



# Revue bibliographique

## Les tumeurs neuroendocrines intestinales en 2019

### *Small-intestinal neuroendocrine tumors in 2019*

Thomas Walter<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Edouard Herriot, Institut du Cancer des Hospices Civils de Lyon, Service d'Oncologie Médicale, Pavillon E, Service d'oncologie médicale, 69437 Lyon Cedex 03, France

<sup>2</sup> Unité INSERM UMR 1052 CNRS UMR 5286, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), Equipe 4, Faculté de Médecine RTH Laennec, 69372 Lyon Cedex 08



Correspondance : T. Walter  
thomas.walter@chu-lyon.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019  
doi : 10.1684/hpg.2019.1858

### **Épidémiologie : les tumeurs neuroendocrines intestinales métastatiques ont le meilleur pronostic**

Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, *et al.*  
Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol* 2018 ; 45 (4) : 249-58.

Cette nouvelle étude épidémiologique sur les données américaines du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) a porté sur 85 133 patients et confirme l'augmentation en incidence des néoplasmes neuroendocrines (NNE) entre 1995 et 2014 [1]. Cette augmentation porte essentiellement sur les formes localisées des TNE de grade 1 et 2, et sur les formes métastatiques des NNE de grade 3. La proportion de NNE métastatiques et de grade 3 augmente avec l'âge des patients au diagnostic. L'intestin grêle représente 12 % de l'ensemble des NNE, soit la 3<sup>e</sup> localisation la plus fréquente après le poumon et le rectum. Le primitif intestinal est l'une des localisations, avec l'appendice et le rectum, présentant la meilleure survie globale tous stades confondus.

Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TA, Thiis-Evensen E.

Survival in neuroendocrine neoplasms; A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018 ; 142 (6) : 1139-47.

Cette deuxième étude épidémiologique sur les néoplasmes neuroendocrines (NNE), provient du registre norvégien (pays de 5,2 millions d'habitants) et a porté sur 17 128 NNE enregistrées entre 1993 et 2015 [2]. La force de ce registre est de couvrir près de 100 % de leur pays alors que le programme SEER couvre environ 28 % de la population nord-américaine. Les NNE intestinales représentaient dans cette étude 19,4 % des primitifs. Ces 1 222 NNE intestinales étaient diagnostiquées à un stade localisé (16 %), régional (38 %) et surtout métastatique (46 %). Les taux de survie globale à 5 et 10 ans des NNE intestinales, étaient respectivement de 77 % et 59 % pour les stades localisés, 85 % et 72 % en cas d'invasissement ganglionnaire régional, et 63 % et 39 % pour les stades métastatiques. Au stade métastatique, les tumeurs neuroendocrines (bien différenciées) intestinales avaient de loin la meilleure survie globale en comparaison aux autres localisations primitives. En analyse multivariée, le sexe féminin, l'âge jeune, la période de prise en charge 2008-2015, le stade localisé, le grade tumoral bas et la localisation du primitif (intestin grêle et appendice) étaient les facteurs associés à une meilleure survie.

### **Curage ganglionnaire des tumeurs neuroendocrines intestinales non métastatiques : 8 ganglions minimum !**

Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, *et al.*  
Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg* 2019 ; 154 (2) : 134-140.

Zaidi *et al.* ont analysé dans une étude rétrospective multicentrique (huit centres nord-américains), tous les patients ayant eu une chirurgie à visée curative pour une tumeur neuroendocrine intestinale (TNE-I) non métastatique, hors primitif duodénal [3]. La survie sans récurrence

(SSR) médiane des 199 patients inclus (77 % avec envahissement ganglionnaire ; médiane de ganglions envahis de 3) n'était pas atteinte (médiane de suivi de 39 mois). La présence d'au moins 4 ganglions envahis (N+) était significativement associée à une SSR diminuée à 3 ans (82 % vs. 92 % si < 4 N+,  $p = 0,01$ ). Il n'y avait pas de différence significative de SSR à 3 ans selon la qualité du curage ganglionnaire chez les patients ayant eu un curage insuffisant (exérèse comportant moins de 8 ganglions) ( $p = 0,87$ ). En revanche, les patients ayant eu un curage ganglionnaire plus extensif ( $\geq 8$  ganglions) avaient des survies différentes en fonction du nombre de ganglions atteints (SSR à 3 ans respectivement de 93 %, 90 % et 80 % si 0, 1-3,  $\geq 4$  N+,  $p = 0,047$ ). L'analyse d'au moins 8 ganglions apparaît donc comme un critère de qualité pour que le statut ganglionnaire puisse avoir un impact pronostique. Le TNCD (*Thésaurus National de Cancérologie Digestive*) a actualisé dans ce sens ses recommandations sur la qualité de la chirurgie des TNE-I : « le curage ganglionnaire doit emporter au minimum 8 ganglions pour identifier les tumeurs N+ ».

### Chirurgie prophylactique des tumeurs neuroendocrines intestinales métastatiques asymptomatiques : un intérêt non démontré à ce jour

Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, *et al.*  
Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival. *JAMA Oncology* 2018 ; 4 (2) : 183-9.

Au stade métastatique, la chirurgie de la tumeur primitive demeure controversée pour un patient totalement asymptomatique, mais reste une option du TNCD afin d'éviter les complications locales ultérieures (occlusion, ischémie mésentérique, hémorragie), sauf contre-indications liées aux comorbidités ou au risque de grêle court. Certaines études dont celle de Landry *et al.* a également montré un bénéfice de cette résection sur la survie [4]. Dans cette large étude suédoise monocentrique, 363 patients avec une TNE-I métastatique, sans symptomatologie digestive, ont été inclus sur 30 ans (1985 et 2015). Il n'y avait pas de différence de survie après score de propension (7,9 vs. 7,6 ans de médiane, HR à 0,98) entre les patients opérés de manière prophylactique dans les 6 mois du diagnostic ( $n = 161$ ) ou non ( $n = 202$ ) [5]. Le nombre médian de jours d'hospitalisation secondaire à une complication loco-régionale était similaire entre les deux groupes (7 vs. 11,5 jours,  $p = 0,81$ ). Comme le concluent les auteurs, seule une étude randomisée permettrait de répondre à cette question, mais cette étude sera difficile à mener à bout !

### Syndrome carcinoïde per-opératoire : quelle définition et quelle prévention ?

Fouche M, Bouffard Y, Legoff MC, *et al.*  
Intraoperative carcinoid syndrome during small-bowel neuroendocrine tumour surgery. *Endocr Connect.* 2018 Oct 1.

En cas de chirurgie des TNE-I, il est recommandé de prévenir le risque de crise carcinoïde aiguë. Cette étude décrit le syndrome carcinoïde peropératoire chez 81 patients opérés de leur tumeur primitive [6]. Alors qu'une perfusion continue d'octréotide était réalisée préventivement (12-48 h avant la chirurgie à 40  $\mu\text{g/h}$  ou 80  $\mu\text{g/h}$  selon la présence préopératoire ou non d'un syndrome carcinoïde), 139 syndromes carcinoïdes peropératoires sont survenus chez 45 patients (le plus souvent sur le mode hypertensif et lors de la manipulation de la tumeur). Aucun facteur préopératoire n'était significativement associé à la survenue d'un syndrome carcinoïde peropératoire. Aucune crise carcinoïde aiguë n'est survenue. Des études prospectives sont clairement nécessaires pour mieux définir le type de prévention nécessaire (dose et durée des analogues de la somatostatine) pour les TNE-I sécrétantes.

### Télotristat : un nouveau traitement de la diarrhée liée au syndrome carcinoïde

Pavel M, Gross DJ, Benavent M, *et al.*  
Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocrine-Related Cancer* 2018 ; 25 (3) : 309-22.

TELECAST est la deuxième étude de phase III qui rapporte l'intérêt du télotristat pour le traitement de la diarrhée associée au syndrome carcinoïde [7].

Les patients de cette étude devaient présenter moins de selles (< 4/jour) pour être inclus que dans l'étude TELESTAR ( $\geq 4$  selles/jour sous analogues de la somatostatine) [8]. Les patients étaient randomisés avec le même schéma dans les deux études (1:1:1 entre les trois bras : placebo, télotristat à 250 mg ou 500 administré per os, 3 fois par jour, pendant 12 semaines). Deux tiers des patients avaient un taux élevé de 5HIAA urinaire à l'initiation du traitement.

Cette nouvelle étude confirme que le télotristat ne pose pas de problème de tolérance et permet une diminution du taux urinaire de 5HIAA et du nombre de selles (diminution d'environ une/jour) significativement plus importante que le placebo, bien que sans effet contre les flushs. Le télotristat n'a toutefois pas encore de remboursement en France, et nous sommes en attente

d'études démontrant son intérêt sur la prévention du cœur carcinoïde.

### Diarrhée des tumeurs neuroendocrines traitées par analogue de la somatostatine : pensez à l'insuffisance pancréatique exocrine !

Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, *et al.*  
Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 12 (7) : 723-31.

Cette étude prospective montre de manière très pragmatique qu'il faut penser à dépister et traiter une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) chez les patients traités par analogue de la somatostatine [9]. Un quart (12) des 50 patients inclus, avec une tumeur neuroendocrine faisant débiter un analogue de la somatostatine, ont développé une IPE, définie par une baisse du dosage de l'élastase fécale. Cette IPE survient de manière précoce (délai médian de 2,9 mois après le début des analogues).

D'une manière plus générale, chez les patients avec une TNE-I ayant un syndrome carcinoïde et une diarrhée non contrôlée, il ne faut pas oublier de chercher et/ou traiter d'emblée les autres causes de diarrhée qui peuvent être multiples dans ce contexte (IPE sous analogues, « grêle court » ou pullulation microbienne post-résection intestinale, malabsorption des selles biliaires post-cholécystectomie, diarrhée toxique d'un autre traitement anti-tumoral, tumeur colique...) avant d'incriminer un syndrome carcinoïde insuffisamment contrôlé.

### Qualité de vie sous évérolimus et <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

Strosberg J, Wolin E, Chasen B, *et al.*  
Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With (<sup>177</sup>)Lu-DOTATATE in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (25) : 2578-84.

Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, *et al.* Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 18 (10) : 1411-22.

L'étude princeps NETTER-1 a démontré que le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE (en association à une simple dose d'octréotide) améliore, en comparaison à une double dose d'octréotide (60 mg toutes les 4 semaines), le taux de

réponse objective (18 % vs. 1 %), la survie sans progression (HR = 0,21) et la survie globale (HR = 0,40 sur des données non matures) [10]. Ce nouveau papier rapporte en complément une amélioration de la qualité de vie (QoL) de manière globale, et plus spécifiquement sur les domaines d'activité physique, de diarrhée, d'image corporelle, de crainte liée à la maladie, et des douleurs (sans différence significative sur la fatigue ou les flushs explorés dans le sous-score endocrine) [11].

Avec les analogues de la somatostatine et le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, l'évérolimus est le troisième traitement systémique approuvé dans les TNE-I grâce à l'étude RADIANT-4, même si son effet est probablement moins net dans les TNE moins agressives comme certaines TNE iléales en comparaison aux TNE habituellement plus proliférantes comme peuvent l'être les TNE pancréatiques, rectales ou pulmonaires [12, 13]. Dans cette étude, Pavel *et al.* ne rapportent pas de détérioration de la QoL sous évérolimus par rapport au placebo (mais pas d'amélioration non plus) [14]. On peut ainsi penser que son efficacité est contrebalancée par les effets secondaires de la molécule (fatigue, diarrhée, mucite, lésions cutanées...). Il pourrait aussi s'agir d'un problème de fiabilité de la mesure de la QoL chez des patients ayant une maladie « chronique » et pour beaucoup sans plainte à l'initiation d'un nouveau traitement anti-tumoral [13]. Les prochaines études prospectives doivent inclure de nouveaux outils plus simples pour mesurer cette QoL, plus tournés sur les patients eux-mêmes et en prenant en compte les spécificités de ces tumeurs.

## Conclusion

Les TNE-I métastatiques sont de meilleur pronostic que les autres localisations. Les critères de qualité du curage ganglionnaire associé à la résection de la/des tumeur(s) primitive(s) sont mieux définis. Au stade métastatique, la majorité des TNE-I est associée à un syndrome carcinoïde dont le traitement par analogue de la somatostatine reste prioritaire. Un nouveau traitement de la diarrhée réfractaire du syndrome carcinoïde, le télotristat, devrait bientôt être disponible en France. Il ne faut pas oublier en amont de traiter les autres causes de diarrhée qui peuvent être variées et fréquentes dans cette situation. Les résultats positifs de phase III récentes (RADIANT-4 et NETTER-1), y compris sur la qualité de vie pour la radiothérapie interne vectorisée, ont permis d'enrichir l'arsenal des traitements dans les TNE-I avancées avec l'évérolimus et le <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, en plus de l'embolisation des métastases hépatiques et des analogues de la somatostatine.

 Liens d'intérêt :

L'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : participations aux essais cliniques TELESTAR et TELECAST (Ipsen) en qualité de co-investigateur. Interventions ponctuelles pour Ipsen et AAA.

**Références**

- 1 • Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol* 2018 ; 45(4) : 249-58.
- 2 • Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TA, Thiis-Evensen E. Survival in neuroendocrine neoplasms; A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018 ; 142(6) : 1139-47.
- 3 • Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, et al. Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surg* 2019 ; 154(2) : 134-40.
- 4 • Landry CS, Lin HY, Phan A, et al. Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 2013 ; 37(7) : 1695-700.
- 5 • Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a Prophylactic Surgical Approach to Stage IV Small Intestinal Neuroendocrine Tumors With Survival. *JAMA Oncol* 2018 ; 4(2) : 183-9.
- 6 • Fouche M, Bouffard Y, Legoff MC, et al. Intraoperative carcinoid syndrome during small-bowel neuroendocrine tumour surgery. *Endocr Connect*. 2018 Oct 1.
- 7 • Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocrine-related cancer* 2018 ; 25(3) : 309-22.
- 8 • Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(1) : 14-23.
- 9 • Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 12(7) : 723-31.
- 10 • Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2017 ; 376(2) : 125-35.
- 11 • Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With (177)Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36(25) : 2578-84.
- 12 • 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. *Lancet* 2016 ; 387(10022) : 968-77.
- 13 • Walter T. Maintaining quality of life for patients with neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 1299-300.
- 14 • Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018 ; 18(10) : 1411-22.