Mise au point

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Small-intestine neuroendocrine tumors: Diagnosis and therapeutic management

Louis de Mestier[1,2,3]
Olivia Hentic[1]
Philippe Ruszniewski[1,2,3]

[1] Hôpital Beaujon, Service de gastroentérologie-pancréatologie, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy
[2] Université de Paris, France
[3] Centre de Recherche sur l'Inflammation, Unité INSERM U1149

Correspondance : L. de Mestier
louis.demestier@aphp.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1857

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (TNEG) sont des tumeurs rares mais dont l'incidence et la prévalence sont en augmentation. Elles comptent parmi les TNE digestives les plus fréquentes et sont souvent diagnostiquées à un stade avancé. L'analyse anatomopathologique est indispensable à l'établissement du diagnostic et à leur évaluation histopronostique. Les principaux marqueurs biochimiques des TNEG sont la chromogranine A plasmatique et l'acide 5-hydroxyindolacétique urinaire. Le bilan d'extension repose sur l'imagerie morphologique (scanographie, IRM), l'imagerie des récepteurs de la somatostatine et la tomographie par émission de positons à la ^{18}fluoro-dihydroxyphénylalanine. Les TNEG sont associées à un syndrome carcinoïde dans 20-30 % des cas, dont la principale complication est la valvulopathie et dont le traitement repose sur les analogues de la somatostatine. Le traitement des TNEG localisées repose sur la résection chirurgicale associée à un curage mésentérique, dont les modalités ont été précisées par plusieurs études récentes. En présence de métastases, le traitement chirurgical est le seul traitement potentiellement curatif, mais est rarement possible. Il est associé à un taux élevé de récidive. Les traitements médicaux incluent les analogues de la somatostatine, l'embolisation intra-artérielle hépatique, la radiothérapie interne vectorisée, l'évérolimus et la chimiothérapie. La stratégie thérapeutique repose sur le grade histopronostique, la pente évolutive et le volume tumoral dont la présence de métastases extra-hépatiques. Elle doit prendre en compte le risque de toxicité cumulée à long terme car la survie est généralement prolongée.

• ***Mots clés :*** tumeurs neuroendocrines, carcinoïdes, intestin grêle

Abstract

Small-intestine neuroendocrine tumors (siNET) are rare neoplasms with increasing incidence and prevalence. SiNET are among the most frequent NET arising from the digestive system and are frequently metastatic at initial diagnosis. Pathological analysis is fundamental for diagnosis and histoprognostic evaluation. The main biochemical markers are plasma chromogranin A and urine 5-hydroxyindolacetic acid. The initial work-up relies on morphological imaging (CT-scan and MRI), nuclear imaging of somatostatin receptors and ^{18}fluoro-dihydroxyphenylalanine positron-emitting tomography. A carcinoid syndrome occurs in 20-30% of siNET. Its main complication is carcinoid heart disease and its treatment consists in somatostatin analogs. The treatment of localized siNET relies on surgical resection with mesenteric lymphadenectomy, whose modalities have been recently better defined. In case of metastases, surgical treatment is the only with a potential of cure, but is rarely feasible and is associated to a high recurrence rate. Medical antitumor treatments include somatostatin analogs, transarterial liver embolization,

Pour citer cet article : de Mestier L, Hentic O, Ruszniewski P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 1080-1094. doi : 10.1684/hpg.2019.1857

peptide-receptor radionuclide therapy, everolimus and chemotherapy. The therapeutic strategy has to take into account the histoprognosis grade, the evolutive slope and tumor burden including extra-hepatic metastases. It must also consider the risk of cumulative long-term toxicity because survival is often prolonged.

• ***Key words:*** *neuroendocrine tumor, carcinoid, small intestine*

Abréviations

5HIAA	acide 5-hydroxy-indolacétique
CgA	chromogranine A
FDOPA	fluoro-dihydroxy-phénylalanine
EIAH	embolisation intra-artérielle hépatique
FDG	fluoro-déoxyglucose
G	grade
IRM	imagerie par résonnance magnétique
RIV	radiothérapie interne vectorisée
SRS	scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
SST	somatostatine
TDM	scanographie
TEP	tomographie par émission de positrons
TNE	tumeur neuroendocrine
TNEG	tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle

Introduction

Les néoplasies neuroendocrines du tube digestif, auparavant appelées « carcinoïdes », sont un groupe hétérogène de tumeurs ayant des caractéristiques anatomopathologiques et pronostiques communes. Les néoplasies neuroendocrines sont séparées en deux grands groupes selon leur différenciation morphologique : les tumeurs neuroendocrines (TNE) (qui sont par définition bien différenciées) et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés [1, 2]. Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (TNEG) proviennent de l'intestin moyen (« *midgut* ») et sont quasiment toujours bien différenciées (les carcinomes étant rarissimes [3]).

Les TNEG sont développées aux dépens des cellules entérochromaffines ou entérochromaffines-like (ECL) du système endocrinien diffus localisé dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle. Elles sont caractérisées par leur capacité à produire des peptides hormonaux, dont l'expression clinique peut aboutir à un syndrome carcinoïde. La plupart des TNEG est diagnostiquée à un stade métastatique. Le développement récent des techniques d'imagerie, notamment nucléaire, a constitué en un apport majeur dans la caractérisation et le bilan d'extension de ces tumeurs. Alors que la chirurgie a toujours représenté un pilier central de la prise en charge des TNEG, l'arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi de traitements systémiques ayant démontré leur efficacité anti-tumorale mais dont les séquences ne sont pas définies. Cette mini-revue a pour but de présenter les aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des TNEG, à la lumière des dernières recommandations françaises et européennes [4-6].

Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Les TNE du tube digestif sont des tumeurs rares représentant moins de 1 % de toutes les tumeurs digestives. Dans le registre épidémiologique américain, les TNEG étaient les TNE digestives les plus fréquentes avec les TNE du rectum, avec une incidence d'environ 1,2/100 000/an chacune. En comparaison, les TNE de l'appendice, de l'estomac et du côlon ont une incidence d'environ 0,4/100 000/an chacune [7]. L'incidence annuelle des TNEG a connu une augmentation constante lors des 40 dernières années, passant d'environ 0,2/100 000/an en 1975 à environ 1,2/100 000 en 2012. Cette augmentation est multifactorielle, avec une augmentation du nombre d'examens de dépistage/diagnostic, la meilleure sensibilité des imageries morphologiques et isotopiques, la meilleure connaissance des TNE et leur rapport plus systématique dans les registres. Du fait de cette augmentation d'incidence et de l'évolution généralement lente des TNE digestives, leur prévalence est estimée à 0,048 % (et environ 0,01 % pour les TNEG), ce qui en fait les deuxièmes tumeurs digestives les plus fréquentes après les cancers colorectaux [7].

> ***« Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines digestives avec une incidence d'environ 1,2/100 000/an »***

Le sex-ratio des TNEG est proche de 1. Il n'existe pas de facteur de risque spécifique, bien que le tabagisme et l'antécédent familial de cancer colorectal ou mammaire augmenteraient le risque de TNEG [8]. La recherche d'une prédisposition génétique est inutile pour les TNEG. Néanmoins, devant des TNE multiples de l'intestin grêle (ce qui est le cas chez 20-30 % des patients), l'interrogatoire doit être mené sur d'éventuels antécédents familiaux de TNE du grêle. En effet, de rares cas familiaux ont été décrits, bien qu'à ce jour aucun gène n'ait été identifié.

Diagnostic anatomo-pathologique et classifications

La différenciation morphologique neuroendocrine des cellules tumorales est incontournable pour le diagnostic et le pronostic des TNEG. Les TNE (bien différenciées par définition) sont composées de cellules tumorales monomorphes, de taille moyenne, à cytoplasme abondant et à limites nettes. Le noyau est le plus souvent ovoïde, à chromatine « poivre et sel », comportant un ou plusieurs petits nucléoles bien visibles, et le stroma est le plus souvent hypervasculaire. En immunohistochimie, la positivité du marquage à la chromogranine A (CgA) et la synaptophysine permettent de confirmer le diagnostic [1, 2]. Tous les prélèvements peuvent être relus dans le cadre du réseau expert TENPATH. Le diagnostic anatomo-pathologique repose sur la morphologie cellulaire et l'immunomarquage des marqueurs neuroendocrines

Le grade histologique est indispensable à la caractérisation pronostique et la décision thérapeutique des TNEG et est déterminé principalement par le Ki67 *(tableau 1)* [2]. Le Ki67 est un indice de prolifération et correspond au pourcentage de cellules tumorales marquées par l'anticorps MIB-1 sur 500 à 2 000 cellules dans les zones de plus haute densité de marquage. L'index mitotique est désormais optionnel et correspond au nombre de mitoses constatées sur 10 champs à fort grossissement, en zone de plus haute densité mitotique. La classification OMS 2010 des TNE digestives comportait quatre catégories [2]. Elle a été actualisée en 2019 [9]. Sa principale modification est la reconnaissance de la catégorie des TNE G3, qui étaient auparavant classées en carcinomes neuroendocrines G3 mais sont en fait bien différenciées, ont un Ki67 généralement compris entre 20 % et 50 % et sont habituellement traitées comme les TNE bien différenciées G2 [4]. Néanmoins, les TNEG sont très rarement G3.

> ***« Le grade histologique est indispensable à la caractérisation pronostique et la décision thérapeutique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle »***

Les TNEG doivent être classées selon leur stade *Tumor-Nodes-Metastases* (TNM), d'après la 8e édition de la classification (2017) de l'UICC *(Union for International Cancer Control, tableau 2)* [4]. Cette classification présente un intérêt pronostique majeur et permet une homogénéisation de la caractérisation et de la prise en charge.

Manifestations cliniques des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Liées aux localisations tumorales

Le diagnostic des TNEG est généralement fortuit car la plupart d'entre elles sont de petite taille et initialement asymptomatiques. Le retard diagnostique est en moyenne de cinq ans pour les TNEG [10]. Les symptômes liés aux tumeurs primitives sont souvent aspécifiques comme des troubles du transit, des douleurs abdominales (41 %), voire un syndrome subocclusif (24 %) ou plus rarement (5-8 %) un saignement digestif [3]. Cela explique en partie le taux élevé (environ 50 %) de patients ayant des métastases au moment du diagnostic initial. Les localisations métastatiques peuvent également entraîner des symptômes. En particulier les métastases hépatiques peuvent être symptomatiques

TABLEAU 1 • Grade et classifications histopronostiques 2010 [2] et 2019 [9] des tumeurs neuroendocrines.

		Ki67 (%)	Index mitotique (nombre de mitoses pour 10 grands champs soit 2 mm²)		
Grade 1 (G1)		< 3	< 2		
Grade 2 (G2)		3-20	2-20		
Grade 3 (G3)		> 20	> 20		
Classification 2010			**Classification 2019**		
	Grade	**Différenciation**		**Grade**	**Différenciation**
TNE G1	G1	Bien diff.	TNE G1	G1	Bien diff.
TNE G2	G2	Bien diff.	TNE G2	G2	Bien diff.
			TNE G3	G3	Bien diff.
CNE G3	G3	Peu diff.	CNE G3	G3	Peu diff.
MANEC	Carcinome mixte adéno-neuroendocrine		MiNEN	Néoplasie mixte neuroendocrine – non neuroendocrine	

TABLEAU 2 • Classification TNM des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle selon la huitième classification de l'UICC *(Union for International Cancer Control)*.

TX	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	La tumeur envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et taille ≤ 1 cm
T2	La tumeur envahit la musculeuse ou taille >1 cm
T3	La tumeur envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)
T4	La tumeur envahit la séreuse ou les organes adjacents
NX	Statut non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Métastases ganglionnaires régionales < 12 ganglions
N2	Masse mésentérique > 2 cm et/ou > 12 ganglions métastatiques
Mx	Statut non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1a	Métastases hépatiques
M1b	≥ 1 site métastatique extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
M1c	Métastases hépatiques et osseuses

par leur volume (douleurs de l'hypochondre, hépatomégalie) ou par leurs sécrétions hormonales (syndrome carcinoïde).

« Les symptômes liés aux localisations tumorales des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sont aspécifiques et expliquent un retard diagnostique important (cinq ans en moyenne) »

Liées au syndrome carcinoïde

Environ 20 % à 30 % des TNEG métastatiques sont « fonctionnelles » ou associées à un syndrome carcinoïde [11, 12]. Le syndrome carcinoïde est l'ensemble des symptômes liés à l'hypersécrétion par les TNEG de neuroamines (sérotonine, histamine et dopamine), prostaglandines et tachykinines (kallicréine et substance P). Parmi ces peptides et hormones, la sérotonine est le principal responsable du syndrome carcinoïde. Excrétée dans la circulation porte par la tumeur primitive intestinale, sa dégradation hépatique et pulmonaire entraîne son élimination plasmatique puis urinaire sous la forme d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA). Le syndrome carcinoïde survient donc presque exclusivement si des métastases hépatiques sécrètent ces substances vaso-actives directement dans la circulation systémique.

« Environ 20-30 % des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle métastatiques sont associées à un syndrome carcinoïde »

Les principaux signes cliniques associés au syndrome carcinoïde sont, par ordre de fréquence : des flushs (80 %), une diarrhée (75 %), des douleurs abdominales (60 %), des télangiectasies (25 %), une cyanose faciale (18 %) et un bronchospasme (10 %). La diarrhée est motrice, impérieuse et généralement post-prandiale. Elle est isolée dans 15 % des cas, associée aux flushs dans 60 % des cas et toujours associée à une élévation franche du 5HIAA urinaire. Toute diarrhée survenant dans l'évolution d'une TNEG fonctionnelle n'est pas liée au syndrome carcinoïde, mais peut être causée par une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique de l'intestin grêle ou peut être la conséquence d'une résection iléocolique droite.

« Toute diarrhée survenant dans l'évolution d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle fonctionnelle n'est pas liée au syndrome carcinoïde »

Les flushs sont des bouffées vasomotrices déclenchées par l'émotion, l'exercice physique, l'alimentation et l'alcool. Ils durent généralement environ cinq minutes mais peuvent être plus longs voire permanents. Ils sont généralement érythémateux voire violacés, en carte de géographie avec alternance de zones rouges et blanches. Ils sont parfois prurigineux et surviennent au niveau du visage, du cou et du tronc et peuvent être associés à une vasodilatation conjonctivale avec larmoiement. Les patients ayant des flushs chroniques développent des télangiectasies faciales ressemblant à la rosacée. Les principaux diagnostics différentiels de flushs sont la pré-ménopause, le phéochromocytome, la mastocytose, l'anaphylaxie, le carcinome médullaire de la thyroïde et certaines neuropathies végétatives.

Une cardiopathie carcinoïde survient chez environ 40 % des patients atteints de syndrome carcinoïde [13]. L'exposition prolongée à la sérotonine sécrétée par les métastases hépatiques entraîne une fibrose des valves cardiaques, essentiellement du cœur droit. Cliniquement, la cardiopathie carcinoïde se manifeste donc par une régurgitation tricuspidienne et/ou une sténose de la valve pulmonaire. Il est donc recommandé de réaliser une échographie cardiaque et un dosage du NT-pro *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) annuels chez les patients

atteints de TNEG métastatique, et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome carcinoïde et/ou un taux élevé de 5HIAA urinaire [4].

Le syndrome carcinoïde est un facteur pronostique péjoratif chez les patients atteints de TNEG [12]. C'est une source importante de morbidité, en particulier par la cardiopathie carcinoïde, la fibrose mésentérique et la dénutrition. Il existe néanmoins peu de données récentes sur les causes de décès des patients atteints de TNEG avec syndrome carcinoïde.

« Le syndrome carcinoïde est une source majeure de morbi-mortalité »

Manifestations biologiques des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

La chromogranine A (CgA) est le marqueur plasmatique général des TNE [14]. Il s'agit d'une glycoprotéine stockée dans les vésicules sécrétoires des cellules endocrines et sécrétée dans la circulation. Les variations inter- et intra-individuelles sont importantes. Les faux positifs sont fréquents, en particulier en cas de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, de gastrite quelle qu'en soit la cause (Infection à *H. Pylori*, maladie de Biermer) et/ou d'insuffisance rénale. Un taux élevé de CgA devrait être systématiquement validé par une gastrinémie et une créatininémie normales [4, 14].

Une concentration élevée de CgA lors du diagnostic initial de TNEG est un facteur pronostique péjoratif car elle est corrélée au volume tumoral. Par conséquent, sa sensibilité diagnostique est de 10 %-50 % pour les TNEG localisées contre 70 %-100 % au stade métastatique [14]. Sa sensibilité est également plus élevée en cas de TNEG fonctionnelle. L'évolution de la CgA au cours du suivi pourrait donc refléter l'évolution de la masse tumorale, une diminution précoce sous traitement pouvant être prédictive de réponse, alors qu'une élévation semble prédire une rechute ou une progression [15].

« La chromogranine A plasmatique est le marqueur général des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle mais de nombreux faux positifs existent »

L'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) est le produit d'élimination de la sérotonine et est donc spécifique des TNEG en comparaison aux autres localisations. La sensibilité et la spécificité du 5HIAA urinaire pour le diagnostic de TNEG sont respectivement de 50 %-70 % et 90 %-100 %. Ces performances diagnostiques sont meilleures pour les TNEG métastatiques et en présence d'un syndrome carcinoïde [1]. Des taux élevés de 5HIAA sont associés à un pronostic péjoratif et à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde [11]. Néanmoins, les variabilités inter- et intra-individuelles de ce marqueur sont importantes et de nombreux faux positifs existent, notamment alimentaires. Pour minimiser ces biais, son recueil est réalisé sur trois jours et doit être précédé d'un régime contraignant pauvre en tryptophane et sérotonine [4]. Un dosage élevé de 5HIAA urinaire permet de confirmer le diagnostic de syndrome carcinoïde mais est également utile en son absence, notamment car des concentrations élevées sont corrélées à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde. Le dosage de la sérotonine plasmatique est peu spécifique et ne doit pas être effectué.

« Le 5HIAA urinaire est le seul marqueur spécifique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle et est utile en particulier pour confirmer l'existence d'un syndrome carcinoïde »

Imagerie conventionnelle : TDM et IRM

La scanographie (TDM) et l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) sont les modalités d'examen morphologique de l'abdomen de référence et sont donc utilisées en routine pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des TNEG [4]. Les TNEG étant hypervasculaires, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne doit être réalisée avec acquisitions aux temps artériel tardif puis portal. La première acquisition au temps artériel doit concerner l'abdomen et la phase portale doit concerner le thorax, l'abdomen et le pelvis [4]. L'entéro-scanner a une sensibilité supérieure pour la détection des TNEG multiples mais n'est pas toujours bien toléré car nécessite une sonde naso-jéjunale pour remplissage à l'eau du tube digestif [4, 5]. Les TNEG sont fréquemment associées à des métastases ganglionnaires (souvent calcifiées) avec mésentérite rétractile en relation avec une fibrose causée par la sécrétion de sérotonine, réalisant un « complexe mésentérique » (*figure 1*). Une ischémie veineuse grêlique peut être associée. La TDM est incontournable pour caractériser les métastases de TNE. À la phase artérielle, elles sont généralement hyperdenses (58 %) mais peuvent être isodenses (21 %) voire hypodenses (21 %), et sont hypodenses à la phase portale dans 94 % des cas [16]. Elle est également utile à la détermination du pourcentage d'envahissement tumoral hépatique, dont l'évaluation semi-quantitative (0-10 %, 11-25 %, 26-50 % et > 50 %) est fiable et reproductible [17].

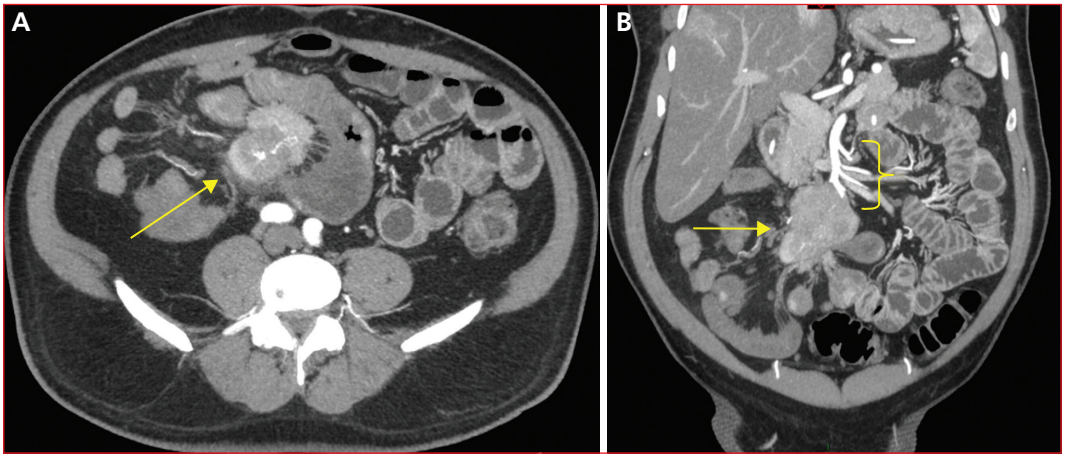

Figure 1 • Scanographie avec injection de produit de contraste et acquisition au temps artériel, en coupe axiale (A) et reconstruction coronale (B). Volumineuse masse ganglionnaire mésentérique (flèche) envahissant le tronc de l'artère mésentérique supérieure et l'artère colique droite, sans atteindre les branches jéjunales (accolade), et associée à une mésentérite rétractile. Stade 3H de la classification proposée par la référence [28], accessible à un traitement chirurgical (*voir infra le cas clinique du dossier FMC*).

« La TDM est indispensable au bilan initial des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle et doit être réalisée avec acquisitions aux temps artériel tardif puis portal »

L'IRM est indispensable au bilan d'extension, en particulier lorsque les métastases paraissent résécables [4, 6]. En effet, elle est plus performante que la TDM et la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SRS) (Octréoscan®) pour la détection et la caractérisation des métastases hépatiques. Les séquences les plus performantes pour la détection des métastases sont les séquences de diffusion, la séquence T1 avec injection de gadolinium et acquisition au temps artériel et la séquence T2 *fast spin-echo* (*figure 2*). La séquence de diffusion a une sensibilité > 70 %, contre 50 % environ pour les séquences T2 et T1 + gadolinium [18].

« L'IRM de diffusion possède les meilleures performances diagnostiques pour la recherche de métastases – notamment hépatiques – des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle »

Imagerie nucléaire

Imagerie des récepteurs de la somatostatine

La grande majorité des TNEG expriment des récepteurs de la SST, qui sont visualisables (en particulier le récepteur de type 2) après injection intraveineuse d'un analogue de la SST couplé à un isotope radioactif. La SRS à l'^{111}Indium-pentetreotide (Octréoscan®) permet de réaliser une cartographie « corps entier » des récepteurs à la SST, et ainsi de détecter les TNEG primitives et métastatiques [19]. Elle est donc recommandée dans le bilan d'extension de toute TNEG [4, 6]. La sensibilité de la SRS dépend de la taille des lésions tumorales. Ses performances diagnostiques sont supérieures lorsqu'elle est couplée à une TDM, qui permet une distinction plus précise entre fixation tumorale et physiologique (*figure 3*).

« La grande majorité des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle expriment à leur surface des récepteurs à la somatostatine »

L'intensité de fixation peut être gradée selon le score de Krenning :
– grade 1 : fixation inférieure à celle du foie non tumoral ;
– grade 2 : fixation égale à celle du foie non tumoral ;
– grade 3 : fixation supérieure à celle du foie non tumoral ;
– grade 4 : fixation supérieure à celle de la rate ou des reins.

Une expression forte des récepteurs à la SST est associée à un bon pronostic et a un rôle théranostique car elle prédit une bonne efficacité de la radiothérapie vectorisée interne [19].

La tomographie par émission de positrons (TEP) couplée à la TDM utilisant les analogues de la SST marqués au

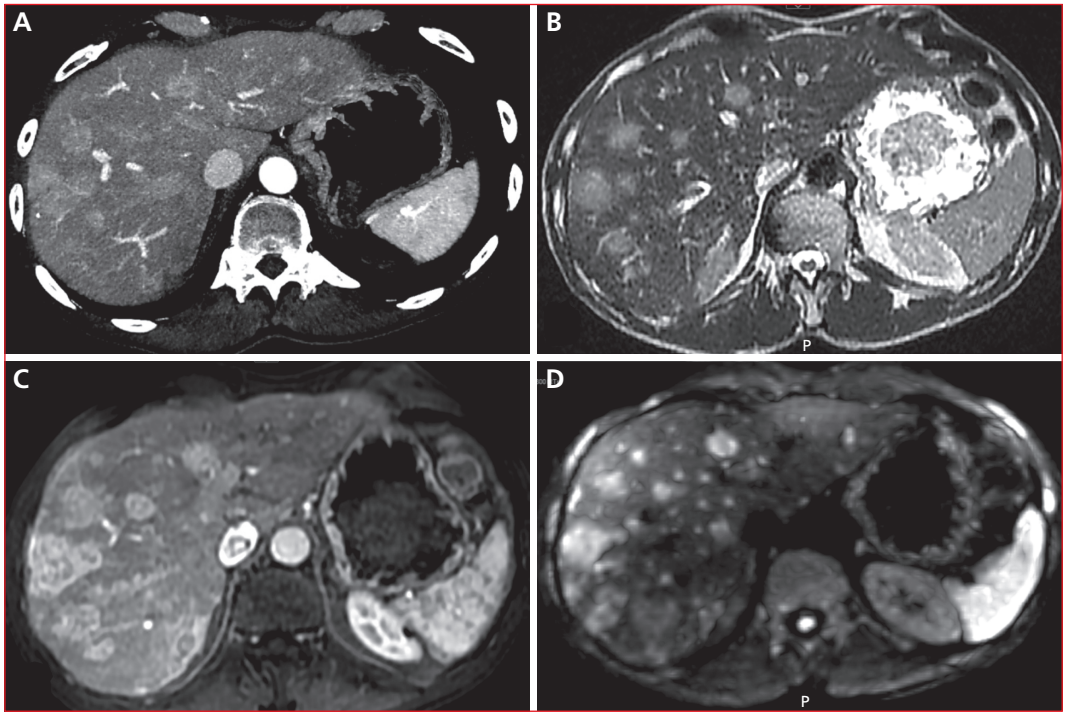

Figure 2 • Caractérisation des métastases hépatiques d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle. Scanographie avec injection de produit de contraste (A), IRM pondérée en T2 FSE (B), en T1 avec injection de gadolinium (C) et en diffusion (D). La sensibilité est supérieure avec les séquences d'IRM, qui confirme les lésions hépatiques bilobaires et montre en plus une atteinte miliaire hépatique.

^{68}Gallium (^{68}Ga-DOTATOC, ^{68}Ga-DOTATATE, ^{68}Ga-DOTA-NOC) possède une sensibilité pour la détection des TNEG de 95-100 %, supérieure à celle de la SRS (70-80 %) [20]. Les explications sont multiples et incluent une meilleure affinité pour les récepteurs à la SST de type 2, une meilleure résolution spatiale et un meilleur contraste entre tissus tumoraux et non-tumoraux (*figure 3*). Sous réserve d'une accessibilité large, la TEP-TDM au ^{68}Ga remplacera bientôt la SRS dans les TNE pour le bilan d'extension et l'expression des récepteurs de la somatostatine. En attendant, elle paraît indispensable avant une chirurgie lourde.

« La TEP-TDM au ^{68}Gallium possède de meilleures performances diagnostiques que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine et va devenir incontournable pour le bilan d'extension et à visée théranostique dans les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle »

La spécificité de la SRS et de la TEP-TDM au ^{68}Ga est supérieure à 90 %. Les quelques faux positifs incluent les méningiomes, mélanomes, cystadénomes séreux, les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose) et les rates accessoires [20].

Figure 3 • Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (A), TEP au ^{68}Gallium-DOTATOC (B) et TEP à la ^{18}FDOPA (C) chez une patiente de 68 ans ayant de multiples métastases hépatiques bilobaires métachrones d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle de grade 2.

Imagerie nucléaire du métabolisme tumoral

La TEP-TDM utilisant le ^{18}fluoro-déoxyglucose (FDG) est spécifique du métabolisme de toute maladie tumorale agressive. Elle a de bonnes performances diagnostiques chez les patients atteints de carcinomes neuroendocrines peu différenciés et/ou ayant un index de prolifération élevé. Bien que cette situation soit rare dans les TNEG, la TEP-TDM au FDG est indiquée si la SRS est négative, ou si l'indice de prolifération KI67 est > 10 % [4, 6]. En réalité, la positivité de la TEP-FDG est possible pour certaines tumeurs de bas grade et est alors un facteur pronostique péjoratif [21].

Les indications de TEP-TDM à au FDG sont rares dans les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

La TEP-TDM à la ^{18}fluoro-dihydroxy-phénylalanine (FDOPA) mesure l'activité des transporteurs des acides aminés et des enzymes décarboxylases, qui est élevée dans les TNEG. Ses performances diagnostiques pour la détection des lésions primitives et métastatiques de TNEG sont très élevées et supérieures à celles de la TDM et la SRS (*figure 3*) [22]. La TEP-TDM à la FDOPA a démontré un impact clinique significatif et est actuellement recommandée pour réaliser un bilan lésionnel précis, et est notamment indispensable avant toute chirurgie [4, 5]. Les TEP-TDM à la FDOPA a été peu comparée à la TEP-TDM au ^{68}Gallium. Leurs performances diagnostiques paraissent similaires, bien que la TEP-FDOPA semble montrer plus de petites lésions chez près de la moitié des patients.

La TEP-TDM à la FDOPA est l'examen facilement disponible le plus performant pour le bilan d'extension et le suivi des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle

Principaux facteurs pronostiques

L'évaluation du pronostic des TNE du tube digestif repose d'abord sur leur classification histo-pronostique selon leur degré de différenciation et leur index de prolifération, qui sont des facteurs pronostiques indépendants majeurs [23]. Le principal facteur pronostique des TNEG est le stade tumoral selon la classification TNM (*tableau 2*). Environ 3-29 %, 29-41 % et 30-68 % des TNEG sont diagnostiquées respectivement à un stade localisé, localement avancé et métastatique. Les taux de survie à 5 ans respectifs sont 90-100 %, 70-90 % et 55-75 % [3, 11].

Le grade, le Ki67 et le stade tumoral sont les principaux facteurs pronostiques

Les sites métastatiques les plus fréquents des TNEG sont le foie, les adénopathies régionales, le péritoine (17-33 %), l'os (4-15 %) et le poumon (5-14 %). La présence d'une carcinose péritonéale est un facteur pronostique péjoratif et source d'une sur-morbidité [24]. Le volume tumoral – notamment au stade métastatique – et de façon concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (CgA, 5HIAA) sont associés à un plus mauvais pronostic.

Comme décrit plus haut, l'existence d'un syndrome carcinoïde est associée à un pronostic plus mauvais. Enfin, le sexe féminin, l'âge jeune, l'absence de symptômes au diagnostic, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation à la scintigraphie des SRS et l'absence de fixation à la TEP au FDG sont des facteurs de bon pronostic, bien que peu ou pas confirmés prospectivement [1, 19, 23].

Traitement des symptômes liés au syndrome carcinoïde

Le traitement des symptômes liés au syndrome carcinoïde doit être prioritaire et doit être débuté dès le diagnostic suspecté [4, 5]. Ce traitement repose principalement sur les analogues de la SST. Leur administration entraîne une diminution des sécrétions endocrines et exocrines du tube digestif, hépatobiliaires et pancréatiques, et diminue les flux sanguins hépatique et splanchnique. Deux analogues de la SST à libération prolongée (LP) sont disponibles : l'octréotide LP (une injection intramusculaire de 10, 20 ou le plus souvent 30 mg tous les 28 jours) et le lanréotide, sous sa forme LP (une injection intramusculaire de 30 mg tous les 14 jours) ou sous sa forme Autogel® (une injection sous-cutanée profonde de 60, 90 ou le plus souvent 120 mg tous les 28 jours) [25]. Ces deux traitements permettent de manière comparable un soulagement rapide de la diarrhée (60-70 %), des flushs (70-80 %) et une réduction des marqueurs biochimiques (40-50 %). Leur seule restriction d'utilisation est l'existence d'une souffrance ischémique du grêle (généralement secondaire à une mésentérite rétractile sévère), qui risque de s'aggraver en raison d'une diminution de la perfusion viscérale. Les effets secondaires sont bénins, incluant des douleurs abdominales voire une sensation de malaise, une insuffisance pancréatique exocrine (> 25 % des cas), un déséquilibre du diabète et des complications lithiasiques biliaires.

Le traitement du syndrome carcinoïde est prioritaire et repose sur les analogues de la somatostatine

En cas de syndrome carcinoïde sévère, l'octréotide à libération immédiate (50, 100 ou 500 µg) est utilisé pour contrôler rapidement les symptômes. Le syndrome carcinoïde peut être ou devenir réfractaire aux analogues de la SST chez environ 30 % des patients. Après avoir éliminé un problème d'observance, il convient de chercher d'autres causes de diarrhée, incluant une pullulation microbienne en cas d'obstacle chronique de l'intestin grêle, une conséquence mécanique et/ou fonctionnelle d'une résection iléocolique droite, et une diarrhée liée à l'insuffisance pancréatique exocrine secondaire aux analogues de la SST, à traiter par des enzymes pancréatiques. Les analogues de la SST peuvent alors être administrés à doses augmentées et/ou rapprochées [25]. Le télotristat, inhibiteur de la tryptophane hydroxylase diminuant la synthèse périphérique de la sérotonine, peut être utilisé en seconde intention. Dans l'étude de phase III TELESTAR incluant 135 patients ayant un syndrome carcinoïde réfractaire aux analogues de la SST, le télotristat était bien toléré et entrainait une diminution de la diarrhée et des 5HIAA urinaires (sans toutefois diminuer le nombre de flushs) [26]. Enfin, l'interféron alpha peut également être utilisé en cas de syndrome carcinoïde réfractaire [4].

« Le télotristat permet d'améliorer la diarrhée du syndrome carcinoïde réfractaire »

Une crise carcinoïde aiguë est rarement spontanée et est le plus souvent provoquée, potentiellement par toute anesthésie générale ou traitement de la tumeur et/ou des métastases hépatiques (en particulier la chirurgie et les traitements locorégionaux) [27]. Le relargage aigu et massif de peptides hormonaux vasoactifs par la tumeur peut provoquer des flushs sévères, une bronchoconstriction, des troubles du comportement, des troubles du rythme cardiaque et des changements importants de la pression artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus cardiovasculaire. La prévention de la crise carcinoïde repose sur l'administration péri-opératoire d'octréotide et d'antihistaminiques, et la non-utilisation des médicaments favorisant un relargage de catécholamines [27].

Traitement antitumoral des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle non métastatiques

La résection chirurgicale des TNEG primitives associée à un curage ganglionnaire mésentérique doit toujours être discutée en RCP, qu'il existe des métastases à distance ou non [5]. Ceci est évident pour les TNEG localisées et ce d'autant plus que le risque de métastases ganglionnaires locorégionales est important même pour les tumeurs de petite taille. La chirurgie de la tumeur primitive se discute également en cas de métastases hépatiques (même non résécables), en vue de prévenir l'apparition ultérieure de complications locorégionales (obstruction digestive, mésentérite rétractile) et car elle semble être associée à un meilleur pronostic, possiblement en permettant par la suite des traitements centrés sur les localisations hépatiques [4, 5].

« Une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire mésentérique doit être discutée pour toute tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, métastatique ou non »

L'ensemble de l'intestin grêle doit être exploré car les TNE iléales sont multiples dans 20 % à 30 % des cas [3, 5, 28]. La possibilité du curage ganglionnaire dépend de la localisation des adénopathies par rapport à l'artère mésentérique supérieure et à ses branches proximales en particulier, qui doit être précisée par une TDM préopératoire (phase artérielle, avec étude en coupe coronale) (voir figure 5 du cas clinique dans le dossier thématique accompagnant cette mini-revue). Le curage ganglionnaire doit probablement être réalisé jusqu'à l'origine des vaisseaux mésentériques supérieurs et emporter au minimum huit ganglions pour pouvoir identifier les tumeurs N+ [4].

« Le curage ganglionnaire doit emporter au minimum huit ganglions pour identifier les tumeurs N+ »

La longueur de grêle réséquée doit être la plus limitée possible (pour prévenir le risque de syndrome de grêle court ultérieur) mais n'est pas corrélée à l'étendue du curage ganglionnaire [28]. En effet, les artères collatérales jéjunales peuvent assurer la vascularisation d'une grande partie de l'intestin grêle. La viabilité du grêle est vérifiable en per-opératoire par la réalisation d'un test de clampage du tronc de l'artère mésentérique supérieure. Les possibilités de curage mésentérique étendue dépendent donc de l'atteinte ou non des collatérales jéjunales [28]. La qualité du curage ganglionnaire est un facteur de bon pronostic chez les patients atteints de TNEG quel que soit le stade. À l'inverse, un curage incomplet augmente le risque de récidive tumorale et doit inciter à réaliser un curage ganglionnaire complémentaire [4, 5, 28].

« Un curage mésentérique étendu est possible sans sacrifice intestinal important si les premières branches artérielles jéjunales sont libres »

À l'occasion d'une chirurgie pour TNEG évoluée, la réalisation d'une cholécystectomie doit être systématiquement envisagée afin d'éviter la cholécystite ischémique en cas d'embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH) ultérieure, et de diminuer le risque de complications biliaires favorisées par les analogues de la SST [4]. Enfin, la réalisation préopératoire d'une coloscopie est nécessaire afin d'éliminer l'existence d'un adénome ou adénocarcinome colorectal associé.

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé après résection d'une TNEG. Toutefois, si un curage optimal n'a pu être obtenu lors d'une première intervention (par exemple en cas de chirurgie en urgence pour occlusion digestive), une reprise chirurgicale doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Dans ce contexte, la réalisation d'une TEP-FDOPA en post-opératoire (avec un délai généralement de 3-6 mois) peut permettre de visualiser d'éventuelles localisations tumorales résiduelles.

Traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle

Chirurgie des métastases hépatiques

La résection des métastases hépatiques à visée carcinologique doit être discutée si celles-ci peuvent être réséquées en totalité avec un volume hépatique résiduel suffisant, chez un patient n'ayant pas de métastases extrahépatiques prédominantes et une croissance tumorale lente [4]. Le bilan préopératoire doit donc comporter une IRM hépatique avec séquences de diffusion et une TEP-TDM à la FDOPA.

Le taux de survie sans récidive à cinq ans est de 91 % en cas de résection complète des métastases hépatiques, contre 76 % en cas de résection incomplète [29]. Bien que la résécabilité soit compromise en cas d'envahissement hépatique > 50 %, l'atteinte bilobaire n'est pas une contre-indication. Dans cette situation, une chirurgie en deux temps peut être envisagée en centre expert. Le premier temps consiste en des tumorectomies limitées du foie gauche et ligature de la branche portale droite (afin d'atrophier le foie droit pour obtenir une hypertrophie du foie gauche). Le second temps, réalisé environ deux mois plus tard, consiste en une hépatectomie droite. Cette technique permet d'obtenir des taux de survie globale et survie sans maladie à cinq ans de respectivement 94 % et 50 % [30].

« La résection des métastases hépatiques à visée carcinologique doit être discutée si celles-ci peuvent être réséquées en totalité »

Ablation thermique des métastases hépatiques

Les techniques d'ablation thermique (notamment la radiofréquence et les micro-ondes) peuvent remplacer la résection des métastases hépatiques [31]. Elle est indiquée lorsqu'il existe moins de cinq métastases hépatiques mesurant moins de 5 cm et est alors réalisée par voie percutanée sous contrôle scanographique ou échographique. Elle peut également être utilisée conjointement à un geste de résection hépatique, en peropératoire. La zone d'ablation doit inclure la tumeur et des marges de sécurité pour diminuer le risque de récidive locale. Bien que l'ablation thermique soit efficace pour détruire les métastases (moins de 10 % de récidive locale), le taux de récidive sous la forme de nouvelles lésions hépatiques est élevé (environ 60 %) [31].

Chirurgie de la carcinose péritonéale

Lorsqu'elle est possible, la cytoréduction chirurgicale de la carcinose péritonéale associée aux TNEG permet de prolonger la survie, en particulier si la carcinose péritonéale peut être réséquée en totalité [24]. La sélection des bons candidats repose sur l'évaluation de l'extension et de la forme (nodulaire ou diffuse/infiltrante) de la carcinose péritonéale. Les patients ayant un envahissement hépatique important, des métastases ganglionnaires extra-abdominales et une carcinose péritonéale étendue en préopératoire ne sont probablement pas des bons candidats à la chirurgie de cytoréduction péritonéale. Bien que l'IRM de diffusion et l'imagerie nucléaire (notamment la TEP-TDM à la FDOPA) puissent être utiles au bilan pré-thérapeutique de la carcinose péritonéale, son évaluation précise est au mieux réalisée en peropératoire. Enfin, l'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale n'est pas recommandé car ne prolonge pas la survie alors qu'elle est à l'origine d'une morbidité importante [24].

Transplantation hépatique

Les métastases hépatiques de TNEG sont une indication exceptionnelle mais validée de transplantation hépatique, en raison de leur faible agressivité biologique, de leur évolution lente et de la survie habituellement prolongée des patients. Le taux de survie à 5 ans après transplantation hépatique est d'environ 50 %, voire 60-80 % en respectant des critères de sélection stricts [29, 32].

Les critères de sélection à la transplantation hépatique ne sont pas strictement définis mais incluent l'âge < 55-60 ans, la progression lente sur 2-3 ans, un index Ki67 < 10 %, un envahissement hépatique < 50 % et l'échec de 2-3 lignes antérieures de traitement systémique [4, 29, 32].

À l'inverse, les contre-indications incluent une faible différenciation tumorale, une cardiopathie carcinoïde ou la présence de métastases extrahépatiques, d'où l'importance d'un bilan d'extension exhaustif incluant une TEP-TDM à la FDOPA ou au ^{68}Gallium.

Traitement médical des tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle

Stratégie globale de prise en charge

La majorité des TNEG métastatiques ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical à visée curative. Néanmoins, les patients ayant une TNEG métastatique peuvent avoir une survie très prolongée. Le nombre d'essais cliniques de phase III est très limité chez ces patients en raison de la rareté des TNE et de leur évolution lente rendant difficile d'utiliser la survie globale comme critère de jugement. Les différentes modalités thérapeutiques n'ont pas été comparées entre elles prospectivement, et les séquences thérapeutiques optimales ne sont pas définies. Ce faible niveau de preuve global souligne l'importance capitale de la discussion au cas par cas de chaque patient en RCP experte du réseau RENATEN. En particulier, la stratégie de traitement doit chercher à éviter une toxicité séquellaire des traitements, qui pourrait altérer la qualité de vie et empêcher d'autres traitements ultérieurs [1, 4, 6]. Nous proposons en *figure 4* un algorithme de traitement adapté des recommandations françaises et européennes [4, 6].

> *« Chaque dossier doit être discuté au cas par cas en RCP experte du réseau RENATEN »*

L'évaluation de l'efficacité tumorale repose sur les critères RECIST 1.1. À noter que la masse ganglionnaire mésentérique ne semble pas représenter une cible pertinente car elle est en grande partie fibreuse. L'appréciation de la réponse tumorale se fait par rapport à l'examen de référence précédant la mise en route d'un traitement. L'évaluation de la progression tumorale doit en revanche être faite par rapport à l'examen ayant mis en évidence la meilleure réponse. Les critères RECIST ont néanmoins été largement remis en question dans les TNE, en particulier chez les malades traités par une thérapie ciblée. En effet, l'efficacité tumorale ne se traduit pas toujours par une diminution de taille mais souvent par une diminution du réhaussement tumoral (et donc de la densité au scanner), par analogie aux tumeurs stromales gastro-intestinales sous imatinib ou aux métastases des cancers colorectaux sous bévacizumab [15].

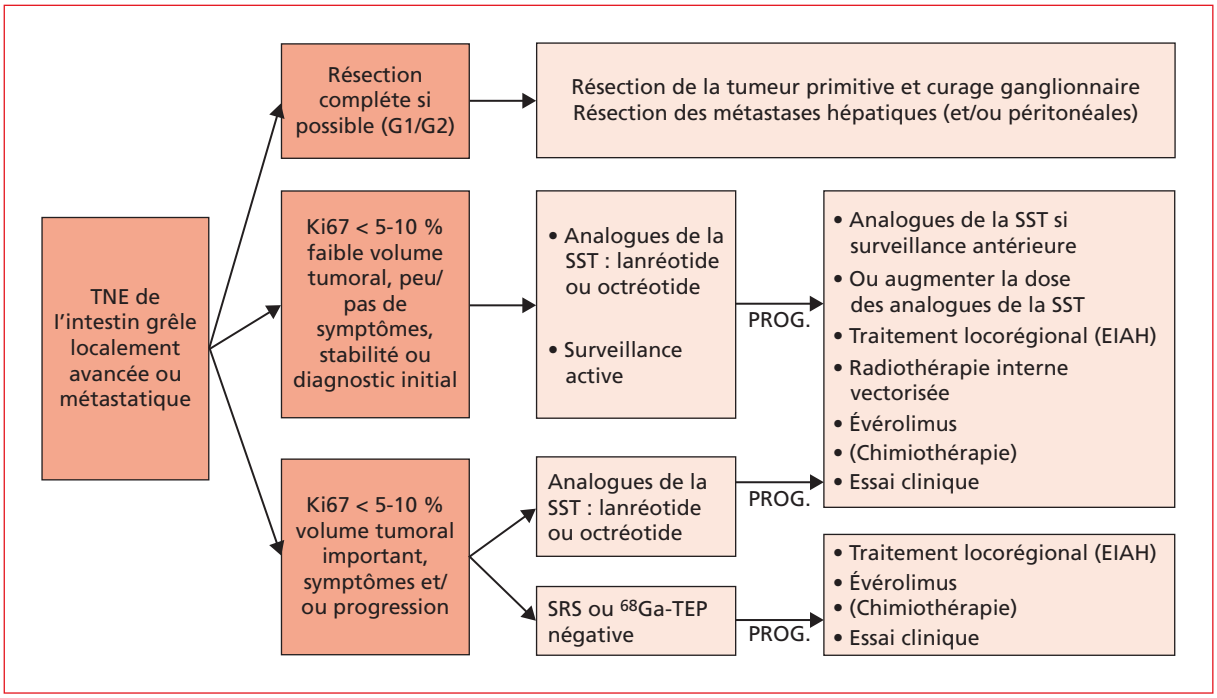

Figure 4 • Algorithme de prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle localement avancées ou métastatiques. Adapté des références [4, 6].

Analogues de la somatostatine à visée antitumorale

Les analogues de la SST ont une action antiproliférative sur les TNEG par des mécanismes directs sur la signalisation et le métabolisme cellulaire, et indirects sur le microenvironnement tumoral [25]. L'étude de phase III PROMID a démontré que l'octréotide LP prolongeait la survie sans progression dans les TNE intestinales avancées G1 avec envahissement hépatique < 10 % (médiane 14,3 mois, contre 6 mois dans le groupe placebo) [33]. L'étude CLARINET a confirmé ces résultats avec le lanréotide Autogel, en étendant la population cible aux TNE avec KI67 < 10 % et/ou à envahissement hépatique < 50 % (médiane 32,8 mois, *vs.* 18 mois dans le groupe placebo) [34]. Les analogues de la SST constituent depuis le traitement de première ligne de référence chez ces patients en cas de tumeur non ou faiblement progressive [4, 6, 25].

Les analogues de la somatostatine constituent le traitement de première ligne des tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle G1 ou G2 (Ki67 < 10 %) sans envahissement hépatique majeur (< 50 %) et peu ou pas progressives

En cas de progression lente sous analogues de la SST à dose standard, les intervalles entre les injections peuvent être rapprochés ou la dose peut être doublée sans toxicité exacerbée [25], bien que cela repose sur un niveau de preuve faible en attendant les résultats de l'étude CLARINET FORTE (étude NCT02651987). Cette stratégie permet de retarder l'utilisation des autres traitements, élément important chez les patients atteints de TNEG métastatique dont la survie est généralement prolongée.

Traitements intra-artériels hépatiques

Les métastases hépatiques des TNE du tube digestif sont richement vascularisées par l'artère hépatique, et le foie non tumoral l'est essentiellement par la vascularisation portale. Ceci pose le rationnel des traitements intra-artériels hépatiques. L'embolisation intra-artérielle hépatique a donc un effet antitumoral par le biais d'une ischémie tumorale [35]. La technique d'embolisation radiologique, notamment la sélectivité de l'artère hépatique, dépendent du nombre, de la taille et de la distribution des métastases hépatiques. Le geste est généralement réalisé en plusieurs fois, notamment en cas d'envahissement hépatique important, chaque session intéressant différents segments ou secteurs hépatiques. Les principales contre-indications sont la thrombose portale complète, l'ictère cholestatique et l'insuffisance hépatocellulaire et l'existence d'une anastomose biliodigestive.

Bien que reposant essentiellement sur des études rétrospectives et donc sur un faible niveau de preuves, l'EIAH est le traitement antitumoral qui permet d'obtenir les taux de réponse objective et de réponse symptomatique les plus élevés dans les TNEG métastatiques. Il s'agit donc d'un traitement de choix en cas de maladie hépatique prédominante (l'existence de métastases extrahépatiques n'est pas en soi une contre-indication) mais non majeure, en cas de maladie progressive, de symptômes liés notamment au syndrome carcinoïde, et/ou si un projet chirurgical peut être envisagé en cas de bonne réponse [4, 6, 35]. Enfin, coupler l'EIAH à une injection d'une chimiothérapie intra-artérielle hépatique (chimioembolisation) n'a jamais démontré son intérêt dans les TNEG [35].

L'embolisation intra-artérielle hépatique permet d'obtenir des taux élevés de réponse tumorale et symptomatique dans les tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle

La radiothérapie intra-artérielle hépatique au moyen d'une injection intra-artérielle de molécules d'Yttrium-90 n'est pas disponible en routine en France et n'est actuellement pas remboursée dans l'indication des TNEG. Les données d'études rétrospectives suggèrent une efficacité équivalente à celle de l'embolisation et possiblement une meilleure tolérance à court terme. Elle pourrait être intéressante en cas de miliaire hépatique et/ou d'insuffisance hépatique chronique [35].

Radiothérapie interne vectorisée (^{177}Lu-DOTATATE)

Les TNEG expriment à leur surface des récepteurs de la SST dans la majorité des cas. Au-delà des applications diagnostiques (SRS, TEP-TDM au ^{68}Gallium), cela pose les bases de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisant un analogue de la SST marqué à l'^{90}Yttrium et surtout au ^{177}Lutetium (^{177}Lu-DOTATATE). L'étude de phase III NETTER-1 a démontré un allongement de la survie sans progression avec le ^{177}Lu-DOTATATE (quatre perfusions espacées de deux mois, associé à octréotide 30 mg tous les 28 jours) en comparaison à l'octréotide double dose (60 mg tous les 28 jours) chez des patients ayant une TNE métastatique progressive (médiane non atteinte à 30 mois *vs.* 8,4 mois ; HR 0,21 ; p < 0,0001) [36]. Il existait une différence de survie globale (environ 58 % *vs.* 73 % à 2 ans, p < 0,019) lors de l'analyse intérimaire. Ainsi, la RIV représente un traitement de choix en cas de TNEG métastatiques et progressives avec un envahissement hépatique non majeur (< 50 %) et/ou des métastases extrahépatiques et exprimant fortement les récepteurs à la SST (grade de Krenning 3 ou 4) SRS. Bien que la tolérance soit généralement bonne, cette technique

justifie la surveillance de la fonction rénale et de la moelle osseuse (risque modéré mais accru d'hémopathie maligne secondaire), en particulier chez les patients antérieurement traités par chimiothérapie.

« La radiothérapie interne vectorisée au 177Lu-DOTATATE est efficace pour le traitement des tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle, progressives et exprimant fortement les récepteurs à la somatostatine »

Évérolimus

L'évérolimus est un inhibiteur de mTOR, permettant de cibler la prolifération et le métabolisme des cellules tumorales. L'étude de phase III RADIANT-4 a comparé son efficacité au placebo chez 302 patients ayant une TNE non pancréatique (TNEG 31 %, pulmonaire 31 %, côlon-rectum 16 %) non fonctionnelle, progressive et ayant reçu au maximum une ligne de traitement systémique antérieur [37]. L'objectif principal était atteint avec une survie sans progression médiane significativement prolongée dans le bras évérolimus (11,0 mois *vs.* 3,9 mois, HR 0,48, p < 0,00001). L'évérolimus est ainsi indiqué dans les TNEG métastatiques progressives, notamment en cas de maladie extrahépatique et/ou de négativité de l'expression des récepteurs à la somatostatine. Son profil de tolérance est néanmoins particulier, et son utilisation doit faire appel à certaines précautions spécifiques [38].

« L'évérolimus est indiqué dans les tumeurs neuroendocrines métastatiques de l'intestin grêle progressives »

Chimiothérapie

Les TNEG sont des tumeurs très peu chimiosensibles, comme en témoigne le fait qu'aucune chimiothérapie n'ait démontré son efficacité dans cette maladie [1]. Ainsi, elle ne peut pas être recommandée en première intention dans les TNEG. La chimiothérapie peut en revanche être utilisée comme traitement ultérieur après échec des autres options, notamment en cas de maladie progressive et/ou symptomatique.

« La chimiothérapie est peu efficace, son utilité est donc limitée »

Certains experts proposent la dacarbazine associée au LV5-FU2, ou un schéma associant leurs prodrogues orales (témozolomide-capécitabine) [39]. Néanmoins, les taux de réponse aux alkylants sont faibles dans les TNE intestinales, probablement du fait d'une forte expression de la MGMT (O^6-méthylguanine-DNA méthyltransferase), enzyme réparant les lésions induites par les alkylants. Les meilleurs taux de réponse obtenus avec la chimiothérapie dans les TNE intestinales concernent l'association de la capécitabine au bévacizumab [40].

Surveillance post-thérapeutique des tumeurs neuroendocrines digestives

L'objectif de la surveillance des TNEG opérées à visée curative est de détecter précocement la récidive qui est

TAKE HOME MESSAGES

- Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sont les plus fréquentes des tumeurs neuroendocrines digestives.
- L'analyse anatomopathologique (idéalement dans le cadre du réseau TENPATH) est indispensable au diagnostic et à l'évaluation histopronostique qui repose sur la différenciation morphologique et l'index de prolifération Ki67.
- 20 à 30 % des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle métastatiques sont associées à un syndrome carcinoïde dont la principale complication est la valvulopathie carcinoïde.
- Le bilan initial inclut le dosage des biomarqueurs (chromogranine A plasmatique, 5HIAA urinaires), l'imagerie morphologique (TDM, IRM avec diffusion), l'imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine, l'imagerie métabolique (TEP-TDM à la FDOPA).
- Les principaux facteurs pronostiques sont le grade, le Ki67 et le stade tumoral.
- Le traitement du syndrome carcinoïde repose sur les analogues de la somatostatine.
- Une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire mésentérique doit être discutée pour toute tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, métastatique ou non.
- Les options de traitement des métastases incluent la chirurgie, les analogues de la somatostatine, l'embolisation intra-artérielle hépatique, la radiothérapie interne vectorisée, l'évérolimus et la chimiothérapie.
- La stratégie thérapeutique repose sur la localisation de la tumeur primitive, le grade histopronostique, la pente évolutive et le volume tumoral.

généralement métastatique (ganglionnaire, hépatique ou péritonéale), afin de pouvoir proposer un traitement efficace. Les TNEG étant habituellement de croissance lente, le patient opéré doit être informé de la possibilité de récidive tardive, et de la nécessité d'une surveillance prolongée pendant au moins dix ans. Les modalités de suivi dépendent des facteurs pronostiques, comme le stade tumoral, le grade et l'index Ki67, le statut ganglionnaire et la résection R0 ou R1. Il est recommandé de refaire un examen clinique, un dosage des marqueurs biochimiques et une imagerie morphologique (TDM, ou préférentiellement IRM car plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques) dans les 3 à 6 mois, associée à une technique d'imagerie nucléaire (TEP à la FDOPA ou au ^{68}Ga-DOTA), puis une imagerie morphologique tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 1 à 2 ans [4].

« La surveillance des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle opérées à visée curative doit être prolongée (> 10 ans) »

Liens d'intérêts :
LdeM : interventions ponctuelles pour Ipsen, Novartis, Pfizer. OH : interventions ponctuelles pour Ipsen, Novartis, Pfizer, AAA et Keocyt. PR : a participé à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal pour Ipsen et AAA, de co-investigateur pour Novartis ; interventions ponctuelles pour Ipsen, AAA, Novartis.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • de Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. Digestive neuroendocrine tumors. *Rev Med Interne* 2016 ; 37 : 551-60.

2 • Rindi G, Klimstra DS, Arnold R, *et al*. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In : *WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed*. Lyon : IARC Press ; 2010 : 13-4.

3 • Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 420-5.

4 • Cadiot G, Baudin E, Coriat R, *et al*. "Tumeurs Neuroendocrines". Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 2017. Available on www.tncd.org.

5 • Niederle B, Pape U-F, Costa F, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 125-38.

6 • Pavel M, O'Toole D, Costa F, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 172-85.

7 • Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al*. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology* 2017 ; 3 : 1335-42.

8 • Rinzivillo M, Capurso G, Campana D, *et al*. Risk and Protective Factors for Small Intestine Neuroendocrine Tumors : A Prospective Case-Control Study. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103 : 531-7.

9 • WHO Classification of Tumours. *Digestive System Tumours*. vol. 1. 5th ed. IARC, Lyon, 2019.

10 • Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer* 2018 ; 18.

11 • Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012 ; 26 : 755-73.

12 • Halperin DM, Shen C, Dasari A, *et al.* Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis : a population-based study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 525-34.

13 • Davar J, Connolly HM, Caplin ME, *et al*. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors : An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* 2017 ; 69 : 1288-304.

14 • Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011 ; 40 : 111-34.

15 • de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, *et al*. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies : state of the art. *Endocr Relat Cancer* 2014 ; 21 : R105-120. doi : 10.1530/ERC-13-0365.

16 • Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, *et al*. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol* 2017 ; 89 : 156-62.

17 • Zappa M, Hentic O, Vullierme M-P, *et al*. Is visual radiological evaluation of liver tumour burden in patients with neuroendocrine tumours reproducible? *Endocr Connect* 2017 ; 6 : 33-8.

18 • d'Assignies G, Fina P, Bruno O, *et al*. High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. *Radiology* 2013 ; 268 : 390-9.

19 • Asnacios A, Courbon F, Rochaix P, *et al*. Indium-111-pentetreotide scintigraphy and somatostatin receptor subtype 2 expression: New prognostic factors for malignant well-differentiated endocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 963-70.

20 • Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ^{68}Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012 ; 39 : S52-60.

21 • Bahri H, Laurence L, Edeline J, *et al*. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A long-term evaluation. *J Nucl Med* 2014 ; 55 : 1786-90.

22 • Montravers F, Kerrou K, Nataf V, *et al*. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 1295-301.

23 • Hentic O, Couvelard A, Rebours V, *et al*. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2011 ; 18 : 51-9.

24 • de Mestier L, Lardière-Deguelte S, Brixi H, *et al*. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2015 ; 101 : 105-11.

25 • de Mestier L, Hentic O, Brixi H, Ruszniewski P, Cadiot G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive* 2014 ; 21 : 835-44.

26 • Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, *et al*. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 14-23.

27 • Mancuso K, Kaye AD, Boudreaux JP, *et al*. Carcinoid syndrome and perioperative anesthetic considerations. *J Clin Anesth* 2011 ; 23 : 329-41.

28 • Lardière-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, *et al.* Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology* 2016 ; 103(5) : 552-9.

29 • Frilling A, Modlin IM, Kidd M, *et al*. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : e8-21.

30 • Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, *et al*. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: A safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 659-65.

31 • Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012 ; 7 : 107-16.

32 • Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, *et al*. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015 ; 17.

33 • Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, *et al.* 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. *JCO* 2009 ; 27 : 4656-4663.

34 • Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, *et al.* Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer* 2016 ; 23 : 191-9.

35 • de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 2017 ; 18 : 459-71.

36 • Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al.* Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 125-35.

37 • 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 : 968-77.

38 • Hentic O, de Mestier L. Évérolimus et sunitinib dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives : utilisation en pratique. *Hépato-Gastro & Oncologie Digestive* 2017 ; 24 : 22-38.

39 • de Mestier L, Walter T, Brixi H, *et al*. Comparison of temozolomide-capecitabine to 5-fluorouracile-dacarbazine in 247 patients with advanced digestive neuroendocrine tumors using propensity score analyses. *Neuroendocrinology* 2019 ; 108 : 343-353.

40 • 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.