

# Tumeurs endocrines digestives : mise au point

## Endocrine tumors: up to date

N Abras, D Mehinto, M Mathonnet

*Service de chirurgie digestive, générale et endocrinienne, CHU Dupuytren, Limoges*

### Mots clés

- ◆ Tumeur endocrinienne digestive

### Résumé

Les tumeurs endocrines représentent moins de 1 % des tumeurs malignes. La majorité de ces tumeurs est développée aux dépens du tube digestif (TED). Leur diversité reflète l'hétérogénéité fonctionnelle structurale et embryologique des cellules endocrines dont elles dérivent. Le diagnostic de TED est souvent tardif, la présentation clinique étant rarement d'emblée évocatrice. Diagnostic, pronostic et traitement reposent sur la biologie et l'imagerie. L'élévation du 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique) urinaire ou de la sérotonine sanguine signe la présence d'une tumeur endocrine. La chromogranine A a une spécificité médiocre (68 %) mais son taux dépend de l'extension de la maladie et de la réponse au traitement. L'octréoscan est l'examen le plus performant pour détecter les TED, mais ses performances sont inférieures à celles du scanner ou de l'IRM pour évaluer la diffusion métastatique de la maladie. La mise au point de nouveaux traceurs, 18F-DOPA et 11C-5-HTP, les fusions d'image, l'octréoscan ou PET/scanner ou l'IRM, ont notablement amélioré les performances de l'imagerie fonctionnelle. Angioscanner et angiIRM sont indispensables pour évaluer en préopératoire l'atteinte vasculaire. L'endoscopie conventionnelle, haute et basse, garde une place dans le dépistage des TED de l'intestin antérieur qui peuvent s'intégrer dans le cadre d'une NEM1, et de l'intestin postérieur. L'écho-endoscopie permet d'apprécier l'envahissement pariétal et l'atteinte ganglionnaire. L'entéroscopie et surtout les capsules endoscopiques permettent de localiser plus de 2/3 des TED de l'intestin grêle. Le traitement des formes localisées repose sur la chirurgie. La prise en charge et le pronostic des formes métastatiques ont été transformés par l'utilisation de la radiothérapie métabolique et la mise au point de nouvelles molécules. Leur évolutivité, souvent peu importante, autorise des traitements combinés et agressifs, même dans les formes évoluées où la survie à 5 ans atteint 30 %.

### Keywords

- ◆ Endocrine tumors
- ◆ Carcinoma
- ◆ Chemotherapy

### Abstract

Less than 1% of malignant tumors are endocrine tumors. Most of them are issued from gastrointestinal tract. Their diversity reflects the functional, structural and embryonic heterogeneity of the endocrine cells from which they derive. The diagnosis of endocrine tumor is often delayed because the clinical presentation is poor evocative. Diagnosis, prognosis and treatment are based on laboratory tests and clinical imaging. An increase of urinary 5-HIAA (5 hydroxyindolacetic acid) or blood serotonin is the mark of the presence of an endocrine tumor. The Chromogranine A (CgA) is poorly specific (68%) but its rate depends on the extent of disease and the treatment response. The octreotide scintigraphy is the best imaging to locate the endocrine tumors, but its performance is worse than computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) to detect the metastases. New radiotracers, as 18F-DOPA or 11C-5-HTP, imaging fusion, as octreotide scintigraphy or PET/CT or MRI, increase the performances of the functional imaging. AngioTDM and angiRMN are necessary to evaluate the vascular invasion before surgery. Endoscopic explorations are recommended to detect upper endocrine tumors which can be associated with the hereditary MEN-1. Endoscopic ultrasound shows the parietal and node invasions. Endoscopic capsules localize more than 60% of the foregut endocrine tumors. Localized tumors are cured by surgical resection. The treatment of metastasized endocrine tumors is based on radionuclide therapy as DOTATOC. The slow growth of these tumors authorizes combined therapies even for metastasized endocrine tumors which have a 5-years survival rate around 30%.

Les tumeurs endocrines digestives (TEDs) sont les lésions développées aux dépens de cellules du système endocrinien diffus, disséminées dans la paroi de tout le tractus digestif. C'est un groupe hétérogène regroupant des tumeurs constituées de cellules ayant des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de différenciation endocrine (1). Ces

tumeurs conservent habituellement, mais ceci n'est pas vrai dans tous les cas, certaines propriétés fonctionnelles des cellules endocrines normales dont elles sont supposées dériver. Elles peuvent donc synthétiser et sécréter une ou plusieurs hormones en quantité parfois suffisamment importante pour entraîner des désordres cliniques. Ces tumeurs endocrines

### Correspondance :

*M Mathonnet - CHU Dupuytren  
2 avenue Martin Luther King, 87042 Limoges  
E-mail : mathonnet@unilim.fr*

	Tumeur endocrine bien différenciée		Carcinome endocrine bien différencié	Carcinome endocrine peu différencié
	Bénigne	Malignité incertaine		
Différenciation histologique	Bien différencié	Bien différencié	Bien différencié	Peu différencié
Nécrose	Absente	Absente	Absente	Fréquente
Taille (selon localisation)	Estomac, grêle : ≤ 1 cm Appendice, colon, rectum, pancréas : ≤ 2 cm	Estomac, grêle : > 1 cm Appendice, colon, rectum, pancréas : > 2 cm	Estomac, grêle : > 1 cm Appendice, colon, rectum, pancréas : ≤ > cm	
Invasion locale	Muqueuse et sous-muqueuse	Muqueuse et sous-muqueuse	Musculeuse et séreuse	
Angio invasion	Absente	Présente	Présente	Possible
Index mitotique	< 2		> 2	> 10
Index de prolifération (Ki67)	≤ 2 %		> 2 %	> 15 %
Métastases	Absentes	Absentes	Possibles	Possibles

Tableau 1. Classification OMS (WHO) 2000 actualisé en 2004 des TNEs.

peuvent se développer à partir des glandes endocrines proprement dites, tel le pancréas endocrine, des tissus comportant un système endocrinien diffus, muqueuses digestive ou respiratoire, ou à partir d'organe apparemment dépourvu de cellules endocrines à l'état normal.

Classiquement, ces tumeurs sont classées selon leur origine embryologique. Sont ainsi différenciées les tumeurs neuro-endocrines (TNEs) de l'intestin antérieur, les TNEs de l'intestin moyen et les TNEs de l'intestin postérieur. Les premières peuvent se développer dans le thymus, le larynx, les bronches ou le tractus digestif en amont de l'angle de Treitz, estomac, duodénum ou pancréas. Avec une incidence de 1,35/100 000 h les TNEs bronchiques sont les plus fréquentes (2). En ne considérant que les lésions du tractus digestif proprement dit, les TEDs de l'intestin antérieur sont les moins fréquentes ne représentant que 16 % de la totalité des TEDs. Ces lésions s'intègrent le plus souvent à un syndrome de prédisposition génétique. Cette entité particulière ne sera pas abordée dans cette mise au point. Dans plus de 60 % des cas les TEDs sont développées aux dépens de l'intestin moyen, jéjunum, iléon ou appendice. Les TEDs de l'intestin postérieur intéressent avant tout le rectum et représentent environ 24 % de l'effectif (1, 2). Les TEDs regroupent à la fois des lésions bénignes et et malignes. Leur histoire naturelle est très différente de celle des adénocarcinomes. Leur pronostic est variable, le taux de survie à 5 ans allant de 0 à 100 % en fonction de leur différenciation et de leur évolutivité (2). L'évolution des classifications au cours de la dernière décennie est le reflet de cette hétérogénéité.

## Epidémiologie

Les TEDs sont des tumeurs rares, leur incidence annuelle est estimée entre 2,5 et 5 pour 100 000 habitants (3). En France, Lepage a observé une incidence comparable, légèrement plus élevée pour les hommes (0,76/100 000 vs 0,5/100 000 pour les femmes) (4). L'incidence s'est élevée de manière significative au cours des trois dernières décennies, passant de 1,09/100 000 en 1973 à 5,25/100 000 en 2004 (2). Elle a été multipliée par un facteur 2,4 dans la population blanche et 4 dans la population noire (3). La progression a été la plus importante pour, d'une part, les TNEs des bronches, du grêle et du rectum et, d'autre part, les TNEs localisées vs les TNEs évoluées (2). Cette élévation est due en partie à la performance des examens complémentaires et à la multiplication des endoscopies réalisées dans le cadre du dépistage des cancers digestifs. Ceci est vrai pour les localisations rectales ou colosigmoïdiennes, mais n'explique pas l'élévation de l'incidence des localisations sur le grêle ou celle des TEDs d'emblée métastatiques. La survie moyenne dépend avant tout de la localisation de la TED, du grade tumoral et de l'extension

de la maladie au moment du diagnostic. Ainsi, à grade égal, la survie médiane est de 223 mois pour une TED localisée vs 33 mois pour une maladie métastatique, et passe à 5 mois pour les lésions les plus indifférenciées (2). Malgré l'introduction de nouvelles thérapies, il n'a été noté aucune amélioration de la survie au cours des trois dernières décennies (2). Tous stades confondus, la survie moyenne à 5 ans reste très stable, aux environs de 60 % (2, 3). Ceci souligne la difficulté d'évaluer l'histoire naturelle des TEDs. Ainsi, pour une même localisation, la pente évolutive peut être très variable, certaines TED ayant une évolution linéaire dans le temps, alors que d'autres peuvent rester stables pendant de longues périodes, des régressions spontanées plus ou moins longues ayant même été signalées.

Ces profils très variables expliquent les difficultés qu'éprouvent les anatomopathologistes pour grader et stadifier les TEDs mais aussi pour rapprocher les classifications des TEDs de celle des autres cancers d'origine digestive.

## Classification des TEDs

Depuis leur identification en 1907 par Oberndofer (5), les TEDs ont fait l'objet de plusieurs classifications, basées, selon les époques, sur des critères histologiques, d'évolutivité, de localisation... La classification de l'OMS 2000 (tableau 1) (6), actualisée en 2004, reconnue par l'ENETS (*European Neuro Endocrine Tumour Society*) et basée sur la différenciation tumorale, est restée la plus utilisée jusqu'en 2010. Elle avait pour défaut de mélanger le stade, le grade et la symptomatologie clinique, l'anatomopathologiste ayant rarement la notion de métastases au moment du diagnostic. En 2009, l'ENETS puis l'OMS ont proposé une nouvelle classification basée sur le degré de prolifération tumorale ou grade, meilleur garant pronostic que la classification précédente (7, 8). Le grade est déterminé par l'index mitotique et l'index Ki67, reflet de la prolifération. Selon les recommandations de l'OMS, l'index mitotique doit être évalué dans au moins 50 champs au fort grossissement et exprimé pour 10 champs. L'index Ki67 doit, quant à lui, être évalué à l'aide de l'anticorps MIB-1 en comptant le pourcentage de cellules positives dans 500 à 2 000 cellules tumorales après avoir repéré les zones de plus fort marquage nucléaire. Aux trois grades de cette classification, se rajoutent les carcinomes adéno-neuroendocrines, correspondant aux tumeurs mixtes associant un contingent adénocarcinomeux au contingent endocrine (tableau 2). Afin de faciliter la concordance entre les différentes classifications utilisées successivement, les sociétés savantes d'anatomopathologie recommandent de notifier, dans le compte rendu anatomo-pathologique définitif :

- les arguments morphologiques et immunohistochimiques en faveur d'une TED ;

Tableau 2. Classification OMS 2010.

Différenciation	Grade (ENETS)	Nb de mitoses/10hpf	Ki67
TED bien différenciée	Tumeur neuroendocrine G1	< 2	ET ≤ 2 %
	Tumeur neuroendocrine G2	2 à 20	OU 3 à 20 %
TED peu différenciée	Carcinome neuroendocrine G3 à petites cellules	> 20	OU > 20 %
	Carcinome neuroendocrine G3 à grandes cellules	> 20	OU > 20
Tumeur mixte	Carcinome adénoneuroendocrine		

- la classification OMS 2010 ;
- la classification OMS 2000 entre parenthèse ;
- le grade histologique représenté par la valeur absolue de l'index mitotique avec le nombre de champs regardés, ainsi que l'index de prolifération si celui-ci est évaluable ;
- le pTNM selon l'UICC 2010 ;
- la classification ENETS entre parenthèses, notamment pour les localisations de l'appendice et du pancréas.

Cette rédaction sera probablement amenée à se simplifier quand les cliniciens se seront approprié la classification OMS 2010. Par rapport à la classification 2000, celle-ci supprime pour les TEDs la notion de localisation et se base sur le grade. O Hentic a prouvé que ce dernier était l'un des premiers facteurs à prendre en compte, car il influençait de manière indépendante la survie : survie à 5 ans de 90,7 % pour les TEDs G1 vs 33,5 % pour les TEDs G2 et 6,8 % pour les TEDs G3 (9).

## Clinique

Le diagnostic de TED est souvent tardif, la présentation clinique étant rarement d'emblée évocatrice. Les TEDs de l'estomac ou du rectum sont souvent de découverte fortuite et peu évoluées au moment du diagnostic. Ceci est probablement lié à la performance des endoscopies et aux campagnes de dépistage du cancer colorectal. Si les TEDs appendiculaires sont rarement évoluées, au niveau du jéjunum ou de l'iléon plus de 80 % ont déjà une diffusion locorégionale ou générale au moment du diagnostic. À ce niveau, cette évolution est marquée par la présence de volumineuses adénopathies dans la racine du mésentère ou de métastases hépatiques multiples, précoces dans l'histoire naturelle de la maladie et souvent à l'origine du diagnostic (10). À noter que, dans plus de la moitié des TEDs du grêle a priori non métastatiques au moment du diagnostic, les métastases sont occultes.

## Bilan préthérapeutique

Diagnostic, prise en charge et pronostic reposent sur la biologie et l'imagerie : la biologie affirme le caractère endocriné de la tumeur et l'imagerie évalue la localisation de la lésion, ses rapports avec les organes de voisinage ainsi que la diffusion de la maladie.

## Marqueurs biologiques

Le marqueur biologique le plus spécifique reste la chromogranine A (CgA). Parmi les patients ayant une TED, 60 à 80 % ont une élévation de la CgA. C'est un dosage utile, avant tout dans le diagnostic et le suivi des lésions non fonctionnelles. Il convient toutefois de souligner que le taux de CgA est influencé par plusieurs facteurs :

- la localisation de la TED. Les TEDs iléales sont associées aux taux les plus élevés, en moyenne 5 381 ng/ml vs 529 ng/ml pour les TEDs gastriques, et les TEDs rectales de s'accompagnent jamais de modification du taux de CgA ;
- l'évolution de la maladie. La CgA est élevée chez 81 % des patients en cas de métastases vs 11 % si la maladie est localisée ;

- l'extension de la maladie. La CgA s'élève chez 38 % des patients en cas d'envahissement ganglionnaire, 69 % s'il y a moins de trois sites métastatiques, 100 % au-delà ;
- la réponse au traitement. La baisse du taux de CgA signe la bonne réponse thérapeutique avec une sensibilité et une spécificité respective de 91 % et 96 %.

À noter que le taux de CgA ne dépend pas du caractère sécrétant de la TED. La CgA peut toutefois s'élever dans de multiples situations : autres tumeurs neuro-endocrines (pancréas ou bronches), phéochromocytome, carcinome médullaire de la thyroïde, paragangliome, adénome parathyroïdien ou hypophysaire, carcinome pulmonaire à petites cellules, adénocarcinome de prostate, mais également insuffisance rénale chronique, hypergastrinémie, prise d'inhibiteur de la pompe à protons.

D'autres marqueurs sont aussi utilisés : l'alpha et la bêta HCG ont une spécificité basse mais signent l'agressivité des TEDs, le polypeptide pancréatique et la NSE ont une spécificité intermédiaire, sérotonine et 5-HIAA sont spécifiques des TEDs iléales et métastatiques, le peptide YY et la somatostatine sont spécifiques des TEDs coliques ou rectales mais avec une spécificité moindre (11-13).

## Endoscopie

L'endoscopie sert avant tout à localiser les TEDs. Seules les lésions de l'intestin antérieur, coliques ou rectales sont accessibles en endoscopie conventionnelle. Elles se présentent sous la forme de tumeur sous-muqueuse. L'analyse de leur morphologie est facilitée par l'écho-endoscopie. La vidéocapsule permet d'explorer le grêle mais son taux de détection ne dépasse pas 90 % (14).

## Imagerie conventionnelle

L'imagerie conventionnelle est indispensable avant tout acte chirurgical pour rechercher la lésion primitive et apprécier l'extension locorégionale et à distance de la maladie.

- Le scanner spiralé injecté reste l'imagerie de base. Il montre plus des signes indirects, masse infiltrant et rétractant le mésentère, que la TED elle-même souvent de petite taille. Le taux de détection de la TED primitive dépend de sa taille et de son extension, les adénopathies satellites étant souvent plus volumineuses que la lésion elle-même (15).
- L'angiographe, temps artériel avec reconstruction, est indispensable pour évaluer la résecabilité des TEDs, principalement celles qui intéressent l'iléon et s'accompagnent d'un envahissement ganglionnaire. Une atteinte rétropéritonéale ne permet pas d'envisager de résection R0, une atteinte tronculaire expose le patient à un grêle court, majeure les difficultés de dissection et impose un abord et des précautions particulières. L'atteinte mésentérique est ainsi classée en quatre stades selon l'envahissement de l'axe mésentérique supérieur : stade I atteinte distale, stade II atteinte proximale, stade III atteinte tronculaire, stade IV atteinte rétropéritonéale.
- L'IRM a la même sensibilité et spécificité que le scanner pour la détection des lésions primitives mais permet une meilleure analyse du parenchyme hépatique en cas de diffu-

x	scanner	octréoscan	Fusion octréoscan/TDM
TED			
< 1,5 cm	87 %	87 %	100 %
1,5 à 3 cm	92 %	69 %	92 %
3 à 5 cm	93 %	73 %	100 %
> 5 cm	100 %	82 %	100 %
Ganglions	69 %	48 %	76 %

Tableau 3. Sensibilité comparée du scanner, de l'octréoscan et des images de fusion pour la détection des TEDs et de l'envahissement ganglionnaire.

sion à distance. Il est donc indiqué dès qu'existe une suspicion biologique ou scannographique de diffusion hépatique. Les métastases de TED se présentent sous la forme d'une masse bien limitée hypo-intense au temps sans injection et hyperintense en T1 et T2 (16).

- L'imagerie fonctionnelle, est indispensable dans le bilan préthérapeutique et le suivi des patients. L'Octréoscan est l'imagerie de référence. Il est basé sur la présence, à la surface des cellules, de récepteurs à la somatostatine, les sstR. La mise au point d'analogues de la somatostatine à demi-vie longue et leur marquage par des radios pharmaceutiques a permis le développement de cette technique. La présence de ces récepteurs, très spécifiques, ne dépend pas du caractère sécrétant ou non de la tumeur : 82 % des TEDs fonctionnelles fixent l'octréoscan vs 73 % pour les TEDs non fonctionnelles. À noter toutefois que les petites lésions, rares, qui n'expriment pas le sstR2 ne sont pas détectables. À l'inverse, la présence de granulomes, d'une maladie auto-immune ou d'un lymphome peut être à l'origine de faux positifs. La fusion des images obtenues avec des coupes scannographiques améliore la sensibilité et la spécificité de ces deux examens tant pour la détection des lésions même petites que pour les atteintes ganglionnaires (tableau 3). La scintigraphie à la MIBG marquée à l'iode 123 (123I-Méta Iodo Benzyl Guanidine), analogue d'un précurseur des amines, peut être utile en complément de l'octréoscan. Soixante-dix pourcent des TEDs concentrent la MIBG. Le Pet-FDG (scintigraphie au 18F-2 deoxy-D-glucose) est basé sur le métabolisme accéléré des cellules tumorales. Les tumeurs les plus agressives sont les plus fonctionnelles. D'autres marqueurs encore plus spécifiques des TEDs, comme la DOPA marquée au 18F ou le 5-HTP marqué au 11C encore plus spécifiques, restent encore réservés à quelques centres. Enfin, la scintigraphie au technétium garde sa place dans la détection des localisations osseuses (3, 14).
- De nouvelles techniques transformant l'imagerie conventionnelle en imagerie métabolique sont en cours de développement. Il s'agit de l'échographie de contraste, des techniques d'analyse de densité, des techniques de perfusion, DCE-scanner et IDCE-IRM, et de l'IRM de diffusion. Ces techniques de diagnostic, semblent surtout intéressante dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et le suivi des patients (14, 17, 18).

Le bilan pré-thérapeutique repose donc sur la biologie, l'endoscopie si la lésion primitive est accessible, et l'imagerie qui doit coupler au minimum scanner et octréoscan. Les autres techniques d'imagerie conventionnelle ou fonctionnelle se plaçant en deuxième intention. Les limites entre imagerie fonctionnelle et imagerie conventionnelle deviennent floues avec l'arrivée des nouvelles technologies qui permettent d'aller au-delà du simple diagnostic.

## Traitement

Tumeur complexe, le traitement des TEDs repose sur une approche à la fois multimodale et personnalisée, adaptée à l'évolutivité de la maladie et de la symptomatologie.

Le traitement idéal est la résection chirurgicale curative R0. Or, même après une chirurgie de qualité, les patients ne sont pas à l'abri d'une récurrence ou de la poursuite de l'évolution de la maladie, principalement pour les TEDs du grêle. En effet, ces lésions sont très souvent métastatiques d'emblée, ces métastases étant occultes dans plus de la moitié des cas, multiples dans un tiers des cas ou associées à d'autres tumeurs non endocrines dans 17 à 50 % des cas.

Pour les TEDs sécrétantes, le traitement des symptômes est prioritaire. Il doit débiter dès la phase d'exploration. Il repose sur les analogues de la somatostatine. La dose doit être adaptée aux symptômes.

La chirurgie à visée curative est le traitement de référence et doit être proposée pour toute lésion a priori résectable. En analyse multivariée, c'est le seul facteur prédictif de survie (19). La résection doit être adaptée à la localisation, le risque d'envahissement locorégional dépendant de la taille de la tumeur primitive. Pour les tumeurs inférieures à 1 cm, il est recommandé de réaliser une résection limitée qui peut même être endoscopique pour les localisations rectales. Au-delà de 2 cm, la résection s'apparente à une résection carcinologique. Entre 1 et 2 cm, l'exérèse dépend du siège de la tumeur pour les lésions appendiculaires, de l'existence d'un envahissement ganglionnaire pour les lésions rectales. Le thésaurus de cancérologie digestive, accessible sur le site [www.tncd.org](http://www.tncd.org), souligne que certaines localisations ne peuvent donner lieu à des recommandations fortes en raison d'une absence de consensus entre les experts.

La chirurgie de réduction est autorisée. Bien que cette recommandation ne repose que sur des avis d'experts, la réduction de la masse tumorale semble améliorer la survie et la symptomatologie principalement en cas de syndrome carcinoloïde. À noter que la survenue de métastases hépatiques en cours d'évolution altère le pronostic. Des résections itératives peuvent également être proposées. Toutefois, l'indication de ces actes palliatifs doit reposer sur une évaluation du rapport bénéfice-risque de tels gestes. Par analyse multivariée, Durante a démontré que quatre facteurs altéraient de manière significative la survie : la pente évolutive de la tumeur, l'âge au moment de l'apparition de la maladie métastatique, le nombre de métastases hépatiques et des antécédents de résection chirurgicale sur la TED primitive ou une métastase (20).

En cas de métastases hépatiques résectables, la résection chirurgicale est le traitement de choix, le geste chirurgical pouvant être combiné à d'autres techniques de destruction tumorale, radiofréquence, chimio-embolisation.

En cas de métastases hépatiques non résectables, les techniques de destruction locales sont les seules possibles. Le taux de réponse à la radiofréquence est élevé, 80 à 95 %, mais ce geste n'est pas possible pour les lésions situées au contact du diaphragme ou des gros vaisseaux hépatiques ou portaux. La chimio-embolisation, quant à elle, ne peut pas s'appliquer en cas de thrombose portale, d'insuffisance hépatique sévère, d'antécédents de duodéno pancréatocomie céphalique. Elle

Traitements	n	PD à l'inclusion	Échec CT (%)	Relecture centralisée	RO (%)	SSP à 6 mois (%)	SSP médiane (mois)
Gefitinib (ASCO 2006)	41	Requise	34	Non	0	28	4
Octréotide PROMID ASCO GI 2009	85	Non	0	Non	-	80	14,3
RAD001	115	Requise	100	Oui	8	65	9,3
RAD001 + octréotide LAR	45	Requise	100	Oui	4	71	12,9
Sunitinid KULKE, JCO 2008	41	Non	NR		2,4	75	10,2
	66	Non	NR		16,7	70	7,7
Bevacizumab YAO, JCO 2008	44	Requise	0	Oui	18	> 90 %	14,4

Tableau 4. Comparaison des essais réalisés au cours des 5 dernières années, utilisant des thérapies ciblées.

associe classiquement 10 ml de Lipiodol à un cytotoxique (doxorubicine, streptozotocine, 5FU ou mitomycine) ou à un radio-nucléotide. À noter qu'aucune étude randomisée n'a prouvé que ces associations avaient un meilleur effet que le Lipiodol seul. Les résultats plaident en faveur de son utilisation : réponse partielle ou totale dans 80 % des cas, temps médian de progression 15 mois, survie à 5 ans 50 %.

En cas de maladie évoluée et de lésions non résécables, le choix d'une chimiothérapie dépend du degré de différenciation de la TED, de sa localisation, de sa pente évolutive évaluée sur deux imageries successives réalisées à 3 mois d'intervalle, et du rapport efficacité/toxicité de la chimiothérapie. L'association 5FU-streptozotocine est classiquement utilisée en première ligne. En deuxième ligne, il existe plusieurs alternatives : Dédécène-5FU-épirubicine, Témzolomide (stabilisation 53 %, réponse partielle 14 %), FOLFIRI (stabilisation 75 %, réponse partielle 5 %). Enfin, l'administration d'anti-sécrétoire doit toujours être proposée. L'étude PROMID, essai de phase III testant l'effet des antisécrétoires vs placebo chez des patients atteints de TEDs peu agressives (Ki67 < 2 %), a montré que le bénéfice du traitement était observé essentiellement chez les patients pour lesquels le primitif avait été réséqué ( $p < 0,01$ ) et qui avaient un envahissement hépatique limité, inférieur à 10 % ( $p < 0,001$ ) (21). Les thérapies ciblées ont également été proposées mais le gain de survie sans progression semble faible (tableau 4). Ces thérapies semblent plus efficaces sur les TEDs pancréatiques (22, 23). D'autres traitements peuvent être proposés. L'interféron apporte une amélioration de la symptomatologie dans 49 à 70 % des cas, une réponse partielle dans 10 à 15 % des cas et offre une survie sans récurrence de 12 à 36 mois, mais ses effets secondaires limitent son emploi (24). La radiothérapie métabolique semble prometteuse, mais n'est pas encore disponible en France. L'administration de DOTATOC marqué au Gallium permet d'obtenir une régression de la symptomatologie dans 80 % des cas, une réponse partielle (35 % des cas) ou une stabilisation des lésions (56 % des cas), et dans un tiers des cas une réponse complète. Dans les maladies évoluées, la survie sans progression est de 36 mois (25).

La comparaison des résultats des thérapies proposées est difficile du fait des séries inhomogènes ou des cohortes faibles de patients. Les thérapies ablatives semblent être les plus efficaces. De multiples essais de phase II ou III sont en cours tant en Europe qu'aux États-Unis pour tenter d'améliorer la prise en charge des patients atteints de TEDs non résécables.

## Conclusion

Les TEDs sont des tumeurs dont l'histoire naturelle est mal connue et dont la survie peut être prolongée même en cas de maladie métastatique. Ces lésions imposent donc une surveillance au long cours et une réévaluation régulière de leur pente évolutive. Des pauses thérapeutiques sont parfois nécessaires. La mise en place de RCP nationales, cliniques et anatomopathologiques, permet d'améliorer la prise en charge de ces patients.

## Références

1. Modlin IM, Kevin DL, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003 ; 97 : 934-59.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3063-72.
3. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 61-72.
4. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumors in a well defined French population. *Gut* 2004 ; 53 : 549-53.
5. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünnarms. *Frankf Z Pathol* 1907 ; 1 : 425-32.
6. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, et al. Histological typing of endocrine tumors, ed 2. World Health Organization. Berlin, New York : Springer ; c2000.
7. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors : towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 2009 ; 90 : 162-6.
8. Rindl G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of digestive system. World Health Organization. Classification of Tumours of the Digestive System International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon 2010 : 13-14
9. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Dokmak S, Hammel P, 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* 2010 ; 18 : 51-9.
10. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, Tyler DS. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg* 2000 ; 232 : 549-56.
11. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004 ; 25 : 458-511.
12. Modlin J, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AK. Gastrointestinal carcinoids : the evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 : 572-82.
13. Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011 ; 108 : 305-12.
14. Van Tuyl S, Van Noorden J, Timmer R, Stolk M, Kuipers E, Taal B. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 66-72.
15. Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 21 : 43-68.
16. Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O. Role of Imaging in the preoperative staging of small bowel neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2010 ; 211 : 620-7.
17. Dörffel Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med* 2008 ; 29 : 506-14.
18. Massironi S, Conte D, Sciola V, Pirola L, Paggi S, Fraquelli M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2010 ; 42 : 635-41.
19. Akerstrom G, Hellman P. Surgical aspects of neuroendocrine tumors. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 237-50.
20. Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvallard P, Leboulleux S, Elias D et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009 ; 16 : 585-97.
21. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, 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. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4656-63.
22. Oberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 72-80.
23. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol* 2011 : <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2011.08.006>
24. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D, Lohmann T. Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *J Interferon Cytokine Res* 2006 ; 26 : 8-13.
25. Frilling A, Weber F, Saner F, Bockisch A, Hofmann M, Mueller-Brand J, Broelsch CE. Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2006 ; 140 : 968-76.