

# Tumeurs neuroendocrines

Dr méd. Alexander Siebenhüner<sup>a</sup>, Dr méd. Bernhard Morell<sup>b</sup>, PD Dr méd. Irene A. Burger<sup>c</sup>,  
Dr méd. Juliane Friemel<sup>d</sup>, Dr méd. Oliver Tschopp<sup>e</sup>, Prof. Dr méd. Kuno Lehmann<sup>f</sup>

ENETS Center of Excellence, UniversitätsSpital, Zürich: <sup>a</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie; <sup>b</sup> Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie; <sup>c</sup> Institut für Nuklearmedizin; <sup>d</sup> Institut für Pathologie und Molekularpathologie; <sup>e</sup> Klinik für Endocrinologie, Diabetologie und Klinische Ernährung; <sup>f</sup> Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie



Ces dernières années, le nombre de nouveaux cas de tumeurs neuroendocrines (TNE) a fortement augmenté. Une des causes est l'augmentation du nombre de découvertes fortuites induite par de meilleures méthodes d'examen. Le développement technique rapide du diagnostic fonctionnel permet aujourd'hui de représenter le profil d'atteinte des TNE avec une spécificité et une sensibilité plus élevées.

## Epidémiologie et généralités

L'incidence des néoplasies neuroendocrines (NNE) ajustée en fonction de l'âge a pratiquement été multipliée par 7 depuis l'année 1973 [1]. En Suisse, un registre national des NNE permettant de recenser les nouveaux cas n'a pas encore été établi. Rapportée aux chiffres actuels de la population suisse, cette incidence correspond à un taux d'env. 80 cas/an. Une forte augmentation de l'incidence, de 3,6 cas/100 000 habitants, est observée pour les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP), ce qui s'explique par diverses causes. L'amélioration du diagnostic ainsi qu'une proportion de découvertes fortuites pendant des examens, notamment, conduisent à une détection plus élevée de ces maladies. Les NNE forment un groupe hétérogène de maladies malignes. Les TNE ont été décrites pour la première fois par O. Lubarsch en 1888. En 1907, le pathologiste S. Oberndorfer a employé le terme de carcinoïde de l'intestin grêle. Ce terme décrit la symptomatologie induite par la sérotonine, qui comprend des crampes abdominales, des diarrhées et des bouffées vasomotrices et, en tant qu'atteinte d'un organe terminal, une atteinte cardiaque. Qui plus est, les NNE englobent divers groupes histologiques allant de tumeurs hautement différenciées jusqu'à des carcinomes agressifs. Parallèlement à une compréhension plus différenciée, la classification des NNE a changé; sa nomenclature a été actualisée [2]. Le pronostic de ces tumeurs rares s'est amélioré en raison des meilleures connaissances relatives à la physiopathologie, des progrès diagnostiques et du spectre élargi des possibilités thérapeutiques.

## Pathologie des TNE

La gradation des TNE-GEP selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été adaptée concernant deux aspects.

Premièrement, la valeur seuil de l'activité proliférative utilisée pour distinguer les tumeurs de grade 1 et de grade 2 (G1 et G2) a été élevée à 3%. Ce changement est déjà mis en application pour les TNE du pancréas [3]. Il faut s'attendre à ce que cette gradation soit également utilisée pour les autres TNE-GEP, si bien que davantage de tumeurs classifiées en tant que G1 à l'avenir. Les analyses de durée de survie montrent une meilleure valeur pronostique lorsque cette stratification est utilisée. Deuxièmement, concernant les tumeurs hautement prolifératives (index de prolifération >20%), la distinction est désormais faite entre les tumeurs neuroendocrines (TNE) G3 et les carcinomes neuroendocrines (CNE). Il a pu être montré qu'une morphologie peu différenciée (par ex. à petites cellules) était un facteur pronostique majeur [4]. Les CNE sont compris en tant qu'entité biologique séparée, présentent plus souvent des altérations du gène TP53 ou RB1 et surviennent plus rarement dans le cadre d'une maladie héréditaire (par ex. néoplasie endocrine multiple [NEM] que les TNE. D'après la «Nordic NET Study», dans le groupe des CNE peu différenciés, il existe une valeur seuil prédictive pertinente correspondant à un index de prolifération de 55% [5].

## Fonctionnalité et diagnostic fonctionnel des NNE

Outre la stadification et la gradation initiales, la distinction précoce entre tumeurs hormonale active et inactive apparaît également être pertinente. Alors que les TNE hormonale inactive restent asymptomatiques pendant longtemps et ne se manifestent qu'avec le temps via des complications locales, les tumeurs hormonale active conduisent dans la plupart des cas à des troubles caractéristiques de la production hormonale incontrôlée et excessive. Selon les estimations,



Alexander Siebenhüner

30–40% de toutes les NNE pancréatiques, env. 10% des NNE duodénales et env. 20% des NNE jéjunales/iléales sont associées à une surproduction hormonale [6, 7]. D'après le registre des NNE allemand, un syndrome carcinoïde (41%), un insulinome (38%) ou un syndrome d'Ellisson Zollinger (15%) sont le plus fréquemment retrouvés [8]. Dans le cadre de cet article, nous n'aborderons pas les syndromes plus rares avec augmentation du glucagon, du VIP, de la GhRh, de l'ACTH ou de la PTHrP [6, 9]. Il n'est pas recommandé d'utiliser seulement le dosage de la chromogranine A (CgA) en tant que test de dépistage en raison de la spécificité relativement faible. Parmi les causes fréquentes d'augmentation de la CgA, il convient particulièrement de mentionner la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou les maladies inflammatoires de l'intestin et l'insuffisance rénale.

Les principaux symptômes du syndrome carcinoïde sont les accès de rougeur du visage (bouffées vasomotrices), les diarrhées aqueuses, les douleurs abdominales intermittentes ainsi que, plus rarement, des dyspnées dans le cadre d'une bronchoconstriction. Chez de nombreux patients, ces symptômes sont lourds et réduisent considérablement la qualité de vie. La cardiopathie carcinoïde avec fibrose dans la région de l'endocarde et des valves du cœur droit est particulièrement redoutée et est associée à une espérance de vie nettement raccourcie [10]. Concernant la pathogenèse, le facteur déclenchant postulé est une libération accrue de sérotonine et de différentes substances vasoactives (par ex. histamine, kallitrène, prostaglandines) par les TNE métastatiques. Pour ce qui est du diagnostic, le dosage de l'acide 5-hydroxyindolacétique ([5-HIAA], un produit de dégradation de la sérotonine) dans l'urine collectée pendant 24 h est adapté. Il convient de veiller à ce que des facteurs potentiellement perturbateurs, tels que certains médicaments (par ex. paracétamol, inhibiteurs MAO, lévodopa) et les aliments riches en tryptophane (par ex. banane, ananas, noix, avocat, aubergines, tomates, caféine), soient évités peu de temps avant et pendant la collecte des urines [11]. Le dosage de la sérotonine ou du 5-HIAA dans le plasma n'est pas recommandé en raison de l'absence de standardisation. Outre la chirurgie cytoréductrice et les traitements systémiques, un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase pouvant être administré par voie orale et diminuant la biosynthèse de la sérotonine est disponible depuis peu. Des études cliniques ont montré une réduction significative de la fréquence des selles (jusqu'à -43%) et des épisodes de bouffées vasomotrices (jusqu'à -36%) sous télotristat étiprate (ou éthyl) [12].

Les insulinomes sont en règle générale des TNE du pancréas bénignes qui surviennent de façon isolée et sporadique [13]. En cas d'indices supplémentaires d'une accumulation familiale ou d'adénomes dans d'autres

glandes endocrines (glande parathyroïde, hypophyse), il convient de penser au moins à une cause héréditaire (NEM 1). En cas d'insulinome, il y a une sécrétion incontrôlée d'insuline, et aussi bien des signes végétatifs (sueurs, tremblements, fringales,) que des symptômes neuroglycopéniques de l'hypoglycémie (troubles de la vision et difficulté à trouver ses mots, confusion et crises épileptiques) sont présents. Dans le cadre du diagnostic de l'insulinome, le dosage du glucose plasmatique ou de l'insuline plasmatique ne joue qu'un rôle secondaire dans les situations asymptomatiques. Afin de démontrer ou d'exclure l'insulinome, un test de jeûne pendant 72 heures dans des conditions stationnaires est en premier lieu visé. Si un épisode de neuroglycopénie avec une faible concentration plasmatique de glucose et une concentration anormalement élevée d'insuline/de peptide C survient pendant le test, le diagnostic d'insulinome peut être posé. Sur le plan thérapeutique, la résection chirurgicale de la tumeur après conduite du diagnostic de localisation (par ex. IRM, endosonographie, test de stimulation au calcium intrartériel [ASVS]) est au premier plan.

A l'origine du syndrome de Zollinger-Ellison se trouve une TNE produisant de la gastrine. Contrairement à l'insulinome, la tumeur primaire ne se trouve toutefois pas seulement dans le pancréas, mais très fréquemment aussi dans le duodénum [13]. Bien que la majorité des gastrinomes surviennent sporadiquement, il convient, comme pour l'insulinome, de penser à une mutation de la lignée germinale sur le gène NEM 1 et de conduire les examens correspondants. La production excessive de gastrine conduit sans surprise à une production accrue d'acide gastrique et, de façon consécutive, à des problèmes de reflux ainsi qu'à des ulcérations dans la région de l'estomac et du duodénum. La mise en évidence d'un taux sérique de gastrine massivement accru dans des conditions de mesure correctes (à jeun, pas d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques) permet de corroborer le diagnostic de suspicion. En cas d'augmentation modérée de la gastrine ou de valeurs fluctuantes, le test de la sécrétine permet d'obtenir une sécurité supplémentaire (nouvelle hausse de la gastrine après l'injection). Le traitement de choix est le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons fortement dosés à vie. Les autres options découlent de la localisation de la tumeur primaire ainsi que des métastases souvent déjà initialement présentes.

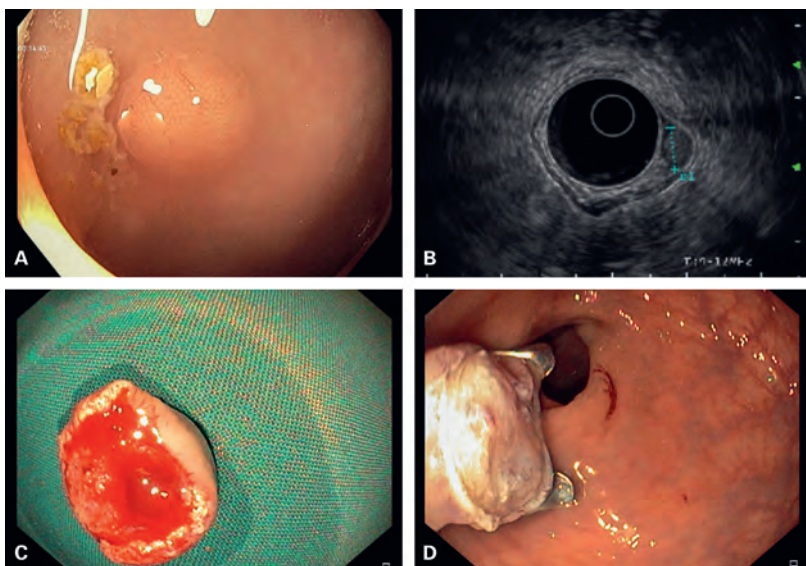
### Nouvelles options thérapeutiques de l'endoscopie interventionnelle

Comme déjà mentionné au début, l'utilisation répandue des endoscopies de dépistage avec des endoscopes

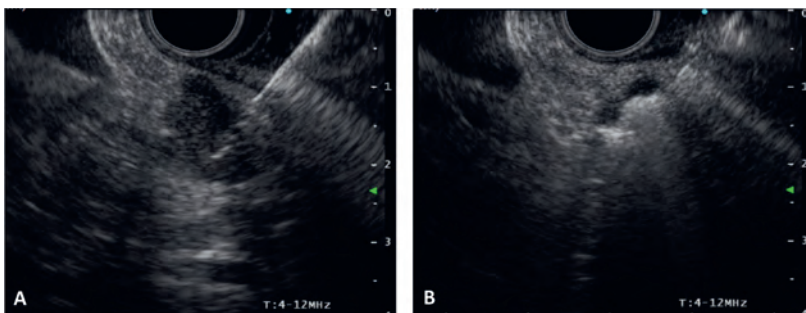
haute résolution est du moins en partie responsable de l'incidence croissante des TNE. Dans ce cadre, des TNE du rectum typiquement petites et bien différenciées (G1) sont diagnostiquées avec un taux d'incidence de pas moins de 0,14%. Dans la pratique clinique quotidienne, ces petites lésions sont parfois prises pour des polypes et éliminées de façon incomplète au moyen de la pince à biopsie ou de l'anse. Egalement dans le cadre de la résection à l'anse standard (résection muqueuse endoscopique [RME]), l'élimination complète n'est atteinte que dans environ 80% des cas [42]. Dans le cas d'une petite TNE rectale réséquée de façon incomplète, suite à la réception du résultat pathologique, la question de savoir quelle est la procédure optimale se pose pour le gastro-entérologue. Tandis que les métastases sont rares en cas de tumeurs de moins de 10 mm (mais surviennent toutefois dans env. 3% des cas), pour les tumeurs entre 11 et 19 mm, les stades avancés constituent déjà la règle (env. 66%), raison pour laquelle une résection est indiquée selon les lignes directrices actuelles ENETS [14]; en outre, une re-résection permet d'éviter les examens de contrôle répétitifs. Depuis peu,

la résection trans pariétale endoscopique est utilisée pour le traitement endoscopique des TNE non complètement réséquées sans indices de métastases (stadi-fication au moyen de l'endosonographie rectale, de l'IRM pelvienne et éventuellement aussi d'une tomographie par émission de positons/tomodensitométrie au  $^{68}\text{Ga}$ -Dotatate). Ainsi, au moyen d'un système FTDR® («full thickness resection device») placé sur le coloscope, la paroi du côlon peut être réséquée dans sa totalité à un endroit défini. L'endroit de la transection est déjà obturé avec une agrafe («over the scope clip» [OTSC]) avant la résection (fig. 1A–D) [15].

Une autre méthode innovante mais toutefois encore moins bien établie pour le traitement des TNE est l'ablation par radiofréquence (ARF) guidée par échographie endoscopique. Tandis que l'ablation par radiofréquence fait aujourd'hui partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des carcinomes hépatocellulaires, de nouvelles études indiquent que l'ARF guidée par échographie endoscopique constituerait aussi une méthode très prometteuse chez les patients inopérables qui présentent de petites TNE pancréatiques ou paraduodénales [16]. La tumeur est alors ponctionnée au moyen d'une électrode aiguille sous guidage endo-échographique et pendant plusieurs secondes, une énergie allant jusqu'à 50 watts est appliquée (fig. 2). Pour les tumeurs d'une taille comprise entre 20 et 30 mm, plusieurs zones peuvent être ablatées le long de la même trajectoire. Bien que le risque d'une pancréatite post-interventionnelle existe, la morbidité pourrait bien être considérablement plus faible par rapport à la chirurgie du pancréas. D'autres études sont toutefois nécessaires afin de pouvoir définir la valeur exacte de l'ARF guidée par échographie endoscopique.



**Figure 1:** Petite TNE rectale (A), endosonographie (B), pièce opératoire après résection trans pariétale (C), site de résection fermé (D).



**Figure 2:** Ponction d'une TNE paraduodénales au moyen d'une électrode aiguille (A), ablation par radiofréquence de la tumeur (B).

## Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle des TNE présente de nombreux aspects essentiels. Initialement, le diagnostic précis relatif à l'extension locale et aux potentielles métastases est central; et dans les stades avancés, l'évaluation de l'expression du récepteur de la somatostatine de type 2 (SSTR-2) est déterminante pour le choix du traitement (voir «Traitements systémiques»). Après le traitement, l'imagerie peut aider à évaluer la réponse au traitement.

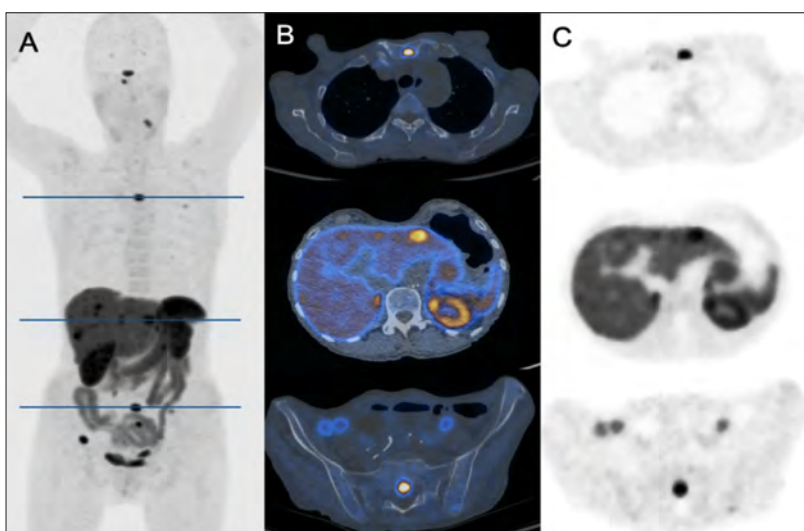
Souvent, la tomomodensitométrie (TDM) constitue la première étape des examens chez les patients qui présentent des symptômes typiques de TNE. Les TNE primaires du tractus gastro-intestinal ou du poumon présentent une accumulation accrue de produit de contraste et peuvent en conséquence particulièrement bien être identifiées dans la phase artérielle de la

TDM multiphases [17, 18]. La sensibilité de la TDM avec produit de contraste est toutefois limitée pour les TNE primaires et les métastases, puisque les ganglions lymphatiques ne sont reconnus en tant que métastases que lorsqu'ils présentent une augmentation de volume pathologique et que même les métastases hépatiques ne sont détectées que dans env. 80% des cas [19]. La détection des métastases hépatiques peut être considérablement améliorée au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [20]. L'IRM est en contrepartie moins bien adaptée pour la localisation des TNE primaires de l'intestin grêle et se limite la plupart du temps seulement à une zone d'examen spécifique, ce qui ne permet pas détecter l'ensemble des métastases à distance.

Dans la plupart des cas de TNE, l'expression des transporteurs du glucose est seulement accrue à un stade tardif agressif. Ainsi, les TNE bien différenciées (sur le plan histologique, grade 1–2) sont souvent négatives à la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose  $^{18}\text{F}$ . Déjà au début des années 1990, il avait été reconnu que l'expression élevée des SSTR-2 pouvait servir à l'imagerie des TNE bien différenciées, initialement avec des agonistes des SSTR-2 marqués au  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ou à l' $\text{In}^{111}$  pour la «Single Photon Emission Computer Tomographie» (SPECT), qui est encore employée aujourd'hui (par ex. OctreoScan®). Avec le développement des traceurs TEP marqués au  $^{68}\text{Ga}$  qui se lie aussi spécifiquement au SSTR-2 ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC), la sensibilité a encore pu être nettement accrue par rapport aux examens SPECT [21]. Ces

différents traceurs se basent tous sur la même structure que l'octréotide. Grâce aux meilleures propriétés de la TEP pour le diagnostic par rapport à la SPECT, la sensibilité a également pu être nettement améliorée. Depuis le 01.07.2017, l'évaluation avec peptides DOTA contre le récepteur SSTR-2 est une indication prise en charge par la caisse-maladie pour la stadification ainsi que la re-stadification des TNE différenciées. Les coûts d'un tel examen s'élèvent à 1550 CHF pour le scanner et à 1500 CHF pour le radiopharmaceutique. Le type de peptide DOTA employé dans ce cadre n'a pas une grande influence sur le diagnostic. Dans la plupart des centres en Suisse, la TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE s'est établie et elle est devenue une composante à part entière du diagnostic des TNE symptomatiques bien différenciées, car elle permet de détecter les plus petites lésions de quelques millimètres de diamètre en vue de les traiter de façon ciblée. Les TNE hormonalement inactives sont souvent découvertes fortuitement (par ex. lors d'une appendectomie), et dans ce cadre également, le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases ganglionnaires lymphatiques ou à distance (fig. 3) [22].

Les nouvelles approches visant à améliorer davantage la TEP du SSTR-2 sont encore en cours d'évaluation dans des études cliniques. Contrairement au postulat longtemps admis selon lequel les agonistes du SSTR-2 sont mieux adaptés pour le diagnostic et le traitement des TNE, il a pu être montré que les antagonistes du SSTR-2 présentent une affinité plus élevée et sélective pour le SSTR-2 [23]. Les premières données chez les humains ont montré des résultats très prometteurs, avant tout pour une meilleure détection des métastases hépatiques [24].



**Figure 3:** TEP/TDM au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE chez une patiente de 78 ans présentant une TNE de l'intestin grêle avec métastases hépatiques et osseuses. Les clichés ont été pris 60 minutes après l'injection de 99 MBq de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE. Déjà sur le cliché de sommation coronal (A), de multiples foyers sont visibles dans le foie et les os. Les coupes TEP/TDM fusionnées (B) et la TEP axiale correspondante (C) montrent la forte accumulation de  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE dans les métastases osseuses et hépatiques.

## Chirurgie des TNE

La chirurgie est l'un des piliers essentiels du traitement des TNE. Elle se différencie en partie de la chirurgie oncologique des tumeurs gastro-intestinales épithéliales et varie en fonction de la localisation de la tumeur primaire au sein du groupe des TNE. En tant que principe de base, les TNE localisées et résécables doivent en premier lieu être prises en charge au moyen d'une chirurgie radicale, c'est-à-dire que la tumeur primaire est réséquée avec une lymphadénectomie adéquate. Le parfait exemple est ici la TNE de l'intestin grêle, dans le cadre de laquelle même les plus petites tumeurs produisent souvent très précocement des métastases ganglionnaires lymphatiques et nécessitent dès lors une lymphadénectomie très centrale. Les éventuelles résections locales, endoscopiques ou limitées sont obsolètes. En raison d'une tendance à la formation de sténose, la résection d'une TNE de l'intestin grêle est visée même lorsque le diagnostic est posé à un stade avancé

et que des métastases sont présentes, en tant que soins palliatifs. En particulier en cas de paquets ganglionnaires mésentériques marqués, la résection complète peut être très difficile, il n'est pas rare qu'il y ait contact avec le bord de résection et elle peut conduire à la perte d'un long segment de l'intestin grêle. Précisément dans le cas des TNE bien différenciées, la résection complète permet souvent d'atteindre une rémission à long terme. Dans le cadre de l'intervention, l'intestin grêle devrait en outre être contrôlé quant à la présence de tumeurs secondaires (par palpation ou par endoscopie). Une cholécystectomie concomitante devrait être envisagée et elle est particulièrement pertinente aux stades avancés en raison de la formation de calculs associée au traitement par somatostatine [25].

En raison des diagnostics endoscopiques et examens d'imagerie plus fréquents et plus efficaces, de plus en plus de petites TNE asymptomatiques sont diagnostiquées. Une résection limitée ou une approche conservatrice est tout à fait envisageable pour certains sous-types et formes précoces ainsi pour les TNE bien différenciées. Un exemple classique est la TNE de l'appendice, pour laquelle l'appendicectomie est considérée comme un traitement suffisant pour les stades précoces (<1–2 cm, G1–2, infiltration du mésoappendice <3 mm) [26]. La résection oncologique impliquant une hémicolectomie droite n'est conseillée que pour les tumeurs plus grandes ou invasives. Un autre exemple typique est celui des TNE de l'estomac de type 1 associées à une gastrite atrophique, qui sont fréquentes et peuvent être contrôlées par endoscopie et, si nécessaire, éliminées par endoscopie [27]. L'indication chirurgicale est en règle générale posée pour les TNE qui ne peuvent pas être éliminées par endoscopie ou les TNE de l'estomac de type 3 de plus haut grade qui, à l'inverse des TNE de type 1, produisent des métastases tôt et se comportent comme des carcinomes sur le plan clinique. De même, pour les petites (<10 mm) TNE du rectum bien différenciées qui ne dépassent pas la tunique musculaire, l'ablation par endoscopie est suffisante, et une chirurgie radicale impliquant une résection antérieure avec excision totale du mésorectum n'est pas nécessaire [14]. Les TNE du pancréas (TNEp), qui sont régulièrement identifiées en tant que découverte fortuite à l'imagerie transversale, sont un sujet de controverse. En cas de TNEp non fonctionnelle et asymptomatique <2 cm, une approche conservatrice avec contrôle endoscopique ou d'imagerie tous les 6 mois est en principe possible, étant donné que la taille reste souvent constante pendant des années [6]. Notamment pour les TNEp dans le cadre du syndrome NEM1, qui surviennent typiquement dans des foyers multiples, cette approche est sûre sur le plan oncologique et clairement

recommandée jusqu'à une taille de 2–3 cm [28]. En cas de plus grandes tumeurs (>2–3 cm), chez les jeunes patients et/ou selon le souhait du patient, la chirurgie est indiquée, sachant que l'ampleur de la résection (énucléation vs. résection radicale) n'est actuellement pas clairement définie dans les recommandations et doit être déterminée au cas par cas en fonction de la localisation et la taille de la tumeur. En principe, les risques associés à l'endoscopie et à la procédure chirurgicale sont comparables, raison pour laquelle la priorité est donnée à la résection lorsque l'indication est là. Aujourd'hui, elle est souvent conduite de façon mini-invasive (par voie laparoscopique, robot chirurgical DaVinci®).

Une proportion élevée de patients atteints de TNE gastro-intestinales ou pancréatiques présentent déjà un stade avancé au moment de la pose du diagnostic. Dans cette situation également, la chirurgie est pertinente à de nombreux égards. Toutefois, l'accent est déplacé. Une des questions essentielles reste celle de la prise en charge de la tumeur primaire. A cet égard, certains auteurs ont trouvé un meilleur pronostic après la résection de la tumeur primaire [29]. En principe, il convient de discuter de la résection en cas de TNE de l'intestin grêle bien différenciée afin de prévenir les complications de la tumeur primaire (sténose, ischémie) à moyen terme. Cette indication est en revanche posée de façon bien plus restrictive pour les TNE du pancréas. Les métastases hépatiques surviennent fréquemment de façon synchrone, et doivent être éliminées dans le même temps que la tumeur primaire en cas de tumeurs bien différenciées et de contexte où elles sont résécables [29]. En principe, cela est également valable en cas de survenue métachrone de métastases hépatiques sans manifestations tumorales extrahépatiques. En cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, d'autres modalités (sandostatine, évérolimus, radiothérapie interne sélective [SIRT], thérapie radionucléide par récepteur de peptide [PRRT]) sont souvent employées avec succès pour la stabilisation de la maladie. Dans des cas strictement sélectionnés, la transplantation hépatique a de bonnes chances de succès en cas de maladie stable à long terme et limitée au foie [31].

### Traitements systémiques en cas de NNE

Avant l'initiation d'un traitement, l'évaluation fonctionnelle, histologique et diagnostique minutieuse d'une TNE revêt une importance décisive (fig. 4). Les informations relatives à la stadification et à la gradation ainsi qu'à la fonction ont été mentionnées dans les précédents paragraphes de cet article. Parmi les autres facteurs ayant une influence sur la décision thérapeutique figurent l'âge, l'état général, l'origine biologique

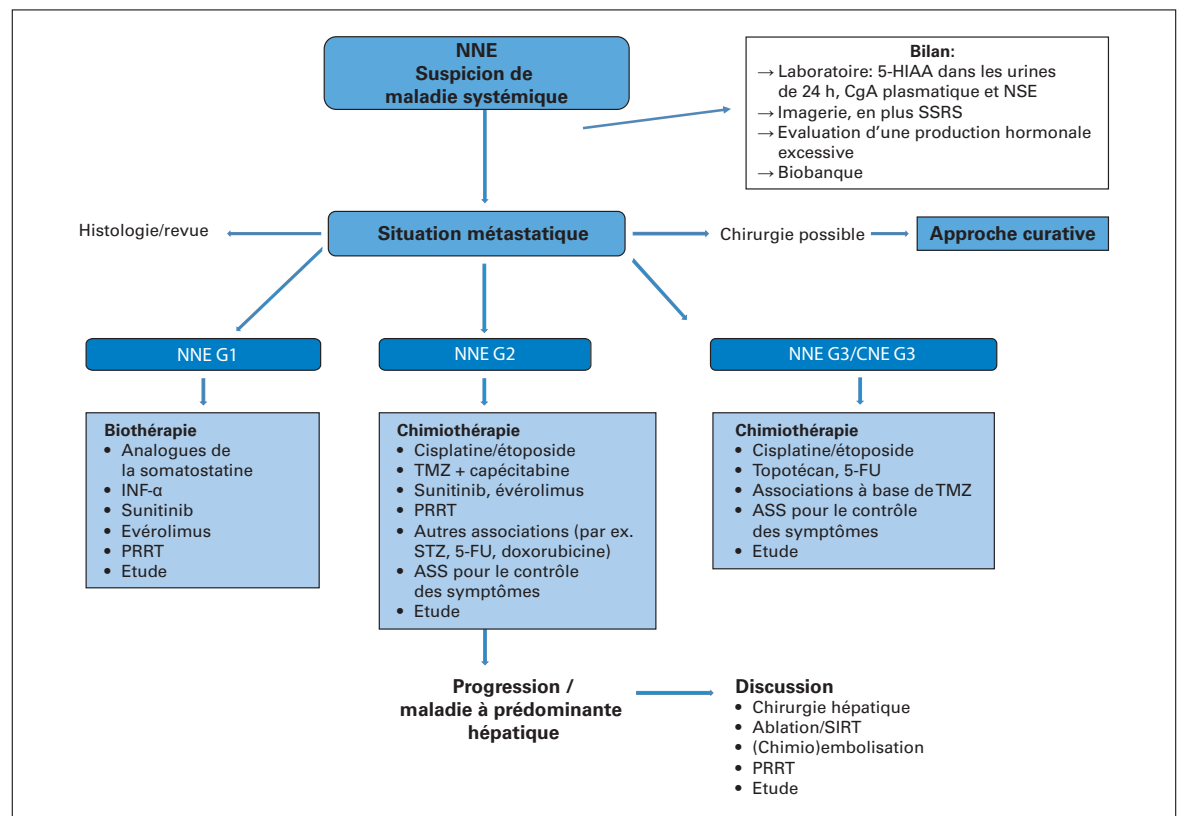
de la tumeur et la charge tumorale. Au vu de la complexité et de la possibilité de recourir à des concepts thérapeutiques multimodaux, il est recommandé de mener cette discussion dans le cadre d'un tumor bord multidisciplinaire (TBM), aussi bien avant l'initiation d'un traitement que dans le cadre d'un changement de traitement. Cette approche est aussi fortement recommandée dans les lignes directrices ENETS.

Le traitement systémique des TNE est multiple et, le cas échéant, il peut aussi être multimodal ou planifié séquentiellement. Dans un souci de clarté, nous présentons dans cet article en premier lieu les traitements systémiques pour les TNE GEP [32].

Au cours des dernières années, en raison du plus grand nombre d'exams réalisés, des TNE locales ou métastatiques ont parfois été découvertes en tant qu'incidentalomes. Ces derniers sont majoritairement asymptomatiques, c.-à-d. sans syndromes carcinoïdes ni autres symptômes. Dès lors qu'une approche thérapeutique locale n'est pas possible dans cette situation, il ne serait pas fondamentalement indiqué de débiter par des analogues de la somatostatine (ASS). Il est également possible d'adopter une attitude attentiste avec

une surveillance étroite. Les deux concepts devraient être discutés avec le patient et la décision devrait être prise au sein d'un TBM. Dans cette situation, les études PROMID et CLARINET [33, 34] ont montré un avantage du traitement par ASS en termes de survie sans progression (SSP) par rapport au placebo, mais pas en termes de survie globale (SG), y compris au moment de la progression, mais un «cross over» vers le traitement par ASS était possible. Les avantages du traitement par ASS, y compris à un stade précoce, sont à la fois l'amélioration de la SSP et la prévention de complications tardives, comme notamment la cardiopathie carcinoïde (syndrome de Hedinger). Pour la stratégie d'observation, un contrôle étroit 3-4 mois après le diagnostic initial est recommandé avec par la suite, en cas d'évolution stable, un intervalle de contrôle de 6 mois (avec également des examens d'imagerie).

Pour les patients chez lesquels un traitement systémique de première ligne est indiqué, les ASS octréotide ou lanréotide sont équivalents pour une utilisation en cas de TNE de l'intestin moyen («midgut») métastatique non résécable et d'expression positive des récepteurs SST-2. L'objectif du traitement est d'obtenir un contrôle



**Figure 4:** Diagramme illustrant la démarche diagnostique et les possibilités thérapeutiques en cas de NNE avec distribution systémique. 5-HIAA = acide 5-hydroxy-indole-acétique, 5-FU = 5-fluorouracile, CgA = chromogranine A, PRRT = thérapie radionucléide par récepteur de peptide, ASS = analogues de la somatostatine, NNE = néoplasie neuroendocrine, NSE = «neuron specific enolase», IFN = interféron, TMZ = témozolomide, SSRS = scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, STZ = streptozotocine.

Correspondance:  
Dr méd.  
Alexander Siebenhüner  
Klinik für Medizinische  
Onkologie und Hämatologie  
ENETS Center of Excellence  
UniversitätsSpital Zurich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zurich  
Alexander.Siebenhuener[at]  
usz.ch

de la tumeur et une réduction des symptômes cliniques. L'effet antiprolifératif des ASS ainsi que la réduction des symptômes cliniques (régression de la diarrhée et des bouffées vasomotrices allant jusqu'à 75%) via une baisse de la sérotonine ont été clairement démontrés dans les deux études PROMID et CLARINET. Les ASS sont également les substances appropriées pour le traitement de première ligne des TNE GEP en raison de leurs faibles effets indésirables. Suite aux résultats impressionnants de l'étude TELESTAR [35], le télotristat éthyl a été récemment autorisé par l'EMA pour le traitement de la diarrhée réfractaire aux ASS. Sous traitement par télotristat éthyl (et poursuite du traitement par ASS), les patients de l'étude ont montré une amélioration pertinente de jusqu'à 35% de la diarrhée réfractaire. Il est important que l'administration soit continue et qu'elle se fasse sur 12 semaines avant de procéder à une réévaluation.

Il n'existe pas suffisamment de preuves permettant de répondre à la question de savoir si le traitement par ASS doit être interrompu après une progression. Dans la pratique courante, l'administration continue est poursuivie, notamment aussi pour éviter un possible effet «rebond».

Au cours des 8–10 dernières années, le spectre des options thérapeutiques systémiques en cas de TNE GEP s'est élargi pour le traitement de deuxième ligne ou pour une utilisation en traitement de première ligne intensifié. Outre l'origine tumorale et l'histologie, des facteurs tels qu'un jeune âge, le profil de métastatisation et une charge tumorale élevée jouent également un rôle essentiel dans la décision. Ainsi, l'évérolimus a obtenu l'autorisation de la FDA suite aux résultats de l'étude RADIANT-4 dans les TNE GEP non fonctionnelles. Une

méthode très élégante et efficace est la thérapie radionucléide par récepteur de peptide (PRRT). La molécule utilisée dans l'étude NETTER-1 [36] était le DOTATATE marqué au lutétium 177. Par rapport à 60 mg d'octréotide toutes les 4 semaines, le critère primaire d'évaluation SSP n'a pas été atteint avec la PRRT et une amélioration de la SSP de 79% a été observée ( $p < 0,00001$ ).

Les lignes de traitement supplémentaires possibles après progression sous traitement par ASS peuvent faire appel au sunitinib, à l'IFN-alpha, à une ablation par radiofréquence, à une chimioembolisation transartérielle (TACE), à une embolisation transartérielle (TAE) ou à une radiothérapie interne sélective (SIRT) en présence d'une affection à prédominance hépatique [37–39]. Dans les lignes directrices actuelles, le rôle des traitements intra-artériels (TACE, TAE, SIRT) a été discuté comme étant équivalent, étant donné qu'une comparaison directe entre les différentes modalités fait défaut et que les populations dans les différentes études étaient très hétérogènes [40]. Par rapport à la TACE et à la TAE, nous avons plus souvent recours à la SIRT en cas de maladie avancée dans notre centre, avec des succès thérapeutiques bons à très bons.

En cas de progression rapide sous traitement de première ligne ou en cas de négativité SSTR-2 constatée alors que les SSTR-2 étaient auparavant positifs, il est recommandé de procéder à une nouvelle biopsie pour les tumeurs très hétérogènes. La cause peut résider dans une transformation d'une tumeur autrefois peu proliférative (G1 ou G2) en une tumeur agressive (NNE G3 ou CNE G3). La chimiothérapie par cisplatine et étoposide a sa place dans le traitement des TNE G3 agressives (Ki-67 >50%) et des CNE. En revanche, dans l'analyse de l'étude NORDIC, une faible réponse au traitement à base de platine a été montrée en cas de Ki-67 <55%. Face à cette constellation ainsi qu'en cas de TNE pancréatique G2 de haut grade, il est recommandé d'opter pour un traitement combiné par capécitabine et témozolomide [41]. En raison de la multitude de classes de substances possibles après progression sous ASS, la séquence thérapeutique n'est pas encore définitivement déterminée, et des comparaisons directes des différentes options entre elles ne sont pas encore disponibles. Le choix du traitement devrait si possible être discuté et déterminé au sein d'un TBM, à la fois pour l'initiation et changement de traitement.

#### Disclosure statement

KL reported personal fees from IPSEN (congress support). The other authors reported no financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article.

#### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2019.08257>.

## L'essentiel pour la pratique

- La recommandation thérapeutique pour une TNE devrait être présentée à un tumor board interdisciplinaire à la fois lors du diagnostic initial et en cas de progression.
- Avant l'initiation d'un traitement, un diagnostic minutieux et une stadification complète sont recommandés. Une deuxième évaluation histologique dans un centre de référence est recommandée.
- Outre l'endoscopie diagnostique, les procédés endoscopiques thérapeutiques doivent être discutés en cas d'indication stricte.
- La chirurgie constitue l'un des piliers du traitement des TNE, à la fois au stade local limité et dans le cadre de concepts thérapeutiques multimodaux pour une maladie métastatique.
- Les analogues de la somatostatine sont les traitements standards dans la prise en charge des TNE métastatiques non résécables G1 et G2.
- Les traitements de deuxième ligne sont multiples et outre un traitement systémique, ils peuvent également englober des méthodes de médecine nucléaire (PRRT), ainsi que des procédures chirurgicales et interventionnelles.