
  - $> 1$  cm sans atteinte de la musculature (échoendoscopie) ni métastases ganglionnaires : résection endoscopique par mucoséctomie
  - $> 1$  cm et atteinte de la musculature (échoendoscopie) ou métastases ganglionnaires, en cas de gastrite atrophique fundique : discussion de résection chirurgicale de la tumeur ou des tumeurs ayant ces caractéristiques et résection endoscopique des autres tumeurs ou antrectomie en fonction du terrain, de la localisation des tumeurs et de leur nombre. Très exceptionnellement gastrectomie totale (essentiellement en cas de SZE/NEM 1).
- En dehors du cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 : chirurgie carcinologique type adénocarcinome
- L'intérêt des analogues de la somatostatine à visée antitumorale n'est pas validé. Ils ne doivent pas être utilisés
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

#### 11.4.2.6. Tumeurs coliques (bien différenciées)

##### Références

- Chirurgie carcinologique type adénocarcinome
- Pas d'indication à un traitement adjuvant.

#### 11.4.3. Traitement des carcinomes endocrines métastatiques bien différenciés (métastases hépatiques)

- Résection des métastases et de la tumeur primitive : il est recommandé de réséquer les métastases hépatiques synchrones ou métachrones macroscopiques des carcinomes bien différenciés si celles-ci et la tumeur primitive sont résécables en totalité, de croissance « lente », donc après un temps d'évaluation de la croissance tumorale, avec un indice de prolifération  $\leq 10$  %, et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables (*Niveau de la recommandation : Grade C*). Les examens d'imagerie pré et per-opératoires, la vision chirurgicale et la palpation per-opératoire ne détectent pas un pourcentage élevé de métastases de petite taille [38] ce qui explique les taux très élevés de récurrence

- Indications du traitement antitumoral : métastases évolutives selon les critères OMS ou RECIST (imagerie à 3 mois, puis tous les 6 mois par scanographie ou IRM) ou restant symptomatiques malgré le traitement symptomatique. Il faut également discuter un traitement antitumoral d'emblée en cas de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses), d'envahissement hépatique > 30-50 %, de symptômes liés à la masse tumorale ou en cas de retentissement sur l'état général. Le type de traitement dépend entre autre de la localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique vs autre) et de la vitesse de croissance des métastases
- Evaluation de l'effet antitumoral : la surveillance des traitements antitumoraux médicaux est clinique, biologique et morphologique ; elle est effectuée tous les 3 à 4 cycles pour les carcinomes bien différenciés. Le traitement est arrêté en cas de progression ou de toxicité. En cas de stabilité prolongée, des pauses sont possibles, avec éventuellement reprise du même traitement si progression.

#### **11.4.3.1. Métastases hépatiques bien différenciées macroscopiquement résécables ou destructibles en totalité**

##### **Références**

- Résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases, éventuellement complétée par d'autres techniques de destruction tumorale (radiofréquence) [3]. La chirurgie peut être faite en deux temps [2]
- Une masse tumorale paraissant inextirpable peut devenir résécable après un traitement par chimiothérapie. L'indication chirurgicale doit être rediscutée en cas de réponse tumorale à la chimiothérapie
- Pas de traitement adjuvant à visée antitumorale (son intérêt n'a pu être démontré).

##### **Options**

- Carcinome bien différencié de la région duodéno-pancréatique : CT si chirurgie de la tumeur primitive impossible (mêmes indications et mêmes traitements que dans 11.4.3.2.1)
- Destruction par voie percutanée des métastases hépatiques (radiofréquence)
- Chimioembolisation [5,6].

##### **Essais cliniques**

- Ocréoscan® thérapeutique adjuvant après résection R0 des métastases hépatiques et de la tumeur primitive (Investigateur principal : Rachida Lebtahi).

#### **11.4.3.2. Métastases hépatiques bien différenciées non résécables**

### 11.4.3.2.1. Carcinomes endocrines duodéno-pancréatiques bien différenciés :

- **Traitement de la tumeur primitive :**

Indications sélectionnées de chirurgie en fonction des possibilités de prévenir d'éventuelles complications locales (hypertension portale) et des possibilités ultérieures de transplantation, si l'espérance de vie est estimée « bonne ». Le traitement chirurgical est généralement proposé après quelques mois de surveillance ou de traitement systémique pour vérifier l'absence de progression rapide des métastases.

- **Traitement des métastases hépatiques :**

#### Références

- Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique peu important (< 30-50 %), absence de métastases osseuses : surveillance (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique important (> 30-50 %) et/ou métastases osseuses :
  - **Première ligne :** CT. Le schéma de référence est l'association adriamycine-streptozotocine [4] (*niveau de la recommandation : grade B*). Cependant, compte-tenu de sa toxicité, certains experts recommandent en première intention d'autres chimiothérapies :
    - dacarbazine [14] associée ou non au 5FU (LV5FU2-dacarbazine) [15] (*avis d'experts*)
    - ou son analogue, le témozolomide [27,35] associé ou non au 5FU oral (*avis d'experts*)
    - ou oxaliplatine (FOLFOX) (*avis d'experts*).
  - **En seconde ligne :**
    - sunitinib (37,5 mg/j) [36] (*niveau de la recommandation : grade A*)
    - ou évérolimus (10 mg/j) [37] (absence d'AMM) (*niveau de la recommandation : grade A*)
    - ou chimioembolisation dans centre spécialisé [5,6] (*niveau de la recommandation : grade B*). L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation (*avis d'experts*). Morbidité et mortalité significatives : respecter les contre-indications (cf résumé des schémas thérapeutiques).

#### Options

- Analogues de la somatostatine : leurs exceptionnelles indications à visée antitumorale sont réservées aux tumeurs à Ki67 peu élevé (< 2 % ?), très lentement évolutives, en attente des

résultats de l'étude en cours avec le lanréotide autogel [7,8]. L'étude PROMID (octréotide retard) n'a pas été faite chez des malades ayant une tumeur endocrine de la région duodéno-pancréatique, mais les études ouvertes suggèrent qu'il existe une efficacité (stabilisation) pour ce type de tumeur avec les 2 analogues de la somatostatine (*avis d'experts*) [8].

- Interféron alpha [11,12] (niveau de la recommandation : grade C). L'interféron pégylé pourrait être plus efficace et mieux toléré que l'interféron standard [31]. L'efficacité est probablement moindre que dans les carcinomes endocrines du grêle (*avis d'experts*).
- Pas d'indication à l'association analogue de la somatostatine-interféron à visée antitumorale [13] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- FOLFIRI (*grade C*). En première ligne, il a donné peu de réponses objectives (5 %), mais un taux élevé de stabilisation (75 %) [29]
- GEMOX (*avis d'experts*) [39]
- XELOX (*avis d'experts*)
- 5-FU et streptozotocine[4,20] (*avis d'experts*)
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale (*avis d'experts*)
- Embolisation artérielle hépatique [16] (*niveau de la recommandation : Grade C*). Mêmes contre-indications que la chimioembolisation
- Radiothérapie métabolique avec les analogues radioactifs de la somatostatine si fixation grade 3 ou 4 à l'Octréoscan® (Yttrium 90 ou Lutetium 199 non disponibles en France, en ATU pour l'indium) (*niveau de la recommandation : Grade C*)
- Transplantation hépatique si métastases hépatiques diffuses non ou très lentement évolutives, à Ki67 faible (seuil non déterminé formellement < 5-10 %), non résécables, en l'absence de métastases extra-hépatiques, si sujet jeune, sans hépatomégalie et chez qui la tumeur primitive a été réséquée ou est résécable [18,19] (*niveau de la recommandation : Grade C*).

### **Essais cliniques**

- Métastases hépatiques bien différenciées, évolutives ou non, d'une tumeur endocrine digestive ou pancréatique : Lanréotide Autogel 120 mg vs placebo (Ipsen) (Investigateur principal : P Ruzniewski)
- Non encore ouvert (2010) : Protocole PHRC 2007 : Octréotate–lutétium 177 versus déticène : phase III dans les tumeurs endocrines métastatiques évolutives (investigateur principal : E Baudin).

#### **11.4.3.2.2. Autres carcinomes endocrines bien différenciés métastatiques du tube digestif**

## (notamment du grêle)

- **Traitement de la tumeur primitive :**

Réséction de la tumeur primitive intestinale et de son extension ganglionnaire pour éviter des complications ultérieures, sauf contre-indication liée à l'état général.

- **Traitement des métastases hépatiques :**

### Références

- Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique < 30-50 % : surveillance (*niveau de la recommandation : Grade C*)
- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique > 30-50 % et/ou métastases osseuses :
  - embolisation ou chimioembolisation dans centre spécialisé [5,6] (*niveau de la recommandation : grade B*). L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation. Morbidité et mortalité significatives : respecter les contre-indications (cf résumé des schémas thérapeutiques)
  - si contre-indication à la chimioembolisation : CT ou interféron [11,12], notamment en cas de syndrome sécrétoire persistant sous analogues de la somatostatine. Il n'y a pas de chimiothérapie ayant fait la preuve formelle de son efficacité.
    - Dans une étude, l'interféron a apporté un avantage non significatif en terme de survie sans progression vs 5FU-streptozotocine (14,1 mois vs 5,5 mois) sachant que l'étude était sous dimensionnée [11] (*grade B*)
    - Interféron : 3 M UI/ 3 fois par semaine (*grade C*). L'interféron pégylé pourrait être plus efficace et mieux toléré que l'interféron [31]
    - Certains experts recommandent la dacarbazine [14,21] associée ou non au 5FU (LV5FU2-dacarbazine) [15] ou son analogue, le témozolomide [27,34] associé ou non au 5FU oral, ou bien l'oxaliplatine associé au 5FU (*avis d'experts*).
  - analogue de la somatostatine à visée antitumorale (stabilisation) en cas d'envahissement hépatique faible (< 10 %) et indice de prolifération faible (< 2 %) [7,8] (*niveau de la recommandation : grade B*). L'essai PROMID a été fait avec l'octréotide retard. Il ne permet pas de conclure à une efficacité antitumorale dans les autres circonstances ; essai contrôlé de phase III en cours avec la somatuline autogel.

### Options

- Evérolimus (10 mg/j) en association à l’octréotide retard en attente de la publication des résultats de l’étude de phase III et d’une AMM (augmentation à la limite de la significativité de la survie sans progression dans une étude qui comportait 50 % de tumeurs du grêle et 50 % de tumeurs d’autre origine [32] (*avis d’experts*))
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale (*avis d’experts*)
- Embolisation artérielle hépatique (ou ischémie répétée par occluteur) [16] (*Niveau de la recommandation : Grade C*). Mêmes contre-indications que la chimioembolisation
- Chimioembolisation même en cas de métastases extra-hépatiques (*accord d’experts*)
- GEMOX (*avis d’experts*) [39]
- FOLFOX (*avis d’experts*)
- XELOX (*avis d’experts*)
- Radiothérapie métabolique avec un analogue radioactif de la somatostatine si fixation à l’Octréoscan® grade 3-4 (Yttrium 90 ou Lutetium 199 non disponibles en France, en ATU pour l’indium) (*Niveau de la recommandation : Grade C*) ou au MIBG si fixation franche [22] (*Niveau de la recommandation : Grade C*)
- Transplantation hépatique si métastases hépatiques diffuses non évolutives, à Ki67 faible (seuil non déterminé formellement < 5-10 %), non résécables, en l’absence de métastases extra-hépatiques, si sujet jeune, sans hépatomégalie et chez qui la tumeur primitive a été réséquée ou est résécable [18,19] (*Niveau de la recommandation : Grade C*)

### **Essais cliniques**

- Métastases hépatiques bien différenciées évolutives ou non d’une tumeur endocrine digestive ou pancréatique : Lanréotide Autogel 120 mg vs placebo (Ipsen) (Investigateur principal : P Ruzniewski)
- Non encore ouvert (2010) : Protocole PHRC 2007 : Octréotate–lutétium 177 versus déticène : phase III dans les tumeurs endocrines métastatiques évolutives (investigateur principal : E Baudin).

## **11.5. Traitement des carcinomes endocrines peu différenciés (*grade 3*)**

### **11.5.1. Sans métastases hépatiques**

#### **Références**

- Chirurgie si paraît curative (rarement le cas)

- Si chirurgie ne permet pas la résection complète ou est contre-indiquée ou est considérée à risque (prendre en compte le risque très élevé de récurrence précoce) : chimiothérapie d'emblée par CDDP-étoposide, éventuellement associée à une radiothérapie (notamment œsophage, rectum).

### Options

- CT adjuvante par CDDP-étoposide (4 cycles)
- Radiothérapie cérébrale prophylactique si réponse complète.

### Essais cliniques

- Registre des malades atteints d'un carcinome endocrine peu différencié traité chirurgicalement puis par CT adjuvante (GTE – PRODIGE).

### 11.5.2. Avec métastases hépatiques

#### Références

- CT (CDDP-étoposide) immédiate, urgente [23,24] (*niveau de la recommandation : Grade B*) avec évaluation de l'effet tous les 2-3 cycles
- Pas de résection chirurgicale des métastases.

### Options

- Si contre-indication au cisplatine : carboplatine-étoposide (*avis d'experts*)
- Irinotecan-CDDP [25] (*niveau de la recommandation : Grade C*)
- FOLFIRI en seconde ligne ou contre-indication à CDDP-étoposide (*avis d'experts*)
- Capécitabine-oxaliplatine (XELOX) (*avis d'experts*).

### Essais cliniques

- Cohorte des carcinomes endocrines peu différenciés (GTE-Prodige).

### 11.6. Traitement des métastases osseuses

- Radiothérapie et chirurgie à discuter
- Traitement symptomatique.

### 11.7. Surveillance post-thérapeutique

#### 11.7.1. Situations ne nécessitant pas de suivi

Le suivi est inutile dans les situations sans risque de métastase ou de récurrence locale :

- Tumeurs rectales bien différenciées < 2 cm et n'atteignant pas la musculature et réséquées en totalité et sans métastase ganglionnaire et avec moins de 2 mitoses par 10 grands champs
- Tumeurs appendiculaires < 1 cm ou 1 à 2 cm et base non envahie et absence de métastases ganglionnaires dans le méso-appendice et absence d'embolies veineuses ou lymphatiques et absence d'invasion du méso de plus de 3 mm et nature non adéno-carcinoïde.

## **11.7.2. En l'absence de métastases hépatiques**

### **11.7.2.1. Tumeurs et carcinomes endocrines bien différenciés**

- Un des objectifs du suivi est de proposer un traitement à visée curative, essentiellement la chirurgie, en cas de récurrence ganglionnaire ou métastatique hépatique ou autre. Le risque de récurrence locale est très faible, sauf pour les tumeurs endocrines fundiques survenant dans un contexte de gastrite atrophique fundique ou SZE/NEM 1. Il s'agit d'ailleurs plutôt de l'apparition de nouvelles tumeurs
- Les métastases pouvant survenir très tardivement, le malade doit être informé de la nécessité d'une surveillance prolongée en fonction des facteurs pronostiques
- Le suivi proposé ci-dessous, notamment les intervalles, doivent être modulés selon les facteurs pronostiques
- Après chirurgie R0, refaire dans les 3-6 mois une imagerie conventionnelle et l'Octréoscan® si positif initialement, puis une imagerie tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12-24 mois. L'intérêt d'un Octréoscan® régulier n'est pas prouvé, mais est recommandé par l'ENETS tous les 1-2 ans [26]
- Type d'imagerie : dans les situations à faible risque de récurrence, l'échographie est une alternative peu coûteuse. Dans les autres situations, la scanographie et l'IRM doivent être privilégiées, avec une préférence pour l'IRM car les scanographies répétées augmentent les risques de cancers radio-induits
- Le suivi clinique (même rythme que l'imagerie) comporte un examen clinique avec interrogatoire et l'évaluation du contrôle de l'efficacité du traitement symptomatique éventuel
- Aucun marqueur biologique n'est validé dans le suivi. Il est cependant recommandé un dosage de la chromogranine A et des marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinique. Si syndrome héréditaire, surveillance spécifique adaptée.

### **11.7.2.2. Carcinome endocrine peu différencié**

- Surveillance clinique rapprochée : 1-2 mois

- Imagerie (IRM ou TDM) tous les 2 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois
- L'intérêt du suivi par TEP-FDG n'est pas validé ; l'indication de l'examen est posée au cas par cas.

### **11.7.3. Métastases hépatiques**

#### **11.7.3.1. Tumeurs et carcinomes endocrines bien différenciés**

- Après résection, refaire à 3 mois scanographie ou IRM et Octréoscan® (si l'examen était initialement contributif), puis IRM ou TDM tous les 3-6 mois
- Imagerie tous les 3 mois initialement puis 3-6 mois pendant 2 ans puis 6-12 mois si stable. L'appréciation de l'évolution tumorale se fait par rapport à l'examen précédent, mais aussi par rapport aux examens plus anciens pour ne pas ignorer une évolution lente, mais significative sur plusieurs mois ou années
- Type d'imagerie : IRM ou TDM (le choix entre scanographie et IRM dépend de leur capacité à bien visualiser les métastases chez le malade en question). TDM thoracique ou IRM corps entier tous les 12 mois ou si progression. L'utilité de l'Octréoscan® ou du PET-scan systématique n'est pas démontrée, mais cela est recommandé par l'ENETS tous les 1-2 ans [26]
- Suivi clinique et marqueurs biologiques initialement anormaux au même rythme que l'imagerie
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde tous les 12 mois en cas de syndrome carcinoïde ou d'augmentation des 5HIAA
- Les complications tardives des traitements doivent être dépistées, notamment l'insuffisance rénale en cas de traitement par streptozotocine ou de radiothérapie métabolique et l'insuffisance cardiaque après certains traitements (adriamycine...).

#### **11.7.3.2. Carcinome endocrine peu différencié**

- Imagerie (TDM thoraco-abdomino-pelvien) initialement tous les 2 mois puis selon évolutivité. L'intérêt du suivi par TEP-FDG n'est pas démontré.

### **11.8. Traitement des récurrences des tumeurs endocrines digestives**

#### **Références**

- Traitement symptomatique : prioritaire

- Mêmes traitements antitumoraux que les traitements indiqués ci-dessus en cas de métastases évolutives, après vérification de l'absence de contre-indications (toxicité cardiaque cumulée de l'adriamycine, toxicité rénale très fréquente induite par la streptozotocine ...)
- En cas de récurrence des métastases (ganglionnaires, hépatiques), réévaluer les possibilités de résection chirurgicale
- Radiothérapie : os, décompression ...

### 11.9. Résumé des schémas thérapeutiques

#### **5 FU-streptozotocine [4,20] =**

5 FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5 % + streptozotocine 500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5 % (en Y du 5 FU) de J1 à J5 tous les 42 j

Attention au risque rénal lié à la streptozotocine.

#### **Interféron alpha-2b, Peg Interféron alpha-2b =**

IntronA® 3 à 5 millions d'unités SC trois fois par semaine [12]

PegIntron® 50-100 µg SC une fois par semaine [31].

#### **Adriamycine-streptozotocine [4] =**

Adriamycine 50 mg/m<sup>2</sup>/j en iv stricte lente à J1 et J22 + streptozotocine 500 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5 % tous les 42 jours de J1 à J5

Attention au risque rénal lié à la streptozotocine.

#### **Dacarbazine [14,21] =**

Dacarbazine 250 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 30 min dans 100 ml de G 5 % de J1 à J5 tous les 28 J [14]

ou Dacarbazine 650 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 min dans 500 ml sérum physiologique à J1 tous les 28 j [21].

#### **Témozolomide [27] =**

200 mg/m<sup>2</sup> per os pendant 5 jours toutes les 4 semaines

#### **Témozolomide-capécitabine [35] =**

Capécitabine (Xéroda®) 750 mg/m<sup>2</sup> per os matin et soir (soit 1500 mg/m<sup>2</sup>/j) de J1 à J14

Témozolomide (Témodal®) 200 mg/m<sup>2</sup> per os le soir au coucher de J10 à J14

Tous les 28 jours

Si seconde ligne ou plus, diminuer les doses en raison de la possible toxicité hématologique puis réajuster selon tolérance.

**LV5FU2 simplifié =**

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 % rincer

Puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %

Puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable

Tous les 14 jours.

**LV5FU2-dacarbazine =**

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %

Dacarbazine 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml G 5 % rincer

Puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 % à J1 et J2

5 FU 1200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable à j1 (QSP 230 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable

Tous les 21 jours.

**FOLFIRI = irinotécan (Campto®) + LV5FU2 simplifié =**

Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 simplifié

Tous les 14 jours.

**FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX 6 modifié) = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié =**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine au J1 du LV5FU2 simplifié

Toutes les 2 semaines.

**XELOX =**

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine

Capécitabine (Xéroda®) 2000 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15)

Toutes les 3 semaines.

**GEMOX =**

A J1 gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> en 1h40 dans 250 ml NaCL 0,9 %

A J2 oxaliplatine 100 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minutes IV avant et après l'oxaliplatine

Tous les 14 jours.

### **CDDP-étoposide [23,24] =**

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5 % de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 21 jours [23] ou

Etoposide 120 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5 % de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 h dans 250 ml sérum physiologique à J2 tous les 28 jours [24] (très hématotoxique)

Facteurs de croissance de type GCSF nécessaires.

### **Irinotécan-CDDP [25] =**

Irinotécan 60 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5 % à J1, J8 et J15 + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 1 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1

Tous les 28 jours.

### **Chimioembolisation [5,6] =**

Contre-indications absolues : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère ; relatives : anastomose bilio-digestive (dont après duodéno-pancréatectomie céphalique), prothèse biliaire, destruction antérieure de métastases hépatiques par radiofréquence

Toutes les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation (minimum 2 cures)

Choix du produit de chimiothérapie :

- adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>)
- streptozotocine (1500 mg/m<sup>2</sup>)
- adriamycine (50 mg) + cisplatine (150 mg)
- 5-FU (350 mg) + STZ (1000-2000 mg)

Nécessité d'une anesthésie générale en cas d'utilisation de la STZ (douleurs intenses)

Risque d'insuffisance hépatique : n'emboliser qu'un lobe à la fois (si envahissement hépatique > 60 %)

Hydratation suffisante

En cas de syndrome carcinoïde, prévenir la crise carcinoïdienne par octréotide avant le geste et jusqu'à 48 h.

## 11.10. Annexe 1 - Classification OMS des tumeurs endocrines digestives

### Classification OMS des tumeurs endocrines digestives.

#### 1. Classification OMS 2000/2004 (modifié d'après la référence [1])

Cette classification vient d'être remplacée par la classification OMS 2010 (voir ci-dessous) mais elle pourra être encore utilisée en association pour aider à la compréhension.

*Groupe 1* : Tumeur endocrine bien différenciée :

- **bénigne** :
  - non fonctionnelle (sauf insulinome)
  - et confinée à la muqueuse - sous muqueuse (sauf appendice : muqueuse/sous-muqueuse/muscleuse)
  - et sans angioinvasion (absence d'embolie)
  - et  $\leq 1$  cm ( $\leq 2$  cm pour le pancréas, le côlon-rectum ou l'appendice)
  - et Ki-67 (ou MIB1)  $\leq 2$  %
  - et mitoses  $\leq 2$  pour 10 champs (x 40).
- **de pronostic incertain** : si un des critères ci-dessus (au moins) manque et en l'absence des critères formels de malignité définis ci-dessous pour le carcinome bien différencié.

*Groupe 2* : Carcinome endocrine bien différencié :

- tumeur infiltrante (muscleuse ou plus ; pour l'appendice : méso-appendice ou plus ; pour le pancréas : infiltration péripancréatique)
- ou avec des métastases (ganglions ou hépatiques ou autres).

*Groupe 3* : Carcinome endocrine peu différencié - carcinome à petites cellules, tumeur de haut grade de malignité :

- Critères morphologiques et Ki-67 (ou MiB1)  $> 15$  %.

#### 2. Classification OMS 2010 [40]

La dernière classification OMS, publiée en 2010, est très différente de la classification 2000/2004 exposée ci-dessus. Elle utilise les grades G1 à G3 proposés initialement par l'ENETS en 2006 (voir Annexe 2). Elle fait ressortir 3 classes principales : a/ les tumeurs neuroendocrines G1 et b/ les tumeurs neuroendocrines G2, qui sont par définition bien différenciées et c/ les carcinomes neuroendocrines G3 à grandes ou à petites cellules qui sont par définition peu différenciés. Elle introduit les carcinomes mixtes endocrines-exocrines (appelés adénoneuroendocrines) et les lésions préneoplasiques.

- Tumeurs neuroendocrines G1

- Tumeurs neuroendocrines G2
- Carcinomes neuroendocrines G3 (dde type à grandes ou à petites cellules)
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasique et préneoplasique.

### 11.11. Annexe 2 - Grade tumoral selon l'ENETS

Grade tumoral selon l'ENETS (adapté d'après [9])

Grade	Indice mitotique (pour 10 CFG*)	Indice de prolifération Ki67 (% $\alpha$ )
G1	< 2	$\leq$ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

\*10 CFG (champs à fort grandissement) = 2 mm<sup>2</sup>. 40 champs sont évalués dans les zones de plus haute densité mitotique ; la valeur est ramenée à une valeur moyenne pour 10 champs représentant 2 mm<sup>2</sup>

$\alpha$  anticorps MiB1 ; % sur 2000 cellules tumorales dans les zones de plus haute densité de cellules marquées.

### 11.12. Annexe 3 - Classification TNM des tumeurs endocrines digestives selon l'ENETS

Classification TNM des tumeurs endocrines digestives selon l'ENETS (modifié d'après les références [9] et [10])

T : 5 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, intestin grêle (duodénum, ampoule, jéjunum, iléon), pancréas, appendice, côlon/rectum). Ces catégories sont résumées dans le tableau ci-dessous:

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis**	T<0,5 mm	NA	NA	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T $\leq$ 1	T limitée au pancréas et T $\leq$ 2 cm	T envahit sous-muqueuse ou musculuse et	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)

	muqueuse et T ≤ 1 cm	cm		T ≤ 1 cm	
T2	T envahit musculéuse ou sous-séreuse ou T > 1 cm	T envahit musculéuse ou T > 1 cm	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T envahit sous-muqueuse, musculéuse et/ou mésoappendice sur ≤ 3 mm et T ≤ 2 cm	T envahit musculéuse ou T > 2 cm
T3	T envahit séreuse	T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule, jéjunum proximal) - T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum distal)	T envahit duodénum ou voie biliaire ou T > 4 cm	T envahit mésoappendice sur > 3 mm et/ou T > 2 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit vaisseaux (axe coeliaque, artère mésentérique supérieure), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

\* incluant les localisations du grêle proximal (intestin antérieur: duodénum, ampoule, jéjunum proximal selon ref [9]) et du grêle distal (intestin moyen: iléon, jéjunum distal selon la ref [10]), regroupées car elles diffèrent seulement pour la définition du T3.

\*\*seulement dans l'estomac où des tumeurs endocrines in situ (Tis) sont décrites.

N & M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive

#### **N - Ganglions lymphatiques régionaux**

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

#### **M – Métastases à distance**

MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance

M1 présence de métastases à distance

### Stades

Stade 0*	Tis	N0 M0
Stade I	T1**	N0 M0
Stade IIa	T2	N0 M0
Stade IIb	T3	N0 M0
Stade IIIa	T4	N0 M0
Stade IIIb	Tout T	N1 M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

\* dans l'estomac seulement

\*\*dans le côlon, Ia et Ib correspondent respectivement aux tumeurs T1a et T1b, voir tableau ci-dessus.

## 11.13. Annexe 4 - Classification TNM des tumeurs endocrines digestives selon l'UICC

Classification TNM des tumeurs endocrines digestives selon l'UICC [17].

Le grade tumoral applicable est celui de l'ENETS (annexe 2).

La classification TNM UICC diffère de la classification TNM de l'ENETS pour les tumeurs pancréatiques et pour les carcinomes endocrines peu différenciés qui sont classés comme les carcinomes non endocrines de même localisation. Il existe aussi des différences pour la classification des tumeurs appendiculaires.

T : 5 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, intestin grêle (duodénum, ampoule, jéjunum, iléon), pancréas, appendice, côlon/rectum). Ces catégories sont résumées dans le tableau ci-dessous :

	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis	T<0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T≤2 cm (T1a : ≤1 cm, T1b : >1-2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit	T envahit	T limitée au	T envahit le	T envahit musculature ou

	muscleuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	muscleuse ou T>1 cm	pancréas et T >2 cm	caecum ou T >2-4 cm	T>2 cm
T3	T envahit séreuse	- T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule) - T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum)	T dépassant le pancréas mais n'envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique supérieure	T envahit l'iléon ou T >4 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

N & M : sont constants, quel que soit le site de la tumeur primitive

#### **N - Ganglions lymphatiques régionaux**

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

#### **M – Métastases à distance**

MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance

M1 présence de métastases à distance

#### **Stades (toutes tumeurs sauf appendice et pancréas)**

Stade 0*	Tis	N0 M0
Stade I	T1**	N0 M0
Stade IIa	T2	N0 M0
Stade IIb	T3	N0 M0
Stade IIIa	T4	N0 M0
Stade IIIb	Tout T	N1 M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

\* dans l'estomac seulement

\*\*dans le côlon, Ia et Ib correspondent respectivement aux tumeurs T1a et T1b, voir tableau ci-dessus.

#### Stades (appendice)

Stade I	T1	N0 M0
Stade II	T2, T3	N0 M0
Stade III	T4	N0 M0
	Tout T	N1 M0
Stade IV	Tout T	Tout N M1

#### Stades (tumeurs pancréatiques)

Stade 0	Tis	N0 M0
Stade Ia	T1	N0 M0
Stade Ib	T2	N0 M0
Stade IIa	T3	N0 M0
Stade IIb	T1, T2, T3	N1 M0
Stade III	T4	Tout N M0
Stade IV	tout T	Tout N M1

### 11.14. Remerciements aux relecteurs

REMERCIEMENTS AUX RELECTEURS : Pr Laurent Bedenne (CHU Dijon), Dr Hedia Brix-Benmansour (Hôpital Robert Debré, Reims), Pr Jean-Alain Chayvialle (Hôpital Edouard Herriot, Lyon), Pr Michel Ducreux (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Dr Dominique Elias (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Pr Bernard Goichot (CHU Strasbourg), Dr Bruno Landi (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris), Pr Come Lepage (CHU Dijon), Dr Didier Pillon (CH Bourg en Bresse), Pr Alain Sauvanet (Hôpital Beaujon, Clichy la Garenne).

### Références bibliographiques

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. World Health Organization. International histological classification of tumours. Genève: Springer 2000.
2. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Lévy P, Vilgrain V, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. Ann Surg. 2008 Apr;247(4):659-65

3. Elias D, Goéré D, Leroux G, Dromain C, Leboulleux S, de Baere T, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Oct;35(10):1092-7
4. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
5. O'Toole D, Ruzsniowski P. Chemoembolization and other ablative therapies for liver metastases of gastrointestinal endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:585-94
6. Roche A, Girish BV, de Baere T, Ducreux M, Elias D, Laplanche A, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1751-56
7. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15;31(2):169-88
8. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al; PROMID Study Group. 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*. 2009 Oct 1;27(28):4656-63
9. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al and all other Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006 Oct;449(4):395-401
10. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007 Oct;451(4):757-62
11. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, et al; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Digestive Tumors Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec;16(4):1351-61
12. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1993;72:3099-105.
13. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2689-96.
14. Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987;102:1009-17
15. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002;13:614-21.
16. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Löfberg AM, Lörelus LE, Öberg KE. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83:2293-301.
17. UICC. TNM Classification of malignant tumours. Seventh edition. L Sobin, M Gospodarowicz, C Wittekind, eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2009:310 p.
18. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-64.
19. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* 1998;66:1307-12.

20. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;85:593-6.
21. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *Am J Gastroenterol* 1995;90:627-31
22. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996 ;14 :1829-38.
23. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351-5.
24. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
25. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
26. Arnold R, Chen YJ, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, et al; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227–233.
27. Ekeblad et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.
28. Cadiot G, Mignon M. Tumeurs endocrines du pancréas. Traitements symptomatiques. In : *Traité de pancréatologie clinique*. P Lévy, P Ruszniewski, A Sauvanet eds. Médecine-Sciences. Flammarion, Paris 2005: pp 317-321.
29. Cadiot G, Bonnetain F, Landi B, Bouché O, Mitry E, Bedenne L, Ruszniewski P, Ricard F, Vitry F, Jouve J. LV5FU2 simplifié-irinotécan (FOLFIRI) en première ligne de traitement des carcinomes endocrines duodéno-pancréatiques bien différenciés évolutifs, métastatiques ou localement évolués. Résultats préliminaires de l'essai FFCD 0302 sous l'égide du GTE. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31 (hors-série II):A108
30. Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:904-11.
31. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:8-13.
32. Pavel M, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hoersch D, Anthony L, A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2). *Ann Oncology* 2010;21 (Supplement 8): viii4.
33. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360:195-7.
34. Kulke MH, Hornick JL, Fraenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, et al. O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:338-45.
35. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011 Jan 15;117(2):268-75
36. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-13
37. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10;364(6):514-23.
38. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, Baudin E. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are

many more than you think...Ann Surg 2010;251:307-10

39. Cassier PA, Walter T, Eymard B, Ardisson P, Perol M, Paillet C, Chayvialle JA, Scoazec JY, Hervieu V, Bohas CL. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer* 2009;115:3392-9.
40. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: WHO classification of tumours of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, eds. International Agency for Research on Cancer 2010:13-14.