



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**CHIMIOTHÉRAPIES À BASE D'IRINOTECAN,
D'OXALIPLATINE ET DE FLUOROPYRIMIDINES DANS LES
TUMEURS NEUROENDOCRINES DIGESTIVES DE HAUT
GRADE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur LAYLA EL ACHHAB

Née le 20/05/1987 à Tounfit

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie Médicale

Sous la direction de :

Professeur MELLAS NAWFEL

Session Juin 2017

PLAN

INTRODUCTION	4
I. Objectifs du travail	5
1 ère partie: PARTIE THÉORIQUE	6
I. Généralités	7
1. Introduction	7
2. Origine embryonnaire	7
3. Organisation anatomique	8
4. Fonctions	9
5. Histoire naturelle des TNE gastro-entéro-pancréatiques	11
6. Les syndromes génétiques héréditaires	16
II. Tumeurs neuroendocrines digestives	20
1. Épidémiologie	20
2. Diagnostic	21
3. Stadification de la maladie	42
4. Prise en charge	44
A. Moyens thérapeutiques	44
B. Indications thérapeutiques	72
2ème Partie: ÉTUDE ET RÉSULTATS	88
I. Matériels et méthodes	89
1. Lieu d'étude	89
2. Type de l'étude et critères d'inclusion	89
II. Résultats	90
1. Épidémiologie	90
2. Clinique	90
3. Localisation, imagerie	91
4. Histologie	93
5. Traitement	95
III. Discussion	100

IV. Conclusion	112
V. Annexes	113
VI. Références	119

INTRODUCTION

I. Introduction et Objectifs du travail :

Les tumeurs neuroendocrines digestives représentent un groupe de tumeurs rares et hétérogènes dans leur présentation clinique et leur profil évolutif. Cette hétérogénéité étant directement responsable d'une prise en charge thérapeutique difficile et non consensuelle.

Bien que des progrès récents significatifs aient été enregistrés dans le traitement des tumeurs neuroendocrines de bas grade notamment pancréatiques en termes de thérapies ciblées et de radiologie interventionnelle, les moyens thérapeutiques pour les tumeurs de haut grade restent cependant assez limités, la chimiothérapie conventionnelle reste l'arme thérapeutique essentielle et ces tumeurs sont traitées par analogie aux tumeurs pulmonaires à petites cellules.

L'objectif de notre travail est d'étudier la place de la chimiothérapie systémique à base fluoropyrimidines, d'oxaliplatine et d'Irinotécan dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives de haut grade métastatiques, à propos de 13 patients suivis au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital Erasme. Le protocole FOLFIRINOX (5FU– Irinotécan– Oxaliplatine) est de plus en plus utilisé en pratique chez ce type de patients.

1^{ère} Partie

PARTIE THÉORIQUE

I. Généralités :

1. Introduction :

Les tumeurs neuroendocrines se développent à partir de cellules du système endocrinien diffus, ensemble ubiquitaire de cellules dispersées dans les épithéliums de revêtement des tractus digestif et respiratoire essentiellement, dotées d'activité hormonale.

Les tumeurs neuroendocrines digestives primitives peuvent se situer dans tout l'appareil digestif, incluant le tube digestif (de l'œsophage à l'anus), le pancréas et exceptionnellement le foie et la vésicule biliaire.

On distingue les tumeurs fonctionnelles, responsables de symptômes cliniques liés à une production tumorale de peptides ou d'amines nécessitant un traitement symptomatique spécifique, et les tumeurs non fonctionnelles, sans symptômes cliniques.

2. Origine embryonnaire :

L'origine embryonnaire des cellules endocrines a longtemps été discutée. Durant de nombreuses décennies, la conception dominante prétendait que les cellules du système endocrinien diffus dérivait de précurseurs issus de la crête neurale qui migraient vers leur localisation définitive. Les cellules endocrines des tissus périphériques étaient alors regroupées dans un système commun, appelé APUD (pour amine precursor uptake and decarboxylation).

Cette ancienne conception est désormais abandonnée et l'essor de l'embryologie et de la biologie développementale a permis de préciser l'origine embryonnaire des cellules endocrines. En réalité, même si certaines cellules endocrines dérivent effectivement de la crête neurale (cellules de la médullo-surrénale ou cellules para-folliculaires de la thyroïde par exemple), la plupart se forment sur place et proviennent des mêmes précurseurs que les cellules épithéliales

environnantes [62].

Dans le pancréas, la même cellule souche est à l'origine des cellules acinaires, canalaire, centro-acinaire et endocrines. Dans le tube digestif, la situation est plus complexe. L'intestin embryonnaire est divisé en trois segments distincts (antérieur, moyen et postérieur) qui possèdent chacun un compartiment spécifique de précurseurs d'où dérive l'ensemble des cellules épithéliales du segment considéré. Les cellules endocrines digestives dérivent d'un précurseur spécifique de chacun des trois segments, mais commun aux cellules endocrines et autres cellules exocrines de l'environnement [63].

La différenciation endocrine à partir des précurseurs souches va impliquer différents facteurs selon l'organe considéré mais le schéma général reste identique et suit trois grandes étapes dont (1) l'émergence du précurseur commun à l'ensemble des cellules endocrines de l'organe en réponse à l'induction d'un facteur de transcription spécifique tel que la neurogénine 3 pour le tube digestif et le pancréas endocrine; puis (2) l'émergence des précurseurs des différentes lignées endocrines présentes au sein de l'organe, cette étape dépend de l'activation séquentielle de plusieurs facteurs de transcription ; et (3) la différenciation terminale des cellules endocrines en cellules spécialisées, étape elle-même contrôlée par différents facteurs spécifiques [64,65] .

3. Organisation anatomique :

Les cellules endocrines s'organisent ensuite selon trois modes : (1) certaines constituent des organes autonomes, ou glandes endocrines, tels que l'hypophyse, la thyroïde ou le thymus ; (2) d'autres sont associées aux organes sexuels ; (3) tandis que d'autres sont associées à d'autres types cellulaires, au sein desquels elles forment le système endocrinien diffus. C'est à cette dernière catégorie qu'appartiennent les cellules endocrines du tractus digestif et celles annexées aux

muqueuses respiratoires et au revêtement de nombreux canaux excréteurs des glandes endocrines.

Le système endocrine diffus associé au tractus digestif peut être d'ailleurs considéré comme la plus grande glande endocrine de l'organisme, tant en termes de densité cellulaire que de variétés d'hormones synthétisées et sécrétées.

4. Fonctions :

La propriété intrinsèque d'une cellule endocrine est de synthétiser, puis de sécréter une ou plusieurs hormones. Une hormone est un médiateur chimique qui possède des propriétés fondamentales : elle agit de manière sélective sur des cellules cibles spécifiques, son effet est médié par la fixation de l'hormone sur un ou des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules cibles et cette fixation engendre la stimulation du récepteur qui va modifier l'activité biologique de la cible et induire un rétrocontrôle négatif sur la production de l'hormone.

Les hormones sont classiquement sécrétées par les cellules endocrines dans le tissu conjonctif, avant de rejoindre éventuellement le réseau vasculaire. Trois voies d'action des hormones sont alors envisageables : (1) la voie endocrine qui correspond au passage de l'hormone dans la circulation sanguine et à sa diffusion dans l'ensemble de l'organisme, opérant ainsi une action sur des cibles cellulaires situées à distance, (2) la voie paracrine qui correspond à la diffusion locale de l'hormone, permettant ainsi une action sur des cibles cellulaires à courte distance, et (3) la voie autocrine qui correspond au cas où la cellule productrice de l'hormone et la cellule cible sont une seule et même cellule.

Les hormones utilisent majoritairement la voie d'action endocrine et sont capables de réguler leur synthèse et sécrétion par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Ce rétrocontrôle est la conséquence de l'action biologique de l'hormone sur la cellule cible et est une caractéristique spécifique de ce type particulier de protéine.

Les hormones sont classées chimiquement en trois catégories : (1) les hormones stéroïdes de nature lipidique dont font partie les œstrogènes et la testostérone, (2) les hormones monoaminées de nature protidique et de solubilité variable telles que l'adrénaline ou les hormones stéroïdiennes, (3) les hormones peptidiques de nature protidique, solubles dans le plasma et qui sont sécrétées par les cellules endocrines.

Si l'on prend l'exemple du tube digestif, il est recensé, à ce jour, au moins 13 types différents de cellules endocrines qui vont sécréter différentes hormones comme la sérotonine, la somatostatine ou encore la gastrine. Dans le pancréas, les cellules endocrines sont regroupées en structures appelées îlots de Langerhans et sont aussi de nature sécrétoire différente. On distingue les cellules α (qui sécrètent le glucagon), β (insuline), ω (somatostatine), PP (polypeptide pancréatique) et ϕ (ghréline).

Ces médiateurs sont stockés dans des vésicules ou grains de sécrétion et leur sécrétion est régulée par des récepteurs couplés aux protéines G, des canaux ioniques ou encore des récepteurs à activité tyrosine-kinase. En réponse à des stimuli extracellulaires, les médiateurs seront libérés dans le milieu extracellulaire par exocytose.

Ces grains de sécrétion assurent aussi la fonction de maturation des hormones qu'ils contiennent. En effet, ils participent à l'activation de la pro-hormone en hormone active via un équipement enzymatique riche, dont font partie les convertases PC1, 2 et 3. D'autres protéines composant la matrice des grains de sécrétion, comme la chromogranine A (CgA), sont indispensables aux mécanismes de fusion des grains de sécrétion à la membrane cellulaire [66,67].

La CgA est donc libérée avec l'hormone dans le milieu extracellulaire et, en ce sens, est considérée comme un marqueur endocrine qui pourra être dosé dans le sérum humain [68].

D'autres protéines, telle que la synaptophysine (glycoprotéine membranaire des vésicules de sécrétion), sont des marqueurs dits « neuroendocrines » car communs aux cellules endocrines et nerveuses. Cette expression de marqueurs communs justifie d'ailleurs le terme de « tumeur neuroendocrine ».

5. Histoire naturelle des TNE gastro-entéro-pancréatiques :

a. Développement et progression

L'histoire naturelle des TNE-GEPs peut être résumée par trois étapes se déroulant successivement : la phase d'initiation durant laquelle émerge un clone néoplasique, la phase d'invasion locale pendant laquelle le clone se développe au sein de l'organe qui lui a donné naissance, et la phase de dissémination métastatique, caractérisée par la dispersion du clone néoplasique vers des organes régionaux ou à distance.

Les mécanismes précoces qui régissent la phase d'initiation et l'émergence d'un clone néoplasique sont pratiquement inconnus, sauf pour les tumeurs endocrines gastriques à cellules ECL (entérochromaffine-like) qui surviennent dans un contexte d'hypergastrinémie chronique. En effet, les étapes qui récapitulent le développement de la tumeur à partir d'une hyperplasie endocrine sont morphologiquement très bien décrites [69]. Néanmoins, ces cas particuliers ne peuvent en aucun cas être extrapolés aux autres TNEGEPs.

Il est important de noter que ni les principaux oncogènes connus (SRC, MYC, RAS, FOS, HER2, RET ...), ni les principaux gènes suppresseurs de tumeurs (p53, BRCA, RB ...) ne semblent impliqués dans la tumorigenèse neuroendocrine gastroentéropancréatique (sauf cas très particulier des carcinomes pancréatiques de haut grade).

Des mutations ou altérations de ces gènes ont été retrouvées dans certaines formes très atypiques et agressives, représentant seulement 5 à 10% des cas [70].

Quelques gènes ou aberrations génétiques potentiellement impliqués dans la tumorigenèse neuroendocrine ont été suspectés, tels que DPC/SMAD4, p14/p15, ainsi que des gènes suppresseurs de tumeurs localisés sur les chromosomes 18 et 3 sans que leurs implications soient réellement validées [71, 72, 73,74].

Plus récemment, il a été mis en évidence que les gènes DAXX et ATRXX, deux sous-unités d'un complexe impliqué dans le remodelage de la chromatine, étaient mutés dans presque la moitié des tumeurs endocrines pancréatiques [75]. Une autre étude rapporte que la mutation inactivatrice de ces deux gènes est retrouvée exclusivement dans les tumeurs pancréatiques G1 et G2, et pas dans les carcinomes pancréatiques. Comme noté précédemment, la très grande majorité des carcinomes endocrines pancréatiques présente des mutations de p53, ainsi que de Rb [76]. A noter que toutes ces études concernent seulement les tumeurs neuroendocrines pancréatiques, et qu'aucune mutation n'a été rapportée pour celles du tractus digestif, même si une étude de 2008 a suggéré l'implication du gène suppresseur de tumeurs APC dans les TNE nonpancréatiques [77].

Le profil génomique d'une série de 48 tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle a été publié récemment. Les auteurs montrent que des mutations de certains composants de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR sont fréquentes (33% des tumeurs), ainsi que les pertes du gène suppresseur de tumeur SMAD4 (46%) même si aucune mutation de ce dernier n'a été mise en évidence. De plus, l'étude montre que le gène SRC est fréquemment amplifié dans ces tumeurs de l'intestin grêle [78]. De façon intéressante, le rôle de la kinase SRC a déjà été suggéré, via un rôle sur l'activation de mTOR dans les cellules neuroendocrines [79].

En 2013, une autre étude génomique d'une série de 180 TNE de l'intestin grêle montre des délétions du gène CDKN1B (codant pour p27, régulateur négatif du cycle cellulaire) dans 8% des cas, suggérant ainsi un rôle potentiel des mécanismes de

régulation du cycle cellulaire dans la tumorigenèse et la progression des TNE–GEPs intestinales [80].

La phase de croissance locale est beaucoup mieux caractérisée car c'est à des stades tardifs de cette phase que la grande majorité des TNE–GEPs sont diagnostiquées. La tumeur se développe localement au sein du tissu-hôte en élaborant un stroma particulier qui se caractérise par une très riche vascularisation. Ce stroma très vascularisé est d'ailleurs un signe diagnostique essentiel pour les pathologistes et radiologues, et est probablement dû à la conservation par les cellules endocrines tumorales des propriétés pro-angiogéniques des cellules endocrines normales dont elles dérivent. Ces propriétés s'expriment, entre autres, par l'expression constitutive de facteurs angiogéniques comme le VEGF (vascular endothelial growth factor) [81].

Durant cette phase de croissance, les TNE–GEPs se développent d'abord de façon expansive, en repoussant les tissus de voisinage sans les envahir. Elles sont alors très souvent bien délimitées, voire encapsulées. Ce n'est que dans une phase tardive qu'elles deviennent infiltrantes.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la progression tumorale des TNE–GEPs sont toujours très mal connus à l'heure actuelle, même si des travaux ont mis en lumière l'implication de certains facteurs de croissance comme l'IGF (insulin-like growth factor), le VEGF, l'EGF, le TGF β ou encore le PDGF.

Etant donné le caractère hypervascularisé des TNE–GEPs, il semble pertinent, au premier abord, de s'intéresser au VEGF. L'expression de ce facteur de croissance semble dépendre du type de lésion considéré puisque, dans les tumeurs pancréatiques, elle est plus élevée dans les formes différenciées que dans les formes peu différenciées. De plus, plusieurs études démontrent que l'augmentation de la densité vasculaire au sein des TNE–GEPs est associée à un meilleur pronostic que

dans le cas contraire. Cette particularité, qui s'oppose diamétralement au dogme classique valable pour les adénocarcinomes, est soutenue par plusieurs observations [82, 83].

Tout d'abord, la densité vasculaire est plus élevée dans les tumeurs bénignes que dans les tumeurs malignes, et chez ces dernières, elle est inversement corrélée au grade tumoral [84, 85].

Ensuite, l'implication du VEGF dans la progression des TNE-GEPs n'a jamais été validée dans des modèles *in vitro* ou *in vivo*, ni dans les tumeurs humaines. Il semble néanmoins que la relation entre expression du VEGF et TNE-GEPs soit forte, même si celle-ci est plus complexe que pour les adénocarcinomes [86,87].

En ce qui concerne l'EGF (epidermal growth factor), l'expression de son récepteur a été rapportée dans des gastrinomes et la surexpression de ce récepteur (retrouvée dans 15–20% des gastrinomes) est corrélée avec la croissance tumorale et l'agressivité [88].

Pour le TGF β (transforming growth factor beta), l'isoforme 1 de cette cytokine (TGF β -1) et ses récepteurs sont retrouvés dans des TNE-GEPs humaines, ainsi que dans des lignées cellulaires endocrines tumorales. Le TGF β -1 est responsable de l'inhibition de la croissance cellulaire, qu'elle soit dépendante ou non de l'ancrage cellulaire, via un arrêt du cycle cellulaire. En agissant de façon autocrine et paracrine sur les cellules, il pourrait être responsable du faible taux prolifératif des TNEGEPs. Une étude plus récente rapporte la surexpression du TGF β et du TGF β 1R dans les tumeurs neuroendocrines du tractus digestif [89,90].

Pour le PDGF (platelet-derived growth factor), l'expression d'un de ces récepteurs (PDGF β R) est retrouvée dans des tumeurs endocrines pancréatiques et dans les métastases associées. Les auteurs notent une surpression de ce récepteur dans les cellules tumorales et stromales par rapport aux îlots de Langerhans sains. La

présence des récepteurs au PDGF dans le stroma pourrait suggérer un rôle dans la stimulation des cellules tumorales et stromales, de façon autocrine et/ou paracrine [91,92].

La dernière étape de l'histoire naturelle des TNE-GEPs réside en la dissémination métastatique du clone néoplasique. Cette phase est tardive et inconstante et c'est souvent à ce stade que les TNE-GEPs sont diagnostiquées : en effet, 37% des tumeurs colorectales, 39% des tumeurs de l'intestin grêle et 64% des tumeurs pancréatiques présentent déjà des atteintes à distance lors du diagnostic. Certains cas sont même révélés par des métastases inaugurales [93].

Ces atteintes métastatiques à distance vont toucher essentiellement le foie et attestent du caractère malin de la tumeur. Néanmoins, certaines disséminations métastatiques progressent très lentement et peuvent donc être compatibles avec des survies prolongées. De façon générale, le développement de foyers tumoraux secondaires est tout de même corrélé à une diminution de la survie médiane des patients atteints de TNE-GEPs (de 107 mois à 57 mois pour les tumeurs endocrines du duodénum et de 136 mois à 24 mois pour les tumeurs pancréatiques) [93].

Outre l'atteinte hépatique, des foyers secondaires peuvent se développer dans le cerveau, le cœur, l'os, le poumon ainsi que les ovaires. La fréquence de ces métastases va dépendre du type tumoral considéré [94,95].

b. Hétérogénéité

Les TNE présentent une très grande diversité qui reflète la grande hétérogénéité, fonctionnelle, structurale et embryologique, des cellules endocrines normales dont elles dérivent.

Les TNE-GEPs sont caractérisées par une très grande variété de profils évolutifs, ce qui complique significativement la prise en charge clinique des patients et en particulier l'orientation thérapeutique. Un grand nombre de tumeurs présente un

comportement bénin, sans envahissement des tissus voisins, ni métastases, ni récurrence après résection ; tandis que d'autres se comportent comme d'authentiques tumeurs malignes avec risque de métastases et de rechute.

Même si leur évolution est lente, certaines TNE-GEPs peuvent former des masses considérables qui peuvent engager le pronostic vital.

D'autres profils évolutifs sont rencontrés : certaines tumeurs sont stables pendant un temps variable, puis vont progresser rapidement ; certaines progressent d'emblée et entraînent le décès ; enfin, d'autres évoluent par poussées successives avec alternance de phases de stabilité et de progression de durée variable [96].

6. Les syndromes génétiques héréditaires

Bien que la grande majorité des TNE-GEPs soit sporadique, certaines tumeurs bien différenciées, notamment duodéno-pancréatiques, peuvent s'intégrer dans des maladies pour lesquelles il existe une prédisposition génétique.

Il existe néanmoins 4 syndromes héréditaires de prédisposition génétique associés à un risque de développement de TNE-GEPs : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1, le syndrome de von Hippel-Lindau, la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville [97].

a. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, ou syndrome de Wermer) est un syndrome de susceptibilité tumorale autosomal dominant qui engendre l'apparition de tumeurs endocrines des parathyroïdes, du duodénum, du pancréas endocrine, de l'antéhypophyse, du cortex surrénalien, du thymus et des bronches. Sa prévalence est estimée à 1 pour 40 000.

La plupart des patients (90%) présentent des atteintes parathyroïdiennes avec des adénomes. La seconde localisation des lésions NEM1, en termes de fréquence, est le tissu entéropancréatique. Des gastrinomes duodénaux sont fréquemment

retrouvés, et sont caractérisés par une évolution maligne dans 40% des cas.

Au niveau pancréatique, les lésions causées résultent surtout en des insulinomes, bénins pour la plupart (90% des cas). Hors insulinomes, de rares tumeurs agressives peuvent émerger, telles des gastrinomes pancréatiques ou des VIPomes (tumeurs sécrétant le vasoactive intestinal peptide).

Le gène NEM1 est situé sur le chromosome 11q13 et code pour la ménine, une protéine de 67 kDa localisée dans le noyau cellulaire, dans le cytoplasme et aux environs des télomères. Des mutations germinales de NEM1 sont identifiables chez 70 à 90% des familles touchées par ce syndrome. Les profils mutationnels observés dans les lignées germinales et somatiques sont équivalents, et vont donner lieu, dans 80% des cas, à une absence de la ménine ou à sa troncature [98].

La ménine peut se lier directement à l'ADN et joue un rôle dans la régulation transcriptionnelle via une séquence de localisation nucléaire. La protéine va aussi interagir avec un très grand nombre de partenaires et donc être impliquée dans des mécanismes divers et variés [99, 100, 101].

De nombreuses études, notamment menées chez des modèles murins, ont montré que NEM1 est un gène suppresseur de tumeur. En effet, les souris KO hétérozygotes pour ce gène sont un bon modèle de la pathologie NEM1. A partir de 16 mois, elles développent des tumeurs de la parathyroïde, des insulinomes et des prolactinomes [102, 103].

b. Syndrome de Von Hippel–Lindau

La maladie de Von Hippel–Lindau (VHL) est un syndrome néoplasique autosomal dominant, résultant de la mutation germinale du gène VHL. Cette pathologie engendre le développement d'hémangioblastomes de la rétine et du système nerveux central, des phéochromocytomes ou encore des tumeurs pancréatiques.

Chez 11 à 17% des patients VHL, c'est le compartiment endocrine qui est touché, avec l'apparition de tumeurs endocrines pancréatiques à potentiel métastatique. A noter que, dans 20 à 30% des cas, l'absence de la protéine VHL (pVHL) est due à des délétions larges du gène VHL. Ce gène suppresseur de tumeur est localisé sur le chromosome 3p25–26 et code pour pVHL qui transite entre le noyau et le cytoplasme et dont une de ses fonctions va être de dégrader la sous-unité α des facteurs HIFs (Hypoxia-Inducible Factors). L'absence de pVHL va donc induire une stabilisation des HIFs et la production non contrôlée des facteurs de croissance dont le VEGF qui vont favoriser le développement tumoral [104].

pVHL possède d'autres rôles complexes, notamment dans la régulation du cycle cellulaire, la transcription (élongation de l'ARN et stabilité de l'ARN messager) et l'organisation du cytosquelette [105].

c. Neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1, ou maladie de Recklinghausen) est une maladie autosomale dominante relativement fréquente (incidence estimée à 1 cas pour 2500) qui prédispose à des tumeurs cutanées et à des tumeurs des systèmes nerveux central et périphérique. Chez un faible pourcentage de patients, la NF1 est aussi responsable de phéochromocytomes, de paragangliomes, et de tumeurs de la sphère digestive (duodénum principalement, estomac et pancréas plus rarement).

Cette pathologie résulte de la perte de fonction de la neurofibromine 1, protéine codée par le gène NF1 (chromosome 17q11–2) et impliquée dans la régulation négative des petites protéines G (Ras-GTP/Ras-GDP notamment) et la voie mTOR (mammalian target of rapamycin) via une action sur la protéine TSC2 [106].

d. Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville est aussi un syndrome génétique de nature autosomale dominante dû à l'inactivation de 2 gènes, TSC1 (9q34) et TSC2

(16p13.3), codant respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Les deux protéines régulent négativement la signalisation mTOR, et l'absence d'une de ces protéines va entraîner une suractivation de la voie de signalisation. Une étude a d'ailleurs montré que l'inactivation de TSC2 dans des cellules β -pancréatiques induisait leur prolifération, de façon mTOR-dépendante [107].

La recherche d'un syndrome de prédisposition génétique (essentiellement NEM 1) est donc indispensable en cas de TNE duodénale ou pancréatique, par contre, elle paraît inutile devant une TNE œsophagienne, appendiculaire, iléale et jéjunale, rectale, colique, gastrique (sauf si SZE associé).

II. Tumeurs neuroendocrines digestives

1. Épidémiologie :

Les TNE–GEPs constituent un groupe de tumeurs plutôt rares, puisque leur incidence est estimée à environ 2,5 à 5 cas pour 100 000. Les données du SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) indiquent que la prévalence et l'incidence des TNE–GEPs ont augmenté depuis le milieu des années 1980 à l'échelle européenne et mondiale. Ces tendances peuvent être, en partie, expliquées par l'amélioration des techniques d'imagerie endoscopique et radiologique ainsi que des diagnostics histologiques.

Les registres américains et français rapportent des distributions anatomiques des TNE–GEPs semblables. La principale étude française indique les incidences suivantes, par ordre d'importance et pour les principales localisations : intestin grêle (38,9%), région colorectale (27,1%) et pancréas (20,5%). Néanmoins, une étude plus récente des mêmes auteurs, rapporte des disparités importantes au sein même du continent européen [108].

Si l'on s'intéresse au degré de différenciation, il apparaît que les TNE–GEPs bien différenciées sont surreprésentées par rapport aux TNE–GEPs peu différenciées (le ratio étant environ de 80/20 pour l'Autriche et l'Angleterre). En France, les CNE représentent 15% des TNE digestives, ces chiffres varient entre 7 à 21% selon les études [272] et moins de 1% de l'ensemble des tumeurs malignes gastro–intestinales.

De façon globale, les TNE–GEPs représentent environ 2% des tumeurs malignes gastro–intestinales [210, 211].

2. Diagnostic :

a. Sites anatomiques de développement :

- **Pancréas**

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNETs) représentent environ 10% des TNE–GEPs. En se basant sur les données du SEER, l'incidence annuelle entre 1973 et 2000 est de 1,8/1 million dans la population des femmes, et 2,6 pour les hommes, avec un pic de fréquence entre 40 et 69 ans.

Souvent associées à l'un des quatre syndromes de prédisposition génétique préalablement décrits, les pNETs sont divisées en dix catégories, dont neuf concernent des pNETs fonctionnelles. La dernière catégorie regroupe les pNETs non fonctionnelles qui constituent la majorité des pNETs.

Les pNETs fonctionnelles regroupent, entre autres, les insulinomes (70%), les VIPomes, les glucagonomes (15%) les gastrinomes et les somatostatatinomes (10%), ces deux dernières tumeurs ont un fort pouvoir métastatiques (80–90%). Les Vipomes et récemment les cholecystokininomes sont plus rares.

Les pNETs sont majoritairement localisées dans la queue et la tête du pancréas (49% et 31% des pNETs, respectivement) et sont malignes dans plus de la moitié des cas (sauf pour les insulinomes qui sont majoritairement bénins). Ce fort potentiel de malignité fait que 50% des pNETs est déjà métastatique lors du diagnostic, le foie étant toujours le site métastatique le plus fréquent [109].

- **Estomac**

Les tumeurs endocrines de l'estomac représentent environ 23% des TNE–GEPs et se développent majoritairement à partir des cellules entérochromaffine–like (ECL), qui représentent environ 2% des cellules gastriques.

3 grands types de tumeurs sont décrits : les tumeurs à cellules ECL de type I qui se développent dans un contexte de gastrite chronique atrophique, les tumeurs à

cellules ECL de type II qui surviennent dans un contexte de syndrome de Zollinger–Ellison (hypergastrinémie secondaire à un gastrinome, bien souvent apparaissant dans un cadre NEM1), et les tumeurs à cellules ECL de type III qui sont des pathologies sporadiques, de plus mauvais pronostic et très souvent invasives et métastatiques [83, 110].

- **Duodénum et jéjunum proximal**

Les tumeurs endocrines duodénales et du jéjunum proximal font partie, avec les tumeurs gastriques et pancréatiques, des tumeurs de l'intestin antérieur. Selon le registre SEER, elles représentent 7% de l'ensemble des TNE–GEPs et sont très souvent fonctionnelles [93].

Cinq groupes sont classiquement décrits : les gastrinomes qui peuvent être sporadiques ou associés à un syndrome NEM–1 et responsables d'un syndrome de Zollinger–Ellison, les somatostatинomes qui sont localisés préférentiellement au niveau de l'ampoule de Vater ou dans les zones proches et peuvent être associés à une neurofibromatose de type 1, les tumeurs non fonctionnelles qui sécrètent de la sérotonine (plus rarement de la gastrine et de la calcitonine) et qui sont généralement bénignes, les carcinomes peu différenciés, qui constituent des tumeurs de forte malignité et souvent déjà métastatiques au moment du diagnostic et les paragangliomes gangliocytiques, qui sont localisés au niveau de l'ampoule de Vater et souvent bénins malgré leur grande taille [83].

- **Jéjunum distal et iléon**

Les tumeurs affectant la partie distale du jéjunum et l'iléon représentent environ 25% des TNE–GEPs. La grande majorité de ces tumeurs sécrète de la sérotonine et de la substance P et est associée à un syndrome carcinoïde chez 20 à 50% des patients [93].

Ces tumeurs sont très souvent détectées à un stade avancé et sont déjà

métastatiques chez plus de 50% des patients. Il est intéressant de noter que 17% des patients présentent une association tumorale avec d'autres cancers non endocrines, signe de la sécrétion de facteurs de croissance tumoraux par ces TNE-GEPs.

Ces tumeurs sont majoritairement sporadiques, seules 1% apparaissent dans un contexte de prédisposition génétique [110, 83].

- **Appendice**

Les tumeurs appendiculaires représentent 5% des TNE-GEPs et la majorité (70–80%) surviennent à la pointe de l'appendice, zone dans laquelle les cellules endocrines épithéliales sont les plus nombreuses [93].

Comme les tumeurs du jéjunum distal et du côlon, elles sont associées dans 15% des cas à d'autres cancers non endocrines.

Elles sont très majoritairement asymptomatiques (90% des cas) et sont découvertes de manière fortuite lors d'une exploration chirurgicale de l'abdomen ou lors d'appendicite aiguë. Leur comportement est le plus souvent bénin et le risque de métastases très faible puisqu'inférieur à 3% (Brunaud et al.2004 ; Couvelard, 2005). Les taux de survie à 5 ans sont de 94% pour des tumeurs localisées, 85% lorsque des atteintes ganglionnaires sont présentes et 34% pour les tumeurs métastatiques [83, 110].

- **Côlon**

Les tumeurs endocrines coliques représentent environ 5% des TNE-GEPs. Se développant à partir des cellules endocrines épithéliales coliques, ce sont principalement des carcinomes peu différenciés qui sécrètent la sérotonine. Deux tiers de ces tumeurs sont retrouvés dans le côlon droit, dont presque la moitié au niveau du caecum. Moins de 5% des patients présentent un syndrome carcinoïde. Ces tumeurs sont plutôt de mauvais pronostic, puisque la survie globale à 5 ans est de 70% pour les patients atteints localement, 44% lors d'atteinte ganglionnaire et

seulement 44% pour ceux présentant des métastases.

A noter qu'une association avec une tumeur non endocrine du côlon est retrouvée chez 13% des patients [110, 111].

- **Rectum**

Les tumeurs endocrines rectales sont plus fréquentes que les tumeurs coliques, et représenteraient environ 25% des TNE-GEPs. Elles sont découvertes de façon fortuite lors d'une coloscopie ; et sont très souvent asymptomatiques (50% des cas), non fonctionnelles, de petite taille (<1 cm, 80% des cas) et localisées au moment du diagnostic.

A noter que les tumeurs rectales n'expriment pas la CgA, mais conservent majoritairement l'expression de chromogranine B et de la synaptophysine. Ces tumeurs peuvent sécréter de l'entéroglucagon ainsi que le polypeptide pancréatique, et plus rarement de la sérotonine.

Des carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont très rarement diagnostiqués pour cette localisation. La survie globale à 5 ans est de 72% et chute à 10% chez les patients présentant des métastases à distance [110, 111].

b. Présentation clinique

- **Caractérisation de l'état fonctionnel**

Une tumeur endocrine sera qualifiée de fonctionnelle dès lors qu'elle sécrète des peptides de nature hormonale, qui seront responsables de l'apparition d'un syndrome clinique d'hypersécrétion hormonale ou syndrome carcinoïde.

Il est important de noter que le terme « non fonctionnel » est un non-sens puisque qu'une tumeur non fonctionnelle n'induirait pas de syndrome fonctionnel mais pourra quand même sécréter des peptides (polypeptide pancréatique, neuron-specific enolase, CgA, ghréline et neurotensine entre autres), et ceux-ci ne seront pas la cause d'un syndrome clinique [112].

Les symptômes d'hypersécrétion n'étant que rarement reliés à la présence d'une TNE-GEP, le délai de diagnostic est retardé de 5 à 7 ans en moyenne, favorisant le risque de développement de foyers tumoraux secondaires [113].

La grande majorité des TNE-GEPs sont non fonctionnelles (même si la sécrétion de peptide actif peut survenir tardivement), et leur diagnostic est alors posé sur la base du développement d'une masse tumorale et/ou de l'apparition de métastases (hépatiques dans la plupart des cas) [114].

En termes de symptômes, une tumeur présentant un syndrome fonctionnel peut provoquer des diarrhées motrices, des flushs cutanés (aussi qualifiés de bouffées vasomotrices qui correspondent à des rougeurs brutales du cou et du visage), et éventuellement une valvulopathie cardiaque (grêle, estomac ++ par hypersérotoninémie).

Une tumeur non fonctionnelle peut se manifester par un syndrome tumoral non spécifique : syndrome occlusif, syndrome de compression tumoral, douleur abdominale...

- Particularités cliniques en fonction de l'hormone sécrétée : (Tableau 1)

	Insulinome	Gastrinome	VIPome	Glucagonome	Somatostatine
Localisation	Pancréas+ ++ Duodénum	Duodénum Pancréas	Pancréas	Pancréas	Pancréas Duodénum
Hormone sécrétée	Insuline	Gastrine	VIP (peptide vasoactif intestinal)	Glucagon	Somatostatine
Symptômes	Hypoglycémies survenant lors du jeune ou de l'exercice	SZE Maladie ulcéreuse récidivante sévère Diarrhée par augmentation des sécrétions digestives/malabsorption 30% dans NEM1	Diarrhée sécrétoire aqueuse AMG Déshydratation Flush Hypokaliémie Achlorhydrie	Érythème nécrotique migrateur Diabète Thrombose veineuse profonde Dépression 20% NEM1	Diarrhée Stéatorrhée AMG Diabète Lithiase vésicule Hypochlorhydrie gastrique

c. Marqueurs biologiques :

Une grande proportion de TNE-GEPs étant capable de synthétiser et/ou de sécréter une ou plusieurs hormones, il convient d'établir un profil hormonal du patient porteur de la tumeur.

Certaines hormones vont être spécifiques d'un type de TNE-GEPs, notamment dans le cas des tumeurs présentant un syndrome fonctionnel : c'est alors l'hormone

hypersécrétée qui fera office de marqueur (insuline, dans le cas d'un insulinome, gastrine dans le cas d'un gastrinome...) [109, 115].

D'autres hormones, telles que les 5-HIAA (acide 5-hydroxy-indole acétique) sont spécifiques des carcinomes endocrines du tractus digestif. Les 5-HIAA sont des déchets éliminés dans l'urine suite à la dégradation de la sérotonine par le foie. La sérotonine est une hormone sécrétée par les tumeurs endocrines de l'intestin moyen (partie distale du duodénum, jéjunum, iléon, caecum, appendice et côlon). Le dosage des 5-HIAA est donc recommandé pour ce type de tumeurs [116]. Le dosage de l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (5-HIAA) dans les urines est indiqué si une TNE jéjuno-iléale est suspectée ou en cas de syndrome carcinoïde après une éviction rigoureuse de certains aliments et médicaments.

Même si l'établissement du profil hormonal peut être utile dans le cas de tumeurs non fonctionnelles, il convient d'utiliser d'autres marqueurs non hormonaux. L'acteur majeur est alors la Chromogranine A, le marqueur endocrine de référence.

La pertinence du dosage de la CgA n'est plus à démontrer puisque son niveau plasmatique est élevé dans 60 à 80% des TNE-GEPs avec une spécificité qui atteint 95% si taux supérieur à deux fois la normale, et une sensibilité de 60-100% au stade métastatique, et de 50% au stade localisé [117]. L'utilisation de la CgA peut être combinée à celle du polypeptide pancréatique pour le diagnostic des tumeurs endocrines pancréatiques [118].

A l'heure actuelle, la CgA est le meilleur biomarqueur pour le diagnostic et le suivi des TNE-GEPs car son expression est corrélée à la progression tumorale et à l'efficacité d'un traitement. En effet, une augmentation de son taux est un facteur de mauvais pronostic [119, 120, 121, 122].

Du point de vue différenciation, le taux de la chromogranine A est augmentée chez les deux tiers des patients atteints de carcinome neuroendocrine avancé, ce taux

est généralement inférieur à celui observé dans les tumeurs bien différenciées. Par contre, les taux d'expression d'autres marqueurs comme la NSE sont élevés dans les tumeurs peu différenciées et sont significativement associés aux taux de survie [212, 213, 214].

Le dosage de la Chromogranine A doit se faire à jeun. Sa spécificité n'est que de 68% et sa valeur prédictive positive est faible. Les causes principales d'interférences avec ce test sont listées dans le tableau 2. L'un des pièges classiques est l'usage chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Cette augmentation est proportionnelle à la dose et à la durée de l'administration et persiste 2 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. Les causes les plus fréquentes d'élévation non tumorale de la chromogranine A sont l'insuffisance rénale et toutes les situations d'hypergastrinémie (inhibiteur de la pompe à protons, gastrite atrophique fundique liée à une maladie de Biermer ou à une infection à *Helicobacter pylori*). Il est donc souhaitable de n'interpréter une élévation des taux de chromogranine A que si la gastrinémie est normale [182, 183].

Tableau 2 : Facteurs pouvant influencer les taux de la chromogranine A

Catégories	Exemples
Médicamenteux	IPP, anti H2
Endocrinopathies	Phéochromocytome, hyperparathyroïdie, tumeurs pituitaires, carcinome médullaire de la thyroïde, hyperthyroïdie
Pneumopathies	BPCO
Maladies inflammatoires/auto-immunes	Polyarthrite rhumatoïde, maladie de Horton
Maladies digestives	Gastrite atrophique, pancréatite, MICI, cirrhose, hépatite chronique, cancer colorectal, cancer du pancréas, hépatocarcinome
Maladies cardiovasculaires	HTA, insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu
Cancer non digestif	Cancer pulmonaire à petites cellules, cancer de la prostate, cancer du sein et de l'ovaire
Néphropathie	Insuffisance rénale

d. Rôle de l'anatomo-pathologie :

Etant donné la nature hétérogène des TNE-GEPs, ainsi que l'absence de mutations génétiques caractéristiques (mis à part les syndromes de prédisposition détaillés auparavant), c'est principalement l'anatomopathologie qui a pu apporter les outils nécessaires à l'étude de ce groupe très particulier de tumeurs. L'analyse anatomopathologique de la tumeur doit être obtenue avant tout traitement médical antitumoral sans retarder le traitement symptomatique, elle permet d'affirmer le diagnostic de TNE et détermine les facteurs histopronostiques. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade histologique élevé et le stade métastatique.

Des sociétés savantes européennes et internationales se sont basées sur les propriétés anatomopathologiques des TNE-GEPs pour établir une classification adaptée, des recommandations de prise en charge spécifiques ainsi que des outils diagnostiques pour mieux traiter les patients.

De manière générale, les TNE-GEPs ont une architecture lobulaire ou trabéculaire, un stroma d'abondance variable mais toujours hypervascularisé. Les cellules tumorales endocrines ont un aspect très stéréotypé : elles sont monomorphes et de taille moyenne, possèdent un noyau à chromatine fine en position centrale et un cytoplasme abondant et à limite nette.

- **Marqueurs tissulaires**

Parmi les outils diagnostiques à la disposition de l'anatomopathologiste, on distingue les marqueurs tissulaires qui sont regroupés en deux grandes familles :

Les marqueurs endocrines, spécifiques aux cellules endocrines et les marqueurs neuroendocrines, communs aux cellules nerveuses et endocrines.

L'expression des marqueurs endocrines par les cellules tumorales témoigne de la conservation du phénotype endocrine par les TNE-GEPs, tant sur le plan structural

que fonctionnel. Parmi ceux-ci, le marqueur le plus caractérisé et le plus utilisé pour le diagnostic et le suivi des TNE–GEPs est la CgA. Cette glycoprotéine de 439 acides aminés est sécrétée par la quasi-totalité des TNE–GEPs, et particulièrement par les tumeurs peu différenciées de l'intestin moyen et du pancréas. Ce marqueur est aussi validé pour les tumeurs bien différenciées, dans lesquelles son taux sérique est corrélé au volume tumoral et à la présence de métastases hépatiques [122, 123,124].

Néanmoins, la sensibilité de ce marqueur peut être mise à mal dans plusieurs cas de figures : certaines TNE–GEPs (peu différenciées et bien différenciées) perdent l'expression de la CgA (grains de sécrétion en faible nombre ou activité sécrétoire trop intense) ; tandis que le taux de CgA circulante est abaissé chez les patients traités avec les analogues de la somatostatine [123].

D'autres marqueurs spécifiquement endocrines existent, comme la protéine NESP55 dont l'expression est retrouvée dans les cellules endocrines du pancréas et de la médullosurrénale. Néanmoins, ils ne sont pas utilisés en clinique [125].

Les marqueurs de nature « neuroendocrine » sont communs aux cellules endocrines et aux cellules nerveuses. Ils sont divisés en trois catégories :

- ✓ Les marqueurs cytosoliques tels que la NSE (neuron-specific enolase) ou la protéine PGP9.5
- ✓ Les marqueurs associés aux petites vésicules dont fait partie la synaptophysine
- ✓ Les marqueurs membranaires dont le membre le mieux caractérisé est la protéine N–CAM (neural cell adhesion molecule).

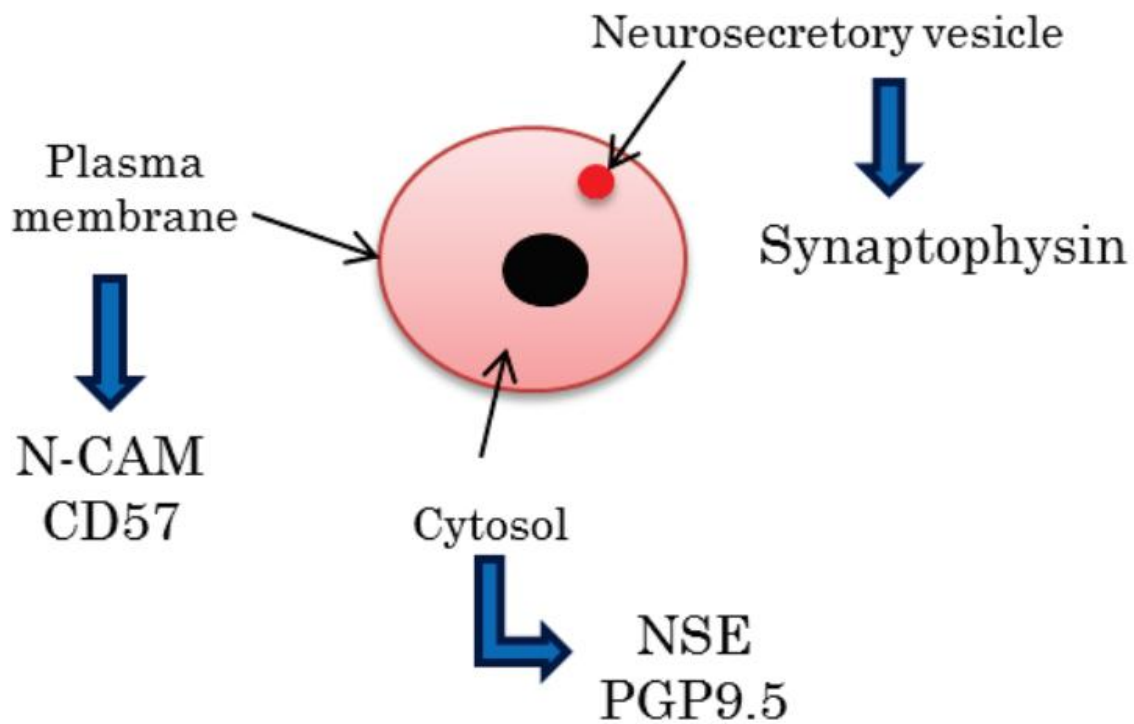


Figure : Expression de marqueurs communs par les cellules endocrines et les cellules nerveuses.

En pratique, l'identification d'une TNE-GEP repose sur la détection d'un marqueur spécifiquement endocrine (CgA dans la grande majorité des cas), associée à celle d'un marqueur neuroendocrine (synaptophysine ou N-CAM).

- **Grade histologique et classification histo-pronostique**

L'utilisation d'un grade histologique est aussi une recommandation de l'ENETS, validée par l'UICC (Union for International Cancer Control). Ce grade est largement inspiré de celui utilisé pour les tumeurs neuroendocrines du poumon [126]. Ce critère est évalué grâce à l'index mitotique et l'index Ki67.

L'index mitotique est défini par le nombre de mitoses au sein de la prolifération tumorale, à partir d'une coupe tissulaire, dans dix champs au fort grossissement et pour une surface déterminée.

L'index Ki67 est évalué par comptage du nombre de cellules tumorales dont le noyau est marqué par l'anticorps dirigé contre la protéine Ki67. Cette protéine

nucléolaire est un marqueur de la prolifération cellulaire, exprimé par les cellules pendant toutes les phases actives du cycle (G1, S, G2 et M) et dont la fonction précise est inconnue.

Le grade histologique, pour les TNE–GEPs, est reconnu comme un outil pertinent pour évaluer le pronostic et orienter la décision thérapeutique. Néanmoins, l'absence de standardisation technique, ainsi que les imprécisions imputables à la lecture par le pathologiste constituent des limites à l'utilisation du grade.

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

* 10 CFG (champs à fort grossissement) = 2 mm². 40 champs sont évalués dans les zones de plus haute densité mitotique ; la valeur est ramenée à une valeur moyenne pour 10 champs représentant 2 mm² $\square$ anticorps MiB1 ; % sur 500 à 2000 cellules tumorales (pour l'OMS 2010), sur 2000 cellules tumorales (selon l'ENETS) dans les zones de plus haute densité de cellules marquées.

Conçue sous l'égide de l'ENETS (European NeuroEndocrine Tumor Society), la première classification histopronostique publiée en 2006 concerne les tumeurs endocrines de l'intestin antérieur (Rindi et al. 2006), puis elle a été complétée un an plus tard par les classifications des tumeurs de l'intestin moyen et postérieur [127].

Actuellement, la classification OMS 2010 utilisant les grades G1 à G3, fait ressortir 3 classes principales : les tumeurs neuroendocrines grade 1, les tumeurs neuroendocrines grade 2, qui sont par définition bien différenciées, et les carcinomes neuroendocrines de grade 3 à grandes ou à petites cellules qui sont par définition peu différenciés.

Cette classification ne prend pas en compte les TNE morphologiquement bien

différenciées ayant un indice de prolifération > 20% et donc de grade 3, dont la fréquence exacte n'est pas connue.

Elle prend en compte les tumeurs mixtes adéno–neuroendocrines qui associent deux contingents indolents (TNE G1 et adénometubuleux/villeux) comme dans le côlon, le rectum ou plus rarement le grêle [184, 185].

Tableau 3 : Classification OMS 2010

Différentiation	Grade (ENETS)	Nombre mitoses/10 CFG	Ki67
TNE bien différenciée	TNE grade 1	< 2 et	≤ 2%
	TNE grade 2	2–20 ou	3–20%
TNE peu différenciée	Carcinome neuroendocrine grade 3 à grandes cellules	> 20 ou	>20%
	Carcinome neuroendocrine grade 3 à petites cellules	> 20 ou	>20%
Tumeur mixte	Carcinome neuroendocrine		

La classification OMS 2010 a été modifiée par Rindi et al afin de pouvoir séparer les TNE des néoplasies neuroendocrines (NNE). Les néoplasies neuroendocrines regroupent à la fois les TNE de grade 3 bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines peu différenciés.

Tableau 4 : classification <<modifiée>> des TNE digestives selon l'OMS 2010
(modifiée à partir de Rindi et al) [270, 271].

	Index mitotique (/pour 10 CGF)	Index Ki-67 % (%)
Tumeur neuroendocrine (TNE)		
Grade 1 (TEN G-1)	< 2	≤ 2
Grade 2 (TEN G-2)	2-20	3-20
Néoplasie neuroendocrine (NNE)		
Grade 3 (TNE G-3) ¹ (bien différencié)	> 20	> 20
Grade 3 (CNE) ² (Carcinome neuroendocrine)	> 20	> 20

CFG : champ à fort grandissement.

¹Catégorie non décrite dans la classification OMS.

²Petites ou grandes cellules.

Malgré les données fournies par la classification OMS sur les tumeurs endocrines gastro-intestinales et du pancréas afin de prévoir leur pronostic, il n'y a aucun moyen fiable de prévoir l'évolution clinique de certains patients.

e. Examens complémentaires :

• Rôle de l'endoscopie :

L'endoscopie digestive permet de mettre en évidence et de faire des prélèvements des tumeurs neuroendocrines du tractus digestif haut et bas, et parfois de l'iléon terminal.

Les caractéristiques des différentes TNE gastriques sont résumées dans le tableau 5. La TNE œsophagienne peut être découverte lors d'un bilan pour une dysphagie et la TNE duodénale apparaît comme un polype (75% sont <2 cm), la localisation péri-ampullaire étant rare.

La TNE colique est habituellement située au niveau du côlon droit et est de grande taille (>5 cm) ; la tumeur rectale est souvent découverte fortuitement lors d'une coloscopie de dépistage sous forme de polype de petite taille (80% mesurent <1 cm et <5% plus de 2 cm). La taille des TNE rectales est directement corrélée au risque de métastases ganglionnaires : 3% si <0,5 cm, 10% si 0,5-1 cm, 25% si 1-2 cm et 70% si >2 cm.

Les gastrinomes duodénaux se présentent comme des polypes souvent multiples, de petite taille (77% mesurant <1 cm), localisés au niveau du bulbe, accompagnant une maladie peptique ou un reflux sévère.

Une gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinomes) et du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules ECL et TNE fundiques de type 2) peut être nécessaire en cas de syndrome de Zollinger-Ellison (SZE).

En cas de TNE iléale, l'iléocoloscopie est utile à la recherche d'un cancer du côlon (augmentation du risque) et des TNE iléales, celles-ci pouvant être multiples dans environ 20% des cas.

L'échoendoscopie (endosonographie EUS) est un très bon outil pour la caractérisation et pour le staging local des TNE pancréatiques (sensibilité et précision de 90-93%) et des TNE œsogastroduodénaux et rectaux. La TNE pancréatique se présente comme une masse hypo-échogène, inhomogène, de taille variable. Dans la plupart des cas, une cytoponction est possible, dont la précision diagnostique est de 85 à 90%. Pour l'insulinome, qui est souvent de petite taille (82% de <2 cm et 47% de <1 cm), l'EUS est l'investigation de choix, ayant une sensibilité de 70 à 95% [173, 174, 175, 176, 177, 178].

Tableau 5 : Caractéristiques des tumeurs neuroendocrines gastriques

	TNE gastrique			Carcinome neuroendocrine peu différencié (type 4)
	Type 1	Type 2	Type 3	
Fréquence relative	70–80%	5–6%	14–25%	6–8%
Aspect	Petites (<10 mm) et multiples	Petites (<10 mm) et multiples	Unique, souvent > 20 mm	Unique, souvent ulcérée, > 20 mm
Associations pathologiques	Gastrite atrophique fundique	SGE et NEM1	Aucune	Aucune
Pathologies	Bien différenciée, grade 1	Bien différenciée, grade 1	Bien différenciée G1 /G2	Peu différenciée grade 3
Gastrinémie	Très élevée	Très élevée	Normale	Le plus souvent normale
Ph gastrique	Élevé	Bas	Normal	Le plus souvent normal
Métastases	< 10%	10–30%	50–100%	80–100%
Décès lié aux tumeurs	Non	<10%	25–30%	>50%

- **Diagnostic radiologique et par la médecine nucléaire :**

La prise en charge des TNE–GEPs est dépendante de la localisation et du degré d’envahissement de la tumeur. L’imagerie médicale va alors jouer un rôle important pour déterminer ces caractéristiques. Malgré cet arsenal, la tumeur n’est jamais localisée chez 20 à 50% des patients [113].

Des explorations complémentaires sont souvent inutiles devant des tumeurs appendiculaires et rectales bien différenciées G1 < 1 cm (T1a) si la résection a été totale, ou des tumeurs fundiques bien différenciées G1 < 1 cm (T1) dans un contexte de gastrite atrophique fundique chronique. En revanche, des explorations complémentaires et un suivi sont nécessaires pour la maladie sous-jacente (notamment maladie de Biermer).

- **Scanner thoraco–abdomino–pelvien**

Avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70 sec) car, les tumeurs bien différenciées étant très vascularisées, elles sont bien visibles au temps artériel tardif et risquent de ne plus l’être aux temps ultérieurs.

Lors d’un scanner thoraco–abdomino–pelvien, la première spirale au temps artériel doit concerner l’abdomen et le pelvis et la spirale portale doit concerner le thorax puis l’abdomen et le pelvis. Un entéroscanner peut être proposé en cas de suspicion de localisation grêlique.

- **IRM abdominale ou pelvienne selon localisation**

L’imagerie par résonnance magnétique est plus sensible que le scanner pour la détection des métastases hépatiques et permet de juger leur caractère résécable ou pas.

- **Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ou Octréoscan ®
(Octréotide marqué à l’Indium 111)**

La plupart des TNE sont visibles par CT/IRM, avec une sensibilité faible (30–

40%) et une spécificité modeste. L'Octréoscan, qui se base sur la visualisation du récepteur à la somatostatine (SSR) par le ^{111}In -DTPA-octréotide, a de bonnes sensibilité et spécificité pour le diagnostic (tumeur primaire et métastases), l'évaluation de la réponse et la recherche de récurrence.

La plupart des TED expriment les récepteurs à la somatostatine ; La fixation tumorale du traceur dépend de la présence et de la densité des récepteurs ; Il existe plusieurs sous-types de ces récepteurs (de 1 à 5). L'Octréotide (somatostatine de synthèse utilisée pour le marquage) présente une affinité forte pour le sous-type 2, faible pour les sous-types 3 et 5, et nulle pour les sous-types 1 et 4 d'où la possibilité de faux négatifs [179].

- **Tomographie par émission de positrons (PET)**

Le PET avec le ^{18}F -FDG (fluorodéoxyglucose) n'est pas indiqué pour la majorité des TNE (faible indice de prolifération). C'est seulement pour les TNE dédifférenciées ($\text{Ki-67} > \text{ou} = 20\%$) n'exprimant pas le SSR que le ^{18}F -FDG montre les lésions tumorales, ce qui est associé à une biologie plus agressive et à un pronostic défavorable.

De nouveaux radiotraceurs PET au ^{68}Ga montrent d'excellents résultats chez les patients avec Octréoscan négatif/équivoque et modifient la prise en charge chez $>50\%$ des cas. Le ^{18}F -DOPA (dihydroxyphénylalanine) montre la capacité des TNE d'incorporer et décarboxyler les acides aminés, dont l'indication est les TNE sécrétantes négatives pour le SSR [180, 181].

Tableau 6 : valeurs diagnostiques de l'imagerie moléculaire pour les tumeurs neuroendocrines*

*Pour une tumeur bien différenciée de l'intestin grêle

Radiotracteur	Modalité	Sensibilité	Spécificité
¹¹¹ In-DPTA-octréotide (Octréoscan)	SPECT	52-92%	92%
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	PET	87-97%	92-100%
¹⁸ F-DOPA	PET	56-100%	96%
SPECT : single emission computed tomography (tomographie par émission monophotonique) ; PET : positron emission tomography (tomographie par émission de positrons).			

Tableau 7 : démarche diagnostique des tumeurs neuroendocrines

Situations	Investigations
TNE découverte lors d'une endoscopie	• CT/IRM abdominale (sauf si TNE gastrique type 1) • Octréoscan • Endosonographie (si accessible) • Chromogranine A
TNE pancréatique découverte lors d'une imagerie	• Dosage hormones pancréatiques • Endosonographie avec ponction • +/- IRM • Octréoscan ou PET68Ga-DOTA-TATE/TOC/NOC • Chromogranine A
TNE pancréatique suspectée selon les symptômes du tableau 2	• Dosage hormone correspondant • Chromogranine A • Endosonographie avec ponction • CT/IRM abdominal • Octréoscan ou PET 68Ga-DOTA-TATE/TOC/NOC • +/- artériographie

- **Autres examens pouvant être nécessaires :**
 - **Imagerie ciblée sur les foyers de fixation à l'Octréoscan® et/ou au TEP**
 - **Imagerie cérébrale :**

Par IRM ou à défaut TDM en cas de carcinome neuroendocrine peu différencié grade 3 à la recherche de métastases cérébrales.

L'IRM cérébrale n'est pas recommandée en première intention car les métastases cérébrales sont plus rares que pour les TNE pulmonaires peu différenciées [18].

- **Echographie cardiaque :**

À la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou élévation des taux urinaires de 5HIAA.

Contrôle de la fonction cardiaque tous les 2–3 ans : l'atteinte cardiaque est fréquente chez les patients ayant un carcinome carcinoïde et a atteint 59% dans une étude sous forme d'insuffisance tricuspide. Ce risque augmente si le taux de 5-HIAA est élevé ou si les épisodes de flush syndrome sont fréquents.

- **Les tests dynamiques adaptés**

Sont nécessaires si le diagnostic du syndrome fonctionnel n'a pas été fait (test à la sécrétine si suspicion de SZE, épreuve de jeûne si suspicion d'insulinome).

3. Stadification de la maladie :

La distinction entre les groupes « T » (T0–T4) est basée sur le degré d'invasion locale de la tumeur et sa taille. Les stades 1 et 2 peuvent être mis en parallèle avec les 2 premiers groupes de la classification OMS 2010, et regroupent les tumeurs endocrines bien différenciées de comportement bénin (T1) et celles de comportement incertain et les carcinomes bien différenciés (T2). A partir du stade T2, toutes les tumeurs sont localement invasives, sauf les tumeurs pancréatiques dont les seuils d'invasion sont différents des tumeurs du tractus digestif.

Pour les lésions pancréatiques, le stade T3 regroupe les tumeurs ayant envahi localement le duodénum ou les voies biliaires, et le stade T4 les tumeurs ayant envahi les organes adjacents.

Les stades « N » (invasion ganglionnaire régionale) et « M » (invasion métastatique à distance) ne présentent pas de modifications propres aux TNE–GEPs, et sont donc calqués sur les classifications TNM classiques.

Il existe 2 classifications TNM : celle proposée par l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), utilisée depuis 2006 [Rindi 2006, 2007], et celle proposée par l'UICC publiée en 2009 [UICC 2009]. La classification UICC diffère de la classification ENETS pour les localisations pancréatique et appendiculaire et pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés qui sont classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation. En pratique, les CNE digestifs sont souvent classés comme les CPC, en stade localisé versus disséminé.

Nous avons fait le choix d'indiquer les 2 classifications, cependant la classification actuellement reconnue est la TNM/UICC.

4. Prise en charge

A. Moyens thérapeutiques :

Les tumeurs neuroendocrines constituent un groupe tumoral hétérogène, caractérisé par un bon pronostic d'ensemble, masquant d'importantes disparités du potentiel évolutif. Dans les formes évoluées, les moyens thérapeutiques sont limités.

1.1. Traitements locaux :

a. Chirurgie :

A ce jour, la chirurgie est le seul traitement curatif pour les TNE–GEPs. En conséquence, la chirurgie doit être toujours considérée comme le traitement de première ligne, mais s'applique néanmoins seulement que dans un certain nombre de situations cliniques.

Le contrôle optimal de l'hypersécrétion hormonale et de ses conséquences biologiques et cliniques doit être obtenu avant la chirurgie.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases hépatiques est à privilégier à chaque fois que les différentes lésions sont limitées et accessibles à une résection chirurgicale complète. Dans une étude qui a inclus 172 patients ayant subi une chirurgie hépatique pour des métastases d'une tumeur neuroendocrine, le taux de survie globale à 10 ans a atteint 50,4% dans certains cas [215]. Ces résultats ont été confirmés dans une récente méta analyse où le taux de survie globale à 5 ans varie entre 41 et 100% chez les patients qui ont eu une résection hépatique [216, 217].

Si un traitement par analogues de somatostatine est prévu après chirurgie, une cholécystectomie doit être considérée vue le risque à long terme de calculs biliaires.

Une chirurgie non curative peut être considérée dans certains cas, surtout chez des patients symptomatiques à cause soit de la masse tumorale ou de la production hormonale.

La chirurgie de la tumeur primitive n'est pas indiquée en cas de métastases non résécables avec une tumeur primitive asymptomatique et relativement stable [218].

b. Traitement des métastases hépatiques :

En cas de métastases hépatiques non résécables, les techniques de destruction locales sont les seules possibles.

Les TNE-GEPs prédisposent à la formation de lésions métastatiques dans le foie qui vont dériver environ 90% de leurs besoins en oxygène et nutriments en utilisant l'artère hépatique. Cette artère offre donc une cible de choix pour traiter les métastases hépatiques, notamment en créant un environnement ischémique destiné à affaiblir les foyers tumoraux secondaires, tout en protégeant les hépatocytes sains qui utilisent préférentiellement la veine hépatique, ou en diffusant des agents chimiothérapeutiques par voie artérielle directement au cœur des métastases.

➤ Embolisation

Le caractère très vascularisé des métastases de TNE en fait une cible privilégiée de l'embolisation seule. Dans les premières études, l'effet ischémique était obtenu le plus souvent par désartérialisation hépatique chirurgicale qui a deux inconvénients : d'une part, il s'agit d'un traitement chirurgical invasif, non dénué de mortalité, d'autre part, malgré cette destruction complète du réseau artériel périhépatique, des anastomoses se forment et une néovascularisation apparaît en quelques semaines ou mois [34].

Des techniques de radiologie interventionnelle ont été proposées dès 1988, l'embolisation par différents procédés permettait d'obtenir 60 % de réponses tumorales chez 20 patients ayant des métastases hépatiques de TNE du pancréas [35]. Cette expérience a été confirmée ultérieurement : 41 patients ont été traités par une équipe suédoise, 29 avec TNE du tube digestif et 12 avec TNE du pancréas. Les embolisations étaient réalisées après échec d'un traitement médical : une réponse

objective était observée dans 52 % des cas pour les TNE du tube digestif et 50 % des cas pour les TNE du pancréas [36]. Le taux de complications sévères dans cette étude était de 10 %, ce qui impose pour les auteurs une sélection des patients. La durée des réponses était de l'ordre de 10 à 12 mois.

L'objectif de l'embolisation de l'artère hépatique (EAH) est donc l'induction d'une ischémie au sein de la tumeur à l'aide d'agents variés (cyanoacrylate, alcool polyvinyle, microsphères ou particules de caoutchouc). L'EAH permet de réduire le volume tumoral hépatique et les symptômes, ainsi que d'améliorer les marqueurs biophysiques après évaluation radiographique [130].

L'EAH est indiquée pour les patients présentant une tumeur non résécable, des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale et présentant une progression rapide des métastases hépatiques. Une étude a montré que l'EAH donnait de meilleurs résultats lorsqu'elle était suivie d'une chimiothérapie systémique [128, 129].

➤ Chimioembolisation

L'efficacité des techniques d'embolisation a donc été améliorée en couplant des agents chimiothérapeutiques, pour ainsi donner naissance à la chimioembolisation. Des agents thérapeutiques injectés par voie artérielle vont ainsi, en suivant le flux artériel, se concentrer dans les métastases hépatiques de ces tumeurs endocrines jusqu'à 20 fois plus par rapport à un traitement classique. Sont ainsi usuellement injectés un mélange entre une huile servant de vecteur, le Lipiodol et un agent (usuellement la doxorubicine, 50 mg/m² ou la streptozotocine 1,5 g/m²) ou une combinaison d'agents chimiothérapeutiques (CddP + doxorubicine, MMC + CddP + doxorubicine, gemcitabine + MMC...). Ensuite, est effectuée une embolisation qui va stopper le flux sanguin artériel pendant une durée limitée. Tout ceci va se traduire par un relargage progressif de fortes concentrations de l'agent de chimiothérapie au sein de la maladie tumorale et surtout par une nécrose ischémique.

De nouvelles techniques de chimioembolisation utilisant de nouveaux vecteurs couplent également les deux mécanismes avec un relargage progressif au sein de la tumeur de l'agent de chimiothérapie à forte concentration et une microembolisation. Ces systèmes de billes chargées aux cytotoxiques (ici, essentiellement la Doxorubicine) semblent très efficaces mais sont peut-être plus toxiques (toxicité biliaire notamment).

L'équipe de Moertel a encore une fois été novatrice dans ce domaine en suggérant que l'association de la chimiothérapie systémique à une occlusion artérielle en cas de TNE ou de tumeurs carcinoïdes bien différenciées augmentait de 20 % environ les taux de réponses. Surtout, ce traitement combiné faisait passer la médiane de survie sans progression de 4 à 22 mois en cas de TNE du pancréas et de 10 à 24 mois en cas de tumeurs carcinoïdes [37].

La plupart des études ont utilisé d'emblée une combinaison de chimiothérapie et d'embolisation par Lipiodol et poudre de Spongel rapportant des taux de réponses morphologiques allant de 20 % à 40 %. Ainsi, chez 23 patients dont 18 ayant un syndrome carcinoïde, la combinaison Adriamycine, Lipiodol et poudre de Spongel a permis d'obtenir une réponse symptomatique complète chez 70 % des patients et partielle chez les 30 % restants, une réponse biologique complète chez 73 %, une réponse partielle chez 18 %. Une réponse morphologique complète a été observée chez 11 % des patients, une réponse partielle chez 24 % et une réponse mineure chez 24 % [38].

Une étude a associé une chimiothérapie intra-artérielle par 5FU suivie de chimioembolisation par 5FU, Adriamycine, Cisplatine et Mitomycine C ; 15 patients ont été traités avec une réponse biologique chez tous les malades et une nécrose des lésions sans modification de taille chez 10 patients (77 %) et une réponse objective ; il y avait en outre une amélioration de la qualité de vie chez les patients traités [39].

L'efficacité de la TACE et de l'embolisation (TAE) a été rapidement confirmée du fait de l'efficacité rapide sur le syndrome sécrétoire quelle qu'en soit la nature. Une des premières séries est française [43] rapportant 24 patients (carcinoïdes du grêle ou gastrinomes) ayant souvent une maladie très avancée (> 50 % d'atteinte hépatique chez la moitié des patients) recevant des TACE à la Doxorubicine tous les 3 mois. La réponse clinique sur les flushs et diarrhées était majeure chez la majorité des patients et une réponse objective était constatée dans un tiers des cas. L'efficacité, dans cette série, semblait surtout concerner les carcinoïdes du grêle. L'influence de la chimiothérapie (TACE vs. Embolisation simple) est discutée, particulièrement pour les tumeurs endocrines du grêle après notamment les résultats « préliminaires » d'une étude randomisée française récente, portant sur un petit effectif mais ne mettant pas en évidence de tendance à une différence en termes de survie sans progression à 2 ans en faveur du bras TACE [44].

Plusieurs études allaient dans ce sens mais ceci ne semblait particulièrement vrai que pour les patients atteints de tumeurs carcinoïdes du grêle, les métastases de tumeurs endocrines du pancréas semblant quant à elles bénéficier de l'adjonction d'un agent chimiothérapique [45]. Les injections de billes chargées ont été testées dans plusieurs séries. Une série de Boston [46] chez 18 patients notait une réponse objective dans la moitié des cas mais au prix de 2 complications biliaires majeures. Les résultats de l'expérience préliminaire de l'Institut Gustave Roussy (20 patients recevant 22 embolisations) étaient proches [47] avec un taux de réponse objective de 80 % ; les effets secondaires étaient dominés par des tableaux douloureux persistants et par 5 cas de nécroses hépatiques périphériques. Ces résultats très intéressants amenaient à proposer une étude randomisée contre la TACE classique. Cependant, les mêmes auteurs ont plus récemment rapporté leur expérience chez 134 patients ayant des métastases hépatiques de TNE et traités par TACE (152 séances) ou par injections

de bille chargées (126 séances). Les toxicités hépatiques et biliaires étaient significativement plus fréquentes en cas d'utilisation de billes chargées et ceci était encore plus net pour les complications les plus sévères (infarctus hépatiques, bilomes) et particulièrement en cas de TNE, amenant les auteurs à proposer la prudence en cas de foie non cirrhotique [48].

Quoi qu'il en soit, globalement les patients présentant un syndrome sécrétoire sont améliorés dans plus de 60 % des cas, surtout en cas de syndrome carcinoïde ou d'insulinome ; le taux de réponse tumorale varie selon les séries de 25 à 60 % des cas mais les séries sont en général d'effectifs limités et hétérogènes.

➤ **Radioembolisation :**

La radioembolisation utilise le même principe : l'agent vecteur de la source radioactive est inclus dans des microsphères lesquelles une fois injectées dans l'artère hépatique vont suivre le flux sanguin vers la tumeur. L'agent isotopique est le ⁹⁰yttrium (⁹⁰Y), béta émetteur puissant ; les microsphères peuvent être soit en verre (TheraSphere®) soit en résine (SIRSphere®) ; leur diamètre est d'environ 25 à 35 µ.

Une large expérience américaine chez 148 patients [49] recevant 185 injections de microsphères en résine chargées au ⁹⁰Y rapportait une excellente tolérance et un taux de réponse partielle de 60,5 % incluant 2,7 % de réponses complètes ; la médiane de survie était dans cette population de 70 mois.

Une série australienne colligeait 34 cas de métastases hépatiques de TNE, essentiellement digestives, traités par injection de microsphères en résine marquées au ⁹⁰Y[50]. La majorité des patients présentaient comme effets secondaires des douleurs, des nausées, ou une fatigue transitoire ; 3 développaient des ulcérations gastroduodénales et un décédait de pneumopathie et d'insuffisance hépatocellulaire. Les signes cliniques d'efficacité étaient évidents chez plus de 50 % des patients à 6 mois et 50 % avaient une réponse partielle radiologique dont 18 % de réponses

complètes. La médiane de survie était de 29,4 mois.

Une revue générale [51] confirme la bonne tolérance globale de ces traitements, et leur grande efficacité dans le contrôle clinique de la maladie et dans l'obtention d'une réponse tumorale durable.

Ces thérapeutiques locorégionales ne sont pas recommandées dans les maladies métastatiques principalement extra-hépatiques ni dans les formes peu différenciées (carcinome endocrine G3 définis par un ki67 >20 %). Comme pour d'autres thérapeutiques, les traitements intra-artériels seront essentiellement discutés en cas de maladie progressive à prédominance hépatique.

Les indications comprennent classiquement les syndromes sécrétoires résistants aux traitements médicaux classiques, et les cas de progression tumorale pour lesquels les traitements intra-artériels sont plutôt utilisés en première ligne en cas de tumeurs primitives provenant du tube digestif (peu chimiosensibles) et en seconde ou troisième ligne en cas de primitifs duodéno-pancréatiques.

Idéalement les patients ayant le plus de chance de bénéficier de ces thérapeutiques délivrées par l'artère hépatique sont ceux dont les métastases sont hypervascularisées (aspect TDM en phase artérielle), dont le volume tumoral représente moins de 50 % du volume hépatique, dont le primitif a été réséqué et dont la tumeur est fonctionnelle et, peut-être les patients ayant une surcharge pondérale. Le cytotoxique de référence semble être la Streptozotocine qui serait la plus efficace.

Les traitements locorégionaux délivrés par voie artérielle des métastases hépatiques des tumeurs endocrines digestives restent une arme majeure. Ils associent une bonne tolérance à une efficacité fréquente et parfois très durable. Ils sont cependant réservés à des centres experts habitués à ces traitements. Beaucoup d'inconnues persistent, notamment sur le positionnement de ces traitements par rapport aux thérapies systémiques (chimiothérapie ou thérapie ciblées) et sur le rôle

de la radioembolisation.

➤ **Thérapies ablatives :**

La radiofréquence est une technique de destruction tumorale percutanée sous guidage de l'imagerie. Elle fait appel à une destruction thermique par propagation d'un courant électrique de haute fréquence à même de réchauffer les tissus par agitation ionique [219].

Le taux de réponse à la radiofréquence est élevé, peut aller de 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. Les tumeurs à distance des gros vaisseaux seront plus efficacement traitées car le refroidissement par convection dû aux vaisseaux de plus de 3mm multiplie par quatre les échecs du traitement.

En règle générale, cette technique est valable pour les lésions $< \text{ou} = 3 \text{ cm}$.

➤ **Radiothérapie interne vectorisée :**

La RIV par des analogues radiomarqués de la somatostatine, $^{90}\text{Yttrium-DOTA}^0\text{-D-Phe}^1\text{-Tyr}^3\text{-oc}^2\text{tréotide}$ ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$) notamment, est utilisée dans les TNE depuis plus de dix ans et constitue une modalité thérapeutique prometteuse dans la prise en charge des TNE inopérables ou métastatiques [52, 53, 54]. Les connaissances actuelles et les études cliniques indiquent que ces médicaments radiopharmaceutiques permettent d'irradier les tumeurs et leurs métastases du fait de leur internalisation par les récepteurs SST (principalement le sous-type 2).

La RIV consiste à administrer dans les tumeurs des doses d'irradiation permettant d'obtenir une réduction significative du volume tumoral, avec des réponses objectives partielles et complètes pouvant atteindre 30 % [55, 56]. Les effets secondaires concernant les reins et la moelle osseuse sont légers si une protection rénale appropriée est mise en œuvre [57]. Une amélioration de la survie est constamment rapportée avec une réponse morphologique et biochimique à la RIV,

ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie [58, 59, 60,61].

Dans une étude Phase II prospective réalisée chez 90 patients porteurs de TNE métastatiques et réfractaires à l'Octréotide, ce traitement a permis une amélioration des symptômes, la réponse radiologique était par contre relativement inconstante [220]. De nombreuses autres cohortes supportent cette approche thérapeutique [221, 222].

D'après les données des différentes études phases II, plus de 100 patients sont traités en Europe. Le taux de réponse arrive jusqu'à 30–40%, la survie sans progression varie entre 17 et 40 mois.

Une étude prospective récente, a randomisé 200 patients avec TNE avancées de l'intestin moyen, ces patients sont traités soit avec de l'Octréotide hautes doses, soit avec du LUTETIUM–DOTATATE. Ce dernier est associé à une amélioration significative de la survie sans progression (non atteinte sous Octréotide versus 8,4 mois sous RIV, $P<.0001$) ; avec un taux de réponse objective de l'ordre de 19%. Les résultats finaux de cette étude sont toujours attendus [223]. Une autre étude phase III comparant la RIV et l'Octréotide est également en cours.

Généralement, ces études incluent seulement les patients ayant une forte et homogène expression tumorale des récepteurs à la somatostatine.

1.2. Traitements systémiques :

La place des traitements médicaux dans la prise en charge des tumeurs endocrines digestives est double, le contrôle tumoral et des sécrétions hormonales.

a. Biothérapies :

Les biothérapies utilisées pour le traitement des TNE–GEPs incluent l'utilisation des analogues de la somatostatine et de l'interféron- α . Ces deux thérapies ont été développées à partir des années 1980 et visaient initialement les syndromes carcinoïdes observés chez les patients porteurs de tumeurs endocrines de l'intestin

grêle.

➤ Les analogues de la somatostatine

La somatostatine est découverte par Brazeau et Guillemin en 1973 qui caractérisent ce peptide comme un inhibiteur de la GHRH (growth hormone releasing hormone) [131]. Etant donné le très grand nombre et la grande variété de récepteurs à la somatostatine exprimés par le TNE–GEPs, ce peptide devient alors une cible thérapeutique de premier choix, principalement pour inhiber la sécrétion hormonale. Parmi les 5 récepteurs à la somatostatine (SSTRs), des études ont montrés que SSTR2 et SSTR5 étaient les récepteurs les plus aptes à médier les effets anti-sécrétoires de la somatostatine dans la glande pituitaire et les adénomes [132, 133, 134, 135].

De nombreux analogues de la somatostatine ont été développés, dont le premier appelé Octréotide, est testé chez l'homme dès 1982. De nos jours, de nombreuses firmes pharmaceutiques ont développé d'autres analogues plus efficaces, notamment avec des temps de demi-vie plus longs, des formulations optimisées et des modalités de prise améliorées, comme c'est le cas pour le Lanréotide [136, 137].

Les deux analogues disponibles dans le commerce (Octréotide et Lanréotide) se fixent avec haute affinité au SSTR2, et avec plus faible affinité au SSTR 5 et 3. Le contrôle de l'hypersécrétion par ces analogues est effectif chez 40–60% des patients et permet une baisse ou une stabilisation des marqueurs tumoraux chez environ 30 à 75% des patients répondants, en fonction du type tumoral considéré [138, 139, 140, 141, 142].

L'Octréotide est un médicament à temps de libération prolongé, il est adapté à un traitement chronique du syndrome carcinoïde. Il est administré à la dose de 20–30 mg / 4 semaines par injection intramusculaire, ces doses peuvent être augmentées jusqu'à contrôle optimal des symptômes. L'Octréotide à courte durée d'action peut

être additionné au traitement pour un contrôle rapide des symptômes [224, 225, 226].

Le Lanréotide a un mécanisme d'action similaire, avec une activité comparable, bonne efficacité sur le syndrome sécrétoire et effet positif sur la qualité de vie .il est administré par injection sous cutanée profonde. Différentes études ont montré son effet sur le contrôle des symptômes du syndrome carcinoïde, du gastrinome, ou des Vipomes. L'étude ELECT, essai phase III randomisé, multinationale ; a inclus des patients présentant un syndrome carcinoïde naïfs ou répondeurs au traitement par Octréotide, les patients ont été randomisés en deux groupes, un groupe recevant Lanréotide 120 mg versus Placebo. Le groupe sous Lanréotide a eu moins de recours à la reprise de l'Octréotide (34% vs 49% ; $P = .02$) [227, 228, 229].

Enfin, une étude comparative toute récente a testé l'intérêt du Lanréotide *versus* l'Octréotide en termes de contrôle sécrétoire. Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence majeure entre les deux produits, le Lanréotide étant préférentiellement choisi par les patients (68 % des cas), compte tenu de sa tolérance d'une part et de sa facilité d'administration d'autre part [24].

Pour les TNE pancréatiques, l'efficacité antisécrétoire des analogues de la somatostatine dans le contexte de l'insulinome semble un peu moins importante avec des réponses symptomatiques et biochimiques dans 50 % des cas environ [18], probablement en rapport avec une faible expression des sous-types 2 des récepteurs à la somatostatine [19]. De plus, des aggravations des hypoglycémies ont été décrites.

Plus de 50 patients présentant des gastrinomes ont été traités par de l'Octréotide, la plupart du temps sur une courte durée. Il a été possible, chez près de 90 % des patients, d'obtenir une bonne réponse clinique avec un contrôle de l'hypersécrétion gastrique, des douleurs et de la diarrhée. Une efficacité biologique a

également été constatée [20]. Dans une étude à plus long terme, des auteurs ont montré une réduction du débit acide [21]. Le rôle de l'Octréotide est cependant mal défini dans cette pathologie, compte tenu de la grande efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons. Pour les patients ayant un VIPome non accessible à un traitement chirurgical, chez qui la chimiothérapie n'a eu qu'un effet transitoire, l'Octréotide est maintenant le traitement de choix. Cette molécule permet une amélioration symptomatique chez plus de 80 % des patients. Cependant, chez certains patients, ce bénéfice n'est observé que pendant quelques jours [20]. Les réponses biochimiques peuvent être observées chez environ 80 % des patients. Chez environ 90 % des patients ayant un glucagonome, l'éruption cutanée, si elle est présente, est améliorée après quelques jours d'Octréotide ; les autres symptômes peuvent être également améliorés. Une réduction plasmatique du glucagon est observée chez 60 % des patients traités par Octréotide [20]. Un petit nombre de patients ayant un Somatostatine ont été traités par Octréotide. Des améliorations ont été observées bien que les réponses soient un peu plus rares que dans les autres types tumoraux, mais le faible nombre de patients rend l'analyse difficile.

Les premiers résultats des effets antiprolifératifs des analogues de la somatostatine remontent aux années 1993 : 34 patients ayant une tumeur neuroendocrine avancée dont 20 non prétraités ont reçu l'Octréotide en cas de progression documentée. Tous les patients ont été stabilisés pour un temps médian de 5 mois [22]. Dans une étude allemande, 52 patients avec progression tomodensitométrique documentée ont été traités par Octréotide. Une stabilisation a été observée chez 36 % des patients avec une durée médiane de 18 mois [23]. Cet effet antitumoral ne peut être espéré que chez des malades lentement progressifs, en particulier chez des malades n'ayant pas une tumeur très agressive sur le plan histologique. Dans toutes les études, les taux de réponses objectives vraies restent

faibles : 5 % environ.

L'efficacité antitumorale du Lanréotide semble comparable à celle qui avait été observée avec l'Octréotide, un pourcentage de réponses objectives pouvant être attendu dans 5 % des cas à peu près, un pourcentage de stabilisation observé dans 50 % des cas [25].

Un traitement par analogues de somatostatine est recommandé actuellement sur base des résultats de l'étude PROMID pour l'Octréotide ; ce dernier a été testé par rapport au placebo chez des patients porteurs de tumeurs neuroendocrines métastatiques du grêle. Le temps médian jusqu'à progression était de 14,3 et de 6 mois dans les groupes Octréotide et Placebo respectivement ($P = .000072$). Après 6 mois de traitement, la maladie était stable dans 66.7% dans le groupe Octréotide versus 37.2% dans le groupe Placebo. La survie globale à long terme n'était pas significativement différente entre les deux groupes (83,7 mois dans le groupe Placebo, 84,7 mois dans le groupe Octréotide, $P = .51$). Ceci peut être expliqué par l'inclusion de 8 patients du groupe placebo dans le groupe Octréotide [230, 231, 232].

Quant à Lanréotide, l'étude CLARINET, a randomisé 204 patients avec une TNE localement avancée ou métastatique pancréatique ou intestinale. Après un traitement de deux ans, Lanréotide a permis l'amélioration de PFS par rapport au placebo (non atteinte avec le placebo, 18 mois avec le Lanréotide ; HR, 0,47 ; 95% CI, 0.30–0.73 ; $P < .001$) [233].

➤ L'interféron- α

L'interféron- α est sécrété physiologiquement en réponse à certaines substances comme les micro-organismes ou les antigènes des cellules tumorales. Son action antitumorale est médiée par plusieurs mécanismes complémentaires via sa fixation sur des récepteurs membranaires spécifiques qui entraîne l'action de la voie

de signalisation JAK–STAT. Cette voie aboutit, via une cascade de transduction, à l'induction de gènes qui agiraient comme des gènes suppresseurs de tumeurs [143]. Enfin, l'interféron pourrait avoir des effets anti-angiogéniques [27].

Plusieurs études notent un effet antiprolifératif de l'interféron- α via un blocage de la transition G0– G1 du cycle cellulaire et une inhibition de certaines CDKs (cyclin– dépendent kinases). En plus, l'interféron présente des effets anti-sécrétoires comparables à ceux des analogues de la somatostatine et la rémission des symptômes est observée chez 30 à 70% des patients selon les études [143, 144, 145]. Néanmoins, les doses d'interféron utilisées engendrent une toxicité non négligeable.

Une revue de la littérature rapportait en 1996 les résultats de l'interféron dans le traitement des TNE du tube digestif ou du pancréas. L'interféron a un effet antisécrétoire indiscutable avec une réduction de moitié des sécrétions anormales observée chez 42 % des patients [26]. Les réponses tumorales sont beaucoup plus rares et observées dans 11 % des cas parmi 310 patients colligés dans une littérature ne précisant pas toujours clairement si les critères de réponse étaient biologiques ou morphologiques [26]. Dans une étude randomisée, il a été rapporté un avantage de survie après traitement par interféron. Les 42 patients étaient d'abord traités par chirurgie pour leur tumeur primitive et par embolisation artérielle hépatique. Ils recevaient ensuite de l'interféron pendant un an puis étaient randomisés entre poursuite du même traitement et abstention thérapeutique. La survie globale était de 37,5 % à 5 ans, mais 71 % des patients qui avaient poursuivi l'interféron étaient en vie à 5 ans [28]. Cette étude est cependant très critiquable sur le plan méthodologique.

L'adjonction d'interféron aux analogues de la somatostatine à visée de contrôle d'un syndrome carcinoïde résistant a été évaluée par des auteurs suédois. Les 24 patients recevaient initialement de l'Octréotide. Si aucun contrôle du syndrome sécrétoire n'était obtenu, l'interféron était ajouté. Cela a permis un contrôle des

symptômes chez 56 % des patients, une réponse biologique chez 77 %, aucune réponse morphologique ne fut observée [32]. Une autre équipe s'est intéressée spécifiquement à l'effet antitumoral de cette association : 21 patients ont été traités alors qu'ils présentaient une progression tumorale de leur maladie dont 16 lors du traitement par Octréotide. Une réponse complète et 13 stabilisations ont été observées suggérant une certaine efficacité antitumorale de cette association. Les patients sans progression tumorale eurent une survie plus longue [33]. Ces deux études, qui ont ajouté secondairement l'interféron à l'Octréotide, n'apportent pas d'argument décisif en faveur d'un effet synergique de l'association qui ne doit pas être utilisée en routine.

Quant à l'association avec la chimiothérapie, un essai randomisé ancien a comparé l'interféron seul (12 patients) à l'association interféron + Streptozotocine et Adriamycine (11 patients). Deux patients eurent une réponse partielle, 9 furent stabilisés par l'interféron seul et les 11 patients restèrent stables lors du traitement combiné. Il n'y avait donc pas de différence d'efficacité, près de 40 % de patients développèrent des anticorps anti-interféron [29]. Deux expériences ultérieures ont associé le 5FU et l'interféron. L'étude à l'effectif le plus important a inclus 21 patients (14 TNE du tube digestif, 7 du pancréas) : une réponse objective a été observée dans chaque sous-type tumoral, soit des pourcentages de 7 % et 14 % respectivement [30]. La tolérance du traitement était nettement inférieure à celle de l'interféron seul et l'intérêt de la combinaison semble donc modeste. Des résultats similaires en termes de mauvaise tolérance et d'inefficacité (0 réponse chez 15 patients) ont été rapportés dans l'étude la plus récente [31]. Il n'existe donc à ce jour aucun bénéfice démontré d'une association interféron + chimiothérapie.

Dans une large étude randomisée récente, l'interféron alpha a été comparé au Bévacicumab, chez 400 patients avec TNE progressives. Les deux traitements étant

associés à l'Octréotide, il n'y avait pas différence significative en matière de PFS, mais la longue durée de survie sans progression dans les deux groupes (15,4 et 16,6 mois pour l'interféron et le Bévacizumab respectivement) suggère que ces deux drogues sont actives dans cette situation [234].

L'interféron alpha n'est pas recommandé en première intention jusqu'à progression sous analogues de somatostatine vue ses effets secondaires potentiels [235].

b. Thérapies ciblées :

La nature faiblement proliférative de ces tumeurs limite l'efficacité des traitements systémiques classiques tels que la chimiothérapie. En plus, le fait que ces tumeurs particulières soient d'une grande hétérogénéité empêche la mise en place de traitements consensuels et constitue un véritable défi clinique. C'est dans ce contexte que s'est développé le concept de thérapie ciblée. La majorité des molécules de thérapie ciblée ciblent les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou la voie de signalisation sous-jacente.

Dans le cadre des TNE-GEPs, la thérapie ciblée va s'articuler autour de trois grandes caractéristiques de ces tumeurs : la surexpression de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs), l'hypermécanisation et la suractivation constitutionnelle de la voie mTOR.

➤ Ciblage des récepteurs à activité tyrosine kinase

Les TNE-GEPs surexpriment certains RTKs tels que l'EGFR [88, 148]. Il a été démontré, in vitro, que des inhibiteurs de l'EGFR étaient capables d'inhiber la croissance de modèles cellulaires de TNE-GEPs. Malgré ces données précliniques encourageantes, très peu d'études cliniques ont été conduites. Une étude de phase II montre qu'un inhibiteur de l'EGFR, le Gefitinib, augmente le temps de stabilisation de la maladie mais aucune réponse objective n'a été observée. Il semble que les

thérapies utilisant les inhibiteurs de l'EGFR présentent une efficacité optimale lorsqu'elles associent un autre inhibiteur ciblé ou une molécule cytostatique conventionnelle [146, 147].

Le récepteur à l'IGF (IGFR) est aussi un RTK surexprimé par les TNE–GEPs. Dans les gastrinomes, l'expression de l'IGF et de l'IGFR est associée à un mauvais pronostic et au développement de métastases. De ce fait, le NVP–AEW541, inhibiteur de l'IGFR, présente des propriétés anti-tumorales sur des modèles cellulaires. Un anticorps monoclonal ciblant ce récepteur (Figitumumab) est actuellement en essai clinique pour le traitement de plusieurs cancers, mais pas pour les TNE–GEPs [149, 150, 151, 152].

➤ Ciblage de l'angiogenèse

Du fait de leur caractère hypervascularisé, il semble logique que les TNE–GEPs constituent une pathologie candidate prometteuse pour les traitements à visée anti-angiogénique. Plusieurs études ont démontré que ces tumeurs surexpriment le VEGF et ses récepteurs (VEGFR–1 et –2), non seulement dans la tumeur mais aussi dans le stroma tumoral [82, 87].

Les inhibiteurs utilisés actuellement en phase clinique pour les TNE–GEPs sont : le Bévacicumab (anticorps monoclonal ciblant le VEGF), le Sunitinib (inhibiteur de RTKs à large spectre ciblant les VEGFRs et le PDGFR) et le Sorafénib (inhibiteur des RTKs VEGFR–2 et –3, PDGFR– β , FLT3 et des kinases c–Kit et Raf).

Pour le Bévacicumab, son potentiel thérapeutique a été testé directement en combinaison chez des patients atteints de TNE–GEPs. L'étude BETTER, essai de phase 2 prospectif fait chez des malades naïfs de traitement cytotoxique ayant une TNE en progression, a évalué l'association 5FU–Streptozotocine– Bévacicumab, la survie sans progression était élevée à environ 24 mois et les taux de réponses étaient importants (réponse partielle 56%, stabilisation 44%) [237]. Ces résultats doivent cependant être

confirmés. Un autre essai similaire a évalué l'association Bévacicumab–Capécitabine dans le traitement des TNE non pancréatiques, le taux de PFS était de 23 mois, avec un taux de réponse partielle de 18%, et une stabilisation de la maladie dans 69% [236]. L'association Temsirolimus – Bévacicumab en phase 2 ouverte a donné une PFS médiane de 13,2 mois avec un taux de réponse de 41% [238] et l'association à l'Everolimus comparée à l'Everolimus seul n'a pas montré d'augmentation significative de la PFS en dépit d'effets secondaires importants [239].

Pour le Sunitinib, une étude prospective randomisée vs placebo a été conduite par Raymond et al. Chez des malades porteurs de TNE pancréatiques bien différenciées en progression [41]. Les malades recevaient soit 37,5mg/j de Sunitinib per os en continu, soit un placebo. Le critère principal de jugement était la survie sans progression (SSP). Alors que 340 malades devaient être inclus, l'étude était interrompue par le Comité d'évaluation indépendant après 171 inclusions en raison d'un net avantage de SSP dans le bras traité. La SSP médiane était de 11,1 mois dans le bras Sunitinib et de 5,5 mois dans le bras placebo ($p < 0,001$). 71 vs 43 % des patients étaient respectivement indemnes de progression à six mois dans les deux groupes. Au moment de la publication de l'étude, il existait également une différence significative en termes de survie globale (Hazard ratio 0,409 ; $p = 0,02$). Cette différence s'atténuait après un suivi plus prolongé et n'était plus significative.

Aucune donnée claire n'est disponible sur l'efficacité du Sunitinib chez les patients atteints de TNED non pancréatiques, peu de patients ayant été traités dans cette indication.

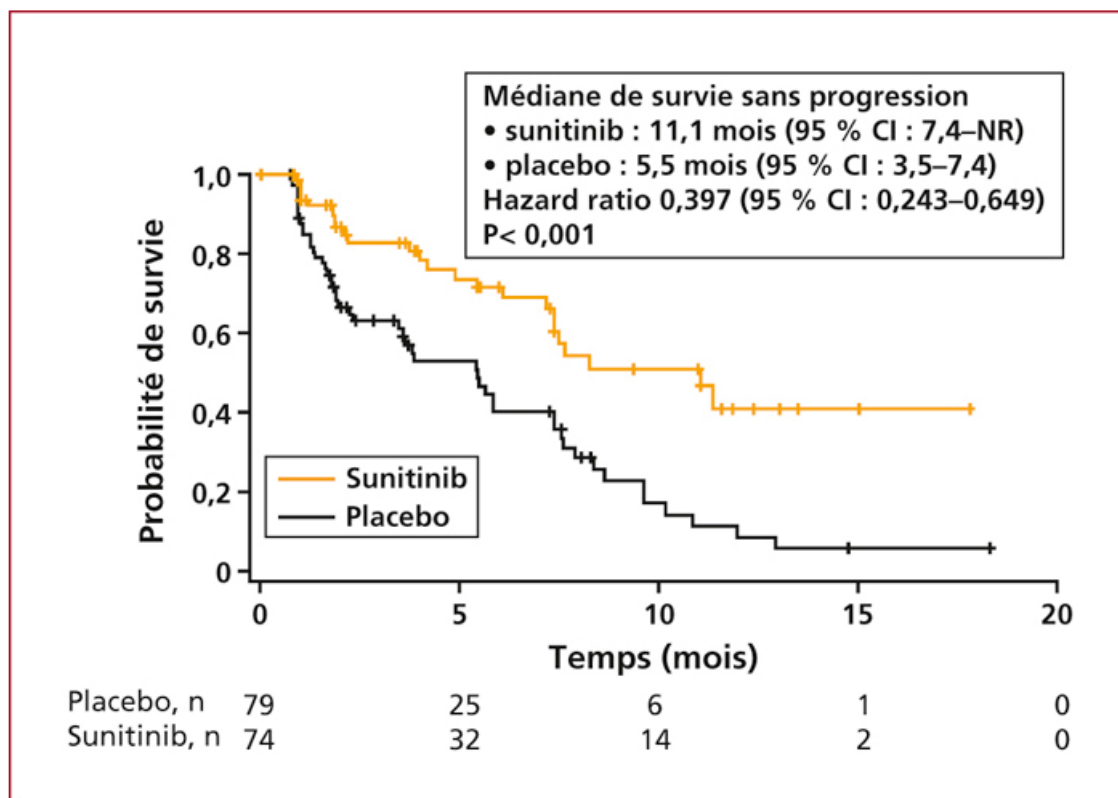


Figure 1 Taux de survie sans progression tumorale (méthode de Kaplan-Meier) chez 153 patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques métastatiques recevant du sunitinib (37,5mg/j) ou un placebo.

Sur le plan préclinique, le Sorafénib induit l'apoptose et diminue la prolifération des cellules tumorales dans le modèle de souris RIP-Tag. Une étude clinique de phase I a testé la combinaison Sorafénib + Everolimus chez des patients atteints de tumeurs pancréatiques avancées. La combinaison est active mais les toxicités engendrées ne semblent pas permettre des études plus avancées [153, 154].

➤ Ciblage de la voie de signalisation mTOR

Comme dit précédemment, les TNE-GEPs surexpriment fréquemment l'IGF et ses récepteurs, protéines initiatrices et activatrices de la voie mTOR. mTOR est une sérine/thréonine kinase atypique qui appartient à la famille des phosphoinositide 3-kinase (PI3K) -related molecules et qui s'associe à plusieurs autres protéines pour former deux complexes distincts appelés mTOR complex 1 (mTORC1) et mTOR complex 2 (mTORC2). Parmi les deux complexes, c'est mTORC1 qui est, à ce jour, le mieux décrit et dont les fonctions intracellulaires sont multiples. mTORC1 constitue

en effet un centre intégrateur des signalisations induites par les facteurs de croissance, la disponibilité en nutriment et le métabolisme énergétique.

Le nom mTOR (mammalian target of rapamycin) provient du fait que cette protéine est la cible d'un macrolide bactérien, la rapamycine, produit par *Streptomyces Hygroscopicus*. La rapamycine présente des propriétés antiprolifératives qui intéressent la communauté scientifique dès le début des années 1990. Les deux complexes mTORC1 et C2 sont rapidement identifiés comme médiateurs de l'effet antiprolifératif de la rapamycine chez la levure [155, 156].

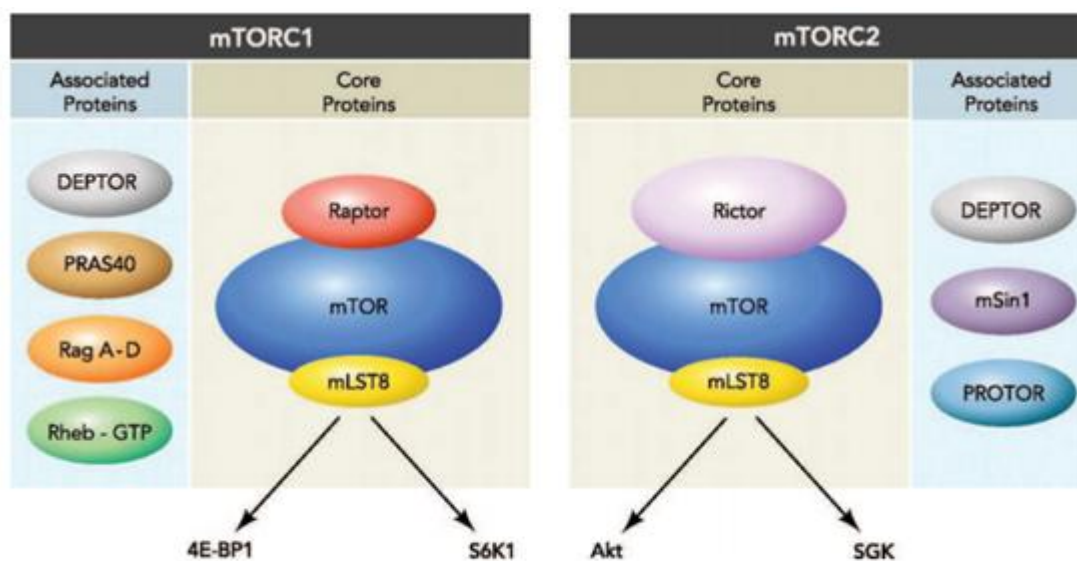


Figure a : structure des complexes mTORC1 et mTORC2

Les deux complexes sont constitués par mTOR (sous unité catalytique), mLST8 (unité régulatrice) et DEPTOR (inhibiteur de mTOR). Ils se distinguent l'un de l'autre par des associations avec différents partenaires protéiques. mTORC1 active les effecteurs 4EBP1 et p70S6K (S6K1), tandis que mTORC2 phosphoryle Akt et SGK. (Frost and Lang, 2011)

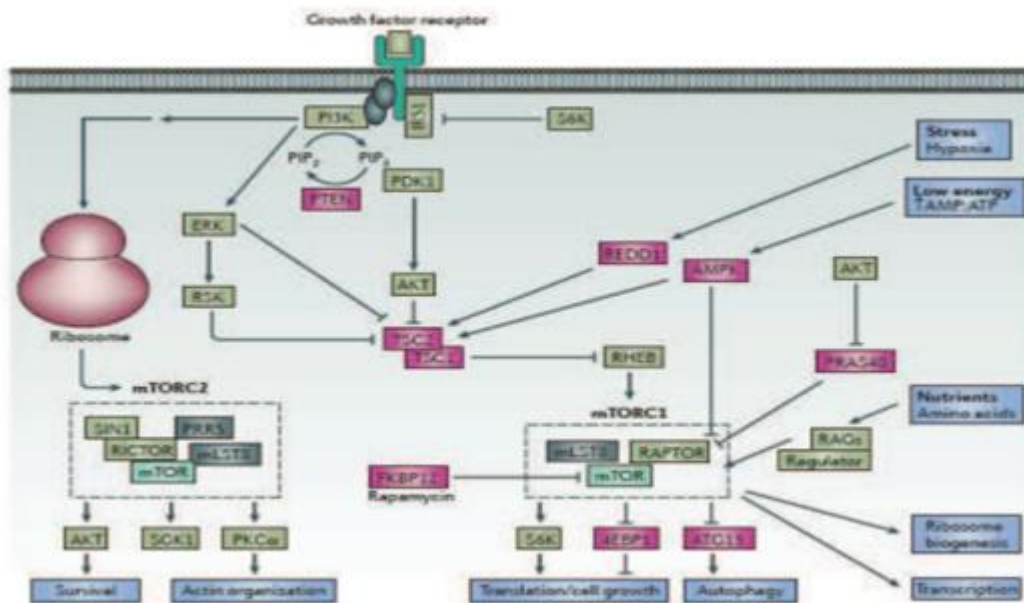


Figure b : la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR.

L'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase par son ligand spécifique (IGF, insuline par exemple) induit la phosphorylation d'IRS, qui recrute la PI3K. Cette kinase active PDK1 via la conversion du PIP₂ en PIP₃. PDK1 phosphoryle Akt qui dissocie ensuite le complexe TSC1/TSC2, levant ainsi l'effet inhibiteur de Rheb sur mTORC1. mTORC1 actif phosphoryle ses effecteurs, notamment p70S6K (S6K) et 4EBP qui favorisent la traduction protéique, et la prolifération cellulaire. mTORC2 présente un rôle dans la modulation du cytosquelette. La voie mTOR est aussi capable d'intégrer différents stimulus, tels le stress, la disponibilité en nutriments ou le statut énergétique de la cellule.

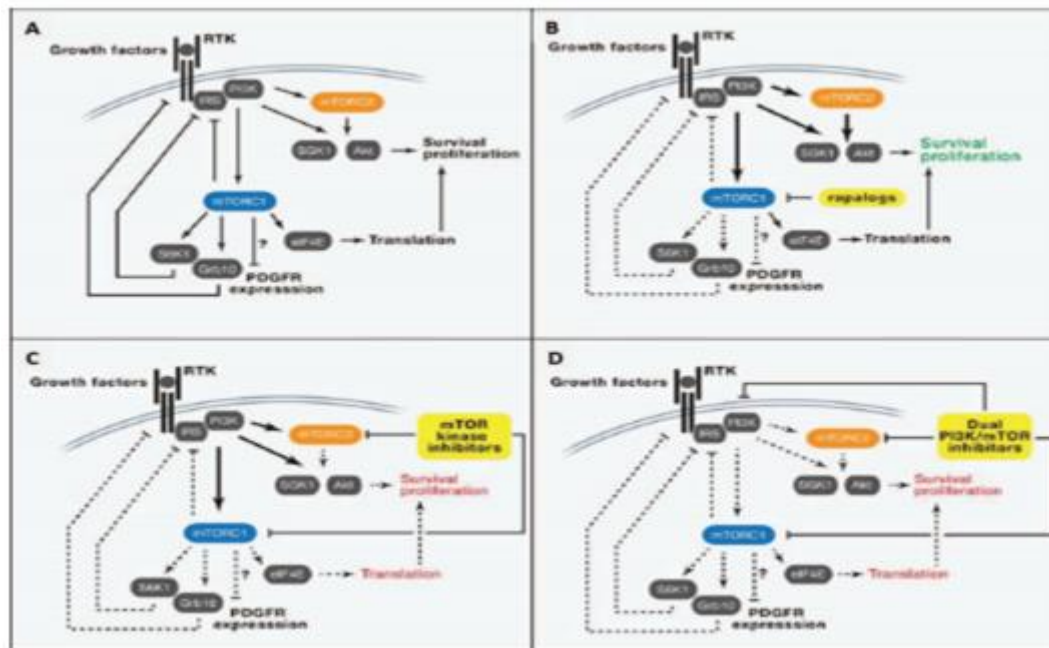


Figure c : inhibition de la voie de signalisation mTOR : rétrocontrôle et stratégies d'inhibition

Le rétrocontrôle négatif exercé par p70S6K (S6K1) sur la protéine IRS permet de moduler l'activité de la voie mTOR (A). Lorsque l'activation du complexe mTORC1 est bloquée par un rapalogue, le rétrocontrôle est aboli et le flux signalétique conduit à l'activation d'AKT et à une réponse proliférative (B). Cette prolifération induite par la suractivation d'AKT peut être diminuée par l'utilisation d'inhibiteurs de dernière génération qui ciblent l'activité kinase de mTORC1 et mTORC2 (C) ou d'inhibiteurs doubles de PI3K et mTOR (D). (Laplane and Sabatini, 2012)

Au vue du rôle central de la protéine mTOR dans ces nombreux mécanismes cellulaires, elle est vite devenue une cible thérapeutique de premier choix. Grâce à son identification par la rapamycine, 39 analogues de ce macrolide bactérien (aussi appelés rapalogues) ont été développés dans le but de l'inhiber.

Les TNE–GEPs constituent un groupe de tumeurs pour lesquelles l'utilisation des rapalogues semble particulièrement indiquée. En effet, la surexpression de nombreux éléments de la voie PI3K/Akt/mTOR est fréquemment retrouvée chez ces tumeurs, notamment ceux du système IGF–1. L'expression de ce facteur de croissance, de ces récepteurs et de protéines de liaison associées est effectivement retrouvée dans les TNE–GEPs [157]. De plus, l'expression de ce récepteur est corrélée à l'agressivité de gastrinomes [149]. Dans les tumeurs endocrines pancréatiques sporadiques, une baisse de l'expression de TSC2 et PTEN (deux régulateurs négatifs de la signalisation mTOR) est fréquemment observée et est corrélée à un mauvais pronostic [158].

De manière générale, de nombreuses études rapportent une suractivation de l'axe mTOR dans les TNE–GEPs. À noter également, de façon intéressante, que l'expression d'Akt et de l'effecteur p70S6K phosphorylé est plus importante dans les TNE–GEPs intestinales par rapport aux tumeurs pancréatiques [159, 160].

L'Everolimus est un inhibiteur de mTOR, protéine activée dans les TNE et impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que dans l'angiogenèse. Sur le plan études cliniques, on s'aperçoit qu'elles ne concernent presque qu'exclusivement les tumeurs endocrines pancréatiques. Pour celles-ci, Une étude prospective randomisée *vs* placebo, RADIANT 3, a été réalisée par Yao *et al.* Selon une méthodologie proche de celle avec le Sunitinib (TNE pancréatiques métastatiques inopérables, progressives, avec la survie sans progression comme critère principal de jugement). 410 malades ont été inclus et ont reçu 10mg/j

d'Everolimus per os jusqu'à progression ou un placebo. Les résultats sont extrêmement proches avec une PFS sous Everolimus de 11 mois ; sous placebo de 4,6 mois, soit un Hazard ratio à 0,35 (0,27–0,45). Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux groupes. L'inhibiteur induit aussi une baisse de l'hypersécrétion hormonale chez les patients présentant un syndrome fonctionnel, ainsi qu'une diminution des marqueurs angiogéniques [161, 162, 163].

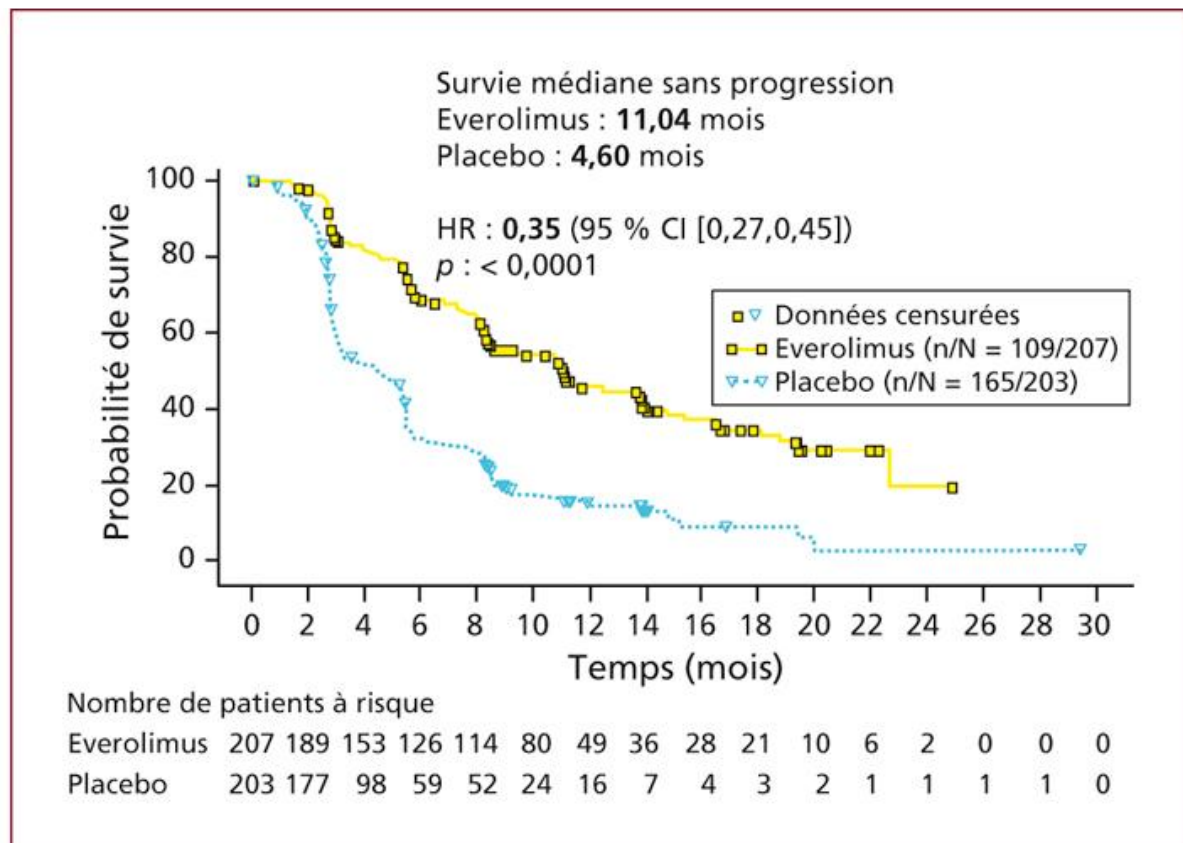


Figure 2 Taux de survie sans progression tumorale (méthode de Kaplan-Meier) chez 410 patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques métastatiques recevant de l'évérolimus (10mg/j) ou un placebo.

Une étude analogue, RADIANT 2, a été conduite chez 429 malades avec TNE métastatiques et antécédents de symptômes carcinoïdes [42]. Toutefois, seuls 52 % de ces patients avaient une TNE de l'intestin grêle ; les autres avaient une tumeur primitive pulmonaire (10 %), colique (7 %) ou autre. Cette étude, dont le critère principal de jugement était la SSP, trouvait une différence entre le groupe Octréotide associé à Everolimus par rapport au groupe Octréotide plus Placebo avec des taux de PFS de 16,4 et 11,3 mois respectivement, cette différence n'atteignant toutefois pas la significativité statistique.

Ensuite l'essai RADIANT 4, essai phase III international en double aveugle publié en 2015, a randomisé 302 patients porteurs de TNE non fonctionnelles, progressives en deux bras : Everolimus versus placebo ; sans analogues de somatostatine. Le taux de PFS était encore une fois supérieur sous Everolimus (11 mois versus 3,9 mois dans le bras placebo), le Hazard ratio de progression ou de décès était de 0,48 [240]. L'utilisation de l'Everolimus est approuvée en Mai 2011 pour le traitement des patients présentant une tumeur endocrine pancréatique progressive et non résécable. Des autorisations de prescription hors AMM permettent aussi d'utiliser cet agent dans d'autres types de TNE-GEPs. Néanmoins, les effets de cet inhibiteur restent modestes, et des résistances peuvent apparaître chez les patients. Cela semble en partie dû à la levée du rétrocontrôle négatif exercé par p70S6K sur IRS1, et qui aboutit à une suractivation d'AKT, ainsi que de la voie des MAPKinases (Figure c). A noter qu'une étude montre que l'inhibition d'Akt conduit à une réduction de la croissance de modèles cellulaires de TNE-GEPs, in vitro et in vivo [164, 165, 166, 167].

c. Chimiothérapie :

La place du traitement par chimiothérapie dans les tumeurs neuroendocrines digestives varie en fonction du degré de différenciation de la tumeur et de sa localisation anatomique. Les carcinomes peu différenciés étant, d'une part, plus sensibles à la chimiothérapie que les carcinomes bien différenciés, cette différence est expliquée par le fait que les tumeurs bien différenciées se caractérisent par un index prolifératif faible, associé à une forte expression de gènes impliqués dans la résistance aux drogues de chimiothérapie. La localisation pancréatique étant plus chimiosensible dans les formes bien différenciées d'autre part [168].

Pour les tumeurs bien différenciées, la Streptozotocine et le Témazolomide semblent avoir l'activité antitumorale la plus importante. La Streptozotocine (STZ), antibiotique utilisé originellement pour induire le diabète dans des modèles animaux, a été évaluée dans diverses études d'abord en monothérapie puis en association avec d'autres drogues chimiothérapeutiques.

L'association Streptozotocine-5-fluorouracile a montré un taux de réponse important chez des patients atteints de tumeurs neuroendocrines pancréatiques. La combinaison STZ-Doxorubicine est également associée à un taux de réponse globale de l'ordre de 69% avec un bénéfice en survie d'après les résultats d'une petite étude randomisée réalisée chez des patients à profil similaire [241]. Ce taux de réponse est meilleur qu'avec le 5FU mais d'autres études dénotent des taux de réponse plus faibles, de l'ordre de 50 à 40%. Une étude plus récente pointe le plus faible rapport efficacité/toxicité de la combinaison STZ/DOXO et le besoin d'approches nouvelles [169, 170]. La combinaison de ces trois drogues STZ Doxo 5FU a été associée à un taux de réponse objective de 39% d'après les données d'une revue rétrospective du MD Anderson Cancer Center [242].

Le doublet Strepto-5FU a été évalué en association avec le Bévacicumab dans

un essai phase II, le taux de PFS était à 23,7 mois, le taux de réponse partielle à 56% et le taux de stabilisation à 44% [243]. Néanmoins, la petite taille des cohortes étudiées, la nature rétrospective de la majorité des études, ainsi que l'hétérogénéité tumorale, ne permettent pas de dresser des protocoles chimiothérapeutiques de référence.

La combinaison Témzolomide Capécitabine est associée à un taux de réponse radiologique objective de l'ordre de 70% avec une médiane de PFS de 18 mois, d'après les données de séries rétrospectives, la principale série a inclus 30 cas de carcinomes neuroendocrines pancréatiques [244]. Ce bénéfice a été rapporté également dans une autre revue rétrospective avec un taux de réponse de 61% [245]. Une autre petite étude (7 patients) rétrospective a rapporté un taux de réponse de 43% [246].

D'autres associations à base de Témzolomide ont été évaluées de façon prospective dans des études phase II, notamment celle avec du Bévacicumab qui a objectivé un taux de réponse de 33% avec un profil de toxicité acceptable [247]. L'association Témzolomide Everolimus a été également évaluée, une réponse partielle de 40% a été enregistrée [248]. Ces résultats suggèrent que l'activité du Témzolomide est comparable à celle de la Streptozotocine.

Le 5FU a été évalué dans l'essai phase II/III E1281 en combinaison soit avec le Strepto ou la Doxo chez des patients ayant des TNE toutes localisations confondues incluant le pancréas. Le taux de réponse était de l'ordre de 16% dans les deux groupes [249].

La Capécitabine seule n'a pas montré un bénéfice en matière de réponse objective dans un essai de phase II, une stabilité de la maladie a été notée chez 13 patients sur 19 [251]. Ensuite, son association avec l'Oxaliplatine a été évaluée dans une autre étude phase II, le taux de réponse est de 23% dans le groupe de tumeurs

peu différenciées, par contre il était 30% dans le groupe de tumeurs bien différenciées [250]. L'association Capécitabine et Bévacicumab a été également évaluée dans une étude phase II qui a inclus 49 patients, un taux de 23,4 mois comme PFS a été rapporté, avec 18% de réponse partielle et 70% de taux de stabilité [252].

L'oxaliplatine associé soit au 5FU ou à la Gemcitabine a montré une activité intéressante avec des taux de réponse entre 17–30%.

Pour les tumeurs peu différenciées, compte tenu de leur comportement hautement malin, leur prise en charge s'approche de celle des carcinomes bronchiques à petites cellules. Le doublet Cisplatine/Etoposide est le seul standard thérapeutique en première ligne [171, 172]. Les autres molécules ayant fait preuve d'une certaine activité seront discutées au fur et à mesure dans notre travail.

B. Indications thérapeutiques :

2.1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales :

Le traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales est toujours de mise, il est prioritaire et doit être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué, il est basé sur les inhibiteurs de la pompe à protons en cas de SZE ; apports suffisants de sucre, diazoxide en cas d'insulinome...

Le traitement du syndrome carcinoïde est basé, comme précédemment dit, sur les analogues de la somatostatine (Octréotide ou Lanréotide) à doses adaptées aux symptômes. L'Everolimus est aussi efficace pour le traitement des hypoglycémies dues à l'insulinome. Un traitement antitumoral comme une chirurgie de réduction tumorale, une chimioembolisation, peut réduire les symptômes en cas d'échec du traitement symptomatique [186].

2.2. Traitement des TNE digestives bien différenciées de bas grade :

Les tumeurs bien différenciées sont majoritairement de bas grade (G1 et G2), de rares TNE morphologiquement bien différenciées peuvent être de grade G3. Une étude hospitalière récente suggère que jusque 2/5 des tumeurs de grade G3 (en excluant les carcinomes neuroendocrines de type à petites cellules) étaient bien différenciées. Ces tumeurs ne sont pas incluses dans la nouvelle classification OMS 2010 des TNE digestives, et une relecture dans le réseau TENpath est d'autant plus indispensable dans ces cas difficiles à classer [184].

a. Traitement antitumoral des formes localisées :

La chirurgie est le seul traitement curatif des formes localisées. Après une chirurgie R0, aucun traitement adjuvant n'est indiqué.

Tableau 8 : indications thérapeutiques des TNE localisées

Localisation	Attitude
<u>Duodéno-pancréas</u>	Chirurgie si : - >2cm - Adénopathies - Fonctionnelle
	Énucléation chirurgicale Surveillance si : - <2cm - Tête pancréas - Asymptomatique
<u>Estomac</u>	≤1cm, G1 Résection endoscopique ou surveillance simple
	>1cm Résection endoscopique si : - G1 - Musculeuse saine - N0
	Résection chirurgicale, antrectomie
<u>Grêle</u>	Sporadique Chirurgie carcinologique type adénocarcinome
	Chirurgie systématique avec curage ganglionnaire
	Cholécystectomie à discuter
<u>Appendice</u>	Appendicectomie si ≤ 1 cm
	Colectomie droite avec curage si adénocarcinoïde, ≥ 2 cm ou entre 1–2 cm avec : - Tumeur de la base appendiculaire - Envahissement ganglionnaire - Invasion > 3 mm du mésoappendice - Grade 2 - Emboles veineux ou lymphatiques
<u>Colon</u>	Chirurgie carcinologique type adénocarcinome
<u>Rectum</u>	Résection endoscopique

b. Traitement antitumoral des formes métastatiques :

Il faut savoir que la survie des patients avec une TNE métastatique bien différenciée peut-être très prolongée, des taux de survies > 10 ans ne sont pas exceptionnels. Néanmoins, la prise en charge des métastases hépatiques de TNE posent souvent des problèmes de stratégie thérapeutique difficiles, pour lesquels une prise en charge multidisciplinaire spécialisée s'impose. [1]

Il est recommandé de réséquer les métastases hépatiques synchrones ou métachrones des TNE bien différenciées si toutes les tumeurs visibles (métastases et tumeur primitive) sont résécables en totalité, de croissance « lente », donc après un temps d'évaluation de la croissance tumorale, avec un indice de prolifération Ki67 ≤ 10 %, et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables. Les 2 techniques (chirurgie et destruction par radiofréquence, micro-ondes...) peuvent être associées. La chirurgie peut être faite en plusieurs temps, en particulier si une hépatectomie majeure et/ou un geste majeur pour l'ablation de la tumeur primitive sont nécessaires.

Un traitement antitumoral s'impose en cas de métastases non résécables évolutives, persistance de symptômes sécrétoires ou tumoraux malgré le traitement symptomatique, envahissement hépatique > 50 %, ou retentissement sur l'état général. Le choix du type de traitement dépend essentiellement de la localisation de la tumeur primitive (duodéno pancréatique vs autre), du grade, de la vitesse de croissance des métastases, du volume tumoral, de l'existence de métastases extra-hépatiques (osseuses) et de l'espoir de résécabilité secondaire.

En cas de réponse au traitement médical d'une masse tumorale initialement inextirpable, l'indication chirurgicale doit être systématiquement rediscutée.

- TNE duodéno-pancréatiques :

Devant des métastases non progressives et non symptomatiques, un

envahissement hépatique < 25–50 %, absence de métastases osseuses, Ki67 < 10%, on peut se contenter d'une surveillance ou d'un traitement par analogues de la somatostatine à dose antitumorale [187, 188, 189]. Dans le cas opposé, la chimiothérapie est la référence si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si celle-ci permettrait un geste chirurgical secondaire, les taux de réponse tumorale à la chimiothérapie pouvant être élevés.

Il n'existe toujours pas de consensus clair sur le meilleur schéma thérapeutique. Le schéma de référence est une association comportant de la Streptozotocine (avec 5FU ou Adriamycine) [190, 191, 192]. Les premiers résultats concernant l'efficacité de la chimiothérapie systémique dans les TNE du pancréas remontent à 1968 quand Murray–Lyon rapporta l'efficacité de la Streptozotocine dans un cas d'insulinome [2] ; ultérieurement, une compilation confirmait cette activité avec un taux de réponses tumorales de 42 % qui est probablement surestimé puisque les évaluations des réponses n'étaient pas faites à l'époque selon les critères de l'OMS [3].

D'autres drogues peuvent être actives en monothérapie : l'Adriamycine a permis d'obtenir 20 % de réponses chez 20 patients [4] et la Dacarbazine 17 % chez 10 patients [5]. En ce qui concerne la polychimiothérapie, les résultats des principales combinaisons sont résumés dans le tableau 9 [6–8]. L'association 5-fluoro-uracile + Streptozotocine s'est révélée supérieure à la Streptozotocine seule dans un essai randomisé [9]. Ultérieurement, l'équipe de Moertel a montré que l'association Adriamycine + Streptozotocine était supérieure à l'association 5FU + Streptozotocine en entraînant plus de réponse (69 % *versus* 45 %) et une meilleure survie (2,2 ans *versus* 1,4 ans, $p = 0,004$) [7]. L'association Streptozotocine + Adriamycine peut donc être considérée comme la chimiothérapie de référence des TNE différenciées du pancréas. Elle permet d'obtenir des réponses objectives parfois de longue durée,

voire de rendre accessible à une chirurgie curative une maladie considérée initialement comme inopérable.

Ce standard a été récemment remis en question par la publication de l'équipe du Memorial Sloan Kettering à New York [10] : 16 patients ayant une TNE bien différenciée du pancréas ont été traités par l'association Adriamycine Streptozotocine selon les mêmes modalités que celles proposées par Moertel *et al.* Une seule réponse partielle a été observée, soit un taux de réponses objectives de 6 %, très loin de celui de l'expérience antérieure. Ces résultats incitent à évaluer l'efficacité de nouvelles drogues.

Tableau 9 : Principales polychimiothérapies testées dans les TNE du pancréas

Protocoles	Patients (nb)	RO	Durée (mois)	Remarques
5FU + ADR + STZ [10]	12	54,5 %	15+	Une réponse complète
5FU + AF + DTIC [11]	9	44 %		
STZ + ADR [7]	25	36 %	22	Insuffisance rénale due à CLZ fréquente
CLZ + 5FU [8]	44	36 %	11	
STZ	42	36 %	17 (pour les 2 bras)	Médiane de survie
STZ + 5FU [12]	42	63 %		
STZ + ADR	36	69 %	18	2,2 ans
STZ + 5FU	33	45 %	14	1,4 an
CLZ [9]	33	30 %	17	1,5 an p < 0,01

STZ : streptozotocine ; 5FU : 5-fluoro-uracile ; Adria : adriamycine ; CLZ : chlorozotocine ; RO : réponse objective ; Durée : durée de la réponse objective.

Compte-tenu de la toxicité rénale potentielle de la Streptozotocine et cardiaque de l'Adriamycine, d'autres chimiothérapies dont l'efficacité a été moins bien validée peuvent être recommandées en première intention notamment la dacarbazine préférentiellement associée au 5FU [193, 194], ou son analogue oral le Témозолomide associé éventuellement à la Capécitabine[195, 196].

Les thérapies ciblées (Everolimus, Sunitinib) sont indiquées quand la chimiothérapie est contre-indiquée ou quand l'objectif n'est pas la réduction de la masse tumorale [199, 200]. A noter que l'ENETS recommande la chimiothérapie en

première intention et les thérapies ciblées en seconde intention sauf si contre-indication à la chimiothérapie ou insulinoïde malin [197].

Des essais cliniques évaluant les analogues de la somatostatine comme traitement d'entretien après contrôle de la maladie sous chimiothérapie, d'autres évaluant les thérapies ciblées en première ligne sont actuellement en cours.

Les thérapies locorégionales comme la chimioembolisation peuvent être proposées, de même que la radiothérapie interne vectorisée, le préalable étant une fixation homogène de grades 3 ou 4 sur la majorité des cibles tumorales à l'Octréoscan®.

La transplantation hépatique est à discuter chez des patients sélectionnés en réunion de concertation pluridisciplinaire, surtout si les métastases hépatiques sont diffuses, non ou très lentement évolutives, à Ki67 faible, non résécables, et en l'absence de métastases extra-hépatiques, chez un sujet jeune, sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primitive a été réséquée dans un premier temps et après un délai suffisant à partir du diagnostic de maladie métastatique [198].

- TNE extra-pancréatiques :

La prise en charge de ces localisations est similaire à celle des tumeurs pancréatiques en l'absence de métastases progressives et symptomatiques. Dans les formes hautement progressives, la chimioembolisation est à privilégier en cas de métastases confinées au foie. L'existence de métastases extra-hépatiques, notamment osseuses, fait préférer un traitement systémique, mais n'est pas une contre-indication absolue à la chimioembolisation [201, 202, 203].

Les thérapies ciblées essentiellement à base d'Everolimus comme montré dans l'essai Radiant 4, augmente significativement la survie sans progression dans cette indication.

La radiothérapie interne vectorisée avec un analogue radioactif de la

somatostatine peut également être proposée si la fixation est importante à l'Octréoscan® en attente de la publication de l'essai de phase III NETTER-1 ayant montré une augmentation significative de la PFS [204].

Le traitement par chimiothérapie ou interféron peut être utilisé en cas de contre-indication à la chimioembolisation [205, 206], notamment en cas de syndrome sécrétoire persistant sous analogues de la somatostatine. Il n'y a cependant pas de chimiothérapie ayant fait la preuve formelle de son efficacité.

Dans une étude, l'interféron a apporté un avantage non significatif en terme de survie sans progression versus l'association 5FU-streptozotocine (14,1 mois vs 5,5 mois) sachant que l'étude était sous dimensionnée [206].

La chimiothérapie n'a que peu d'efficacité sur ce sous-groupe de tumeurs ; elle doit être discutée en fonction de l'évolutivité et des autres moyens thérapeutiques. Elle ne s'adresse qu'à des patients dont les métastases sont évolutives et/ou symptomatiques, non contrôlées par les traitements antisécrétoires classiques, et dont l'état général est conservé [11]. Peu d'études ont été menées sur l'efficacité de la chimiothérapie dans les TNE bien différenciées du tube digestif et encore moins selon les critères stricts actuels des essais de phase II ou III. Si, parfois, le volume tumoral est pris en considération selon les critères de l'OMS, certaines études n'évaluent les patients qu'en fonction de critères biologiques, en particulier par le dosage de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique urinaire des 24 heures (5HIAA) dont la fiabilité est discutable. De plus, l'agressivité initiale des tumeurs traitées n'est pratiquement jamais décrite.

Comme on peut le voir dans le tableau 10, seuls le 5FU et l'Adriamycine ont permis d'obtenir en monochimiothérapie un taux de réponses supérieur à 20 % [11, 12]. Les polychimiothérapies ne sont pas considérées comme tellement plus actives (tableau 11) [11, 13, 15] et l'association 5FU + Streptozotocine, avec environ 30 % de

réponses objectives, reste la thérapeutique de référence. Dans le dernier essai randomisé présenté, l'association 5FU + Streptozotocine est même discrètement plus efficace que l'association 5FU + Adriamycine (médiane de survie : 24 mois *versus* 16 mois, $p = 0,11$) [14]. Ce traitement n'est cependant pas dénué d'effets secondaires, en particulier la toxicité rénale cumulée de la Streptozotocine impose une surveillance soigneuse de la fonction rénale et la recherche à chaque cycle d'une protéinurie. La durée des réponses est brève (médiane de 3 à 4 mois). En cas de réponse objective, il est nécessaire de rediscuter le traitement dans une optique médico-chirurgicale, afin de proposer éventuellement une exérèse chirurgicale complémentaire si celle-ci est devenue possible.

Tableau 10 : Principales drogues testées en monochimiothérapie dans les tumeurs carcinoïdes

Drogues	Nombre de patients	RO	Durée (mois)
Adriamycine	33	21 %	3,5
5-fluoro-uracile	19	26 %	3
Dacarbazine	18	17 %	5
Dactinomycine	17	6 %	—
Cisplatine	16	6 %	4,5
Mitomycine C	4	1	1,5
Mitoxantrone	9	0	—

RO : réponse objective ; Durée : durée de la réponse objective.

Tableau 11 : Principaux essais de polychimiothérapie dans les tumeurs carcinoïdes métastatiques

Références	Protocole	Nombre de malades	RO	Survie médiane
[19]	5FU + CPM	47	26 %	–
[17]	5FU + STZ <i>versus</i> ADR	80	22 %	15 mois
		81	21 %	11 mois
[14]	5FU + STZ	43	33 %	7 mois
	MTX + CPM	16	0	–
	STZ + CPM	14	0	–
[18]	5FU + ADR + STZ + CPM	56	30 %	–
[23]	STZ + ADR	13	40 %	11 mois
[21]	5FU + STZ <i>versus</i> 5FU + ADR	67	16 %	24 mois
		75	13 %	16 mois (NS)
[22]	5FU + ADR + CDDP	15	14 %	27 mois
[16]	VP16 + CDDP	13	0	–
[24]	5FU + STZ	10	22 %	–
[25]	5FU + EpiADR + DTIC	13	15 %	–

CT : chimiothérapie ; RO : réponse objective ; 5FU : 5-fluoro-uracile ; STZ : streptozotocine ; MTX : méthotrexate ; CPM : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; CDDP : cisplatine ; VP16 : étoposide.

Certains experts recommandent la Dacarbazine associée ou non au 5FU ou son analogue oral, le Témozolomide associé éventuellement à la Capécitabine, sachant que les taux de réponses aux alkylants sont très faibles dans les TNE du grêle probablement du fait d'une forte expression de la MGMT (à rechercher si possible avant chimiothérapie par alkylant) [193, 194, 195, 207, 162].

En récapitulant, les indications thérapeutiques peuvent être schématisées de la façon suivante : dans les tumeurs bien différenciées, en dehors d'une maladie accessible à un traitement curatif chirurgical d'emblée, le premier temps thérapeutique est le plus souvent une observation de quelques mois permettant d'apprécier l'agressivité de la tumeur. Si un traitement médical s'avère nécessaire, les propositions thérapeutiques suivantes peuvent être faites :

En cas de TNE du pancréas bien différenciée : chimiothérapie par Adriamycine + Streptozotocine en cas de maladie non chirurgicale d'emblée, la

chimioembolisation étant gardée en réserve en cas de progression sous traitement systémique

En cas de TNE bien différenciée du tube digestif : après une période d'observation permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la maladie, traitement par chimioembolisation en cas de maladie à fort potentiel évolutif ou par analogues de la somatostatine si pente de croissance faible. Après échec de ces traitements, chimiothérapie par 5FU + Streptozotocine.

L'interféron est proposé en dernière intention après échec des traitements précédents, que la tumeur primitive soit digestive ou pancréatique. Toute réponse morphologique à un de ces traitements nécessite une rediscussion multidisciplinaire afin d'envisager une chirurgie (parfois de réduction tumorale simplement).

2.3. Traitement des TNE digestives de haut grade :

Les tumeurs de grade 3 constituent un groupe de tumeurs qui a été individualisé lors de la dernière classification de l'OMS 2010 et séparé des autres tumeurs neuroendocrines en portant la nomination de néoplasies neuroendocrines puisqu'il comporte les tumeurs de grade 3 bien différenciées, et celles de grade 3 peu différenciées ou carcinomes neuroendocrines.

Il existe peu de recommandations dans le traitement des carcinomes neuroendocrines grade 3, la majorité dérive de séries rétrospectives assez limitées et de petits essais cliniques non contrôlés. Les investigateurs traitent donc cette entité en analogie avec les carcinomes pulmonaires à petites cellules, vue leur ressemblances cliniques et histologiques, mais les progrès récents des classifications histologiques ont permis de distinguer différentes entités aux pronostics variés. Le caractère peu différencié de la TNE est un facteur pronostique majeur et indépendant de survie, du stade ou de localisation des tumeurs neuroendocrines.

a. Traitement des formes localisées :

Une exérèse chirurgicale est habituellement discutée dans les formes localisées, cependant, des séries rétrospectives indiquent que la chirurgie n'est que rarement curative, et ne peut être proposée que chez des patients en très bon état général, sans métastase ganglionnaire au TEP scan, et si le geste chirurgical est sans risque majeur pour le patient.

Vue le risque de rechute important après une chirurgie radicale, une chimiothérapie adjuvante à base de platine doit être préconisée. Les données rapportées par Casas et al, dans de larges séries de carcinomes œsophagiens à petites cellules, supportent cette approche. Dans cette revue, la survie était de 20 mois pour les patients ayant reçu une chimiothérapie systémique en complément à la chirurgie versus seulement 5 mois pour les patients traités par chirurgie seule. Certains auteurs proposent une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie, cependant, de rares données supportent cette approche.

Si une chirurgie ne permet pas la résection complète ou est contre-indiquée ou est considérée à risque, une radiothérapie associée à une chimiothérapie reste une stratégie thérapeutique raisonnable.

b. Traitement des formes métastatiques :

La chimiothérapie est le pilier de traitement des formes avancées. La survie varie largement entre 7 et 19 mois chez les patients traités par chimiothérapie versus seulement 1 mois chez les patients sous soins de support.

Plusieurs études réalisées dans les tumeurs neuroendocrines pulmonaires peu différenciées et les carcinomes neuroendocrines digestifs ont permis de trouver des taux de réponses > 40 % avec l'association cisplatine-étoposide. Les médianes de survie variaient de 5,8 à 19 mois. Dans l'étude de 1991 de Moertel et al. [56], les classifications histologiques et les critères d'évaluation étaient différents de ceux

d'aujourd'hui, les résultats sont donc difficiles d'interprétation. Moertel et son équipe ont rapporté une sensibilité des tumeurs peu différenciées à ce protocole de chimiothérapie très supérieure à celle observée pour les tumeurs différenciées (67 % *versus* 15 %) [13]. Cette chimiothérapie est active quel que soit le siège initial de la TNE. Cette expérience a été confirmée par une équipe française utilisant le même schéma mais en réduisant sa toxicité par adjonction de facteurs de croissance hématopoïétiques [16].

L'expérience de l'IGR confirme ces résultats en utilisant un schéma plus simple et classique de l'association étoposide–cisplatine avec 100 mg/m² d'étoposide pendant 3 jours et 100 mg/m² de cisplatine le premier jour : 9 % de réponses ont été observées parmi les 11 patients ayant une TNE bien différenciée pour 41 % parmi les 41 ayant une TNE peu différenciée (4 réponses complètes et 13 réponses partielles) [17]. Les taux de réponse à cette chimiothérapie étaient de 31% avec une survie globale médiane de 11 mois chez 252 patients recevant ce régime en première ligne dans une large étude rétrospective (Sorbye et al 2012). Sorbye et al ont également observés que le taux du Ki67 est significativement associé à la réponse à la chimiothérapie, les patients ayant un Ki > 55% répondent mieux à la chimiothérapie (42% versus 15%) par rapport à ceux avec un Ki < 55%. La survie reste cependant plus faible dans le premier groupe (10 mois versus 14 mois). D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été également rapportés dans cette étude, à savoir, un faible statut de performance, un primitif de siège colorectal, une élévation du taux des plaquettes ou des LDH.

Des schémas alternatifs pouvant remplacer le cisplatine par du carboplatine, de l'étoposide par l'Irinotecan, ont été validés dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules et semblent avoir une efficacité équivalente dans quelques séries des CNE GEP, avec un profil de toxicité variable [253, 254, 255, 256, 257, 258, 259].

Dans le contexte de SCLC avancés, une étude menée au Japon a démontré que la combinaison Irinotecan– Cisplatine (IP) est associée à une amélioration de la survie globale en comparaison au standard Cisplatine–Etoposide (EP) [260]. Deux études randomisées occidentales, ont échoué à confirmer cette supériorité. Les deux régimes produisent donc une efficacité comparable avec moins de toxicité hématologique et plus de toxicité digestive avec le protocole IP [261, 262]. Suite à ces données, une large étude rétrospective réalisée chez des patients avec CNE GEPs avancés venant de 23 institutions japonaises, a enregistré que le régime IP est associé à une meilleure réponse (50 versus 28%) et survie (13 versus 7 mois) par rapport au régime EP, cette différence est plus remarquable dans les CNE hépato–bilio–pancréatiques. Une étude de Nakano et al. En 2012 [58] a étudié le rôle de l'association cisplatine–irinotecan à la fois chez des patients naïfs de traitement et des patients prétraités. Chez les patients naïfs, le taux de réponse était de 64 % et la survie médiane de 7,3 mois. Les auteurs proposaient donc ce schéma comme option de traitement de première ligne (tableau 12).

Les trithérapies comme Cisplatine–Etoposide–Paclitaxel, ne semblent pas avoir une efficacité supplémentaire en dépit d'une toxicité augmentée [263]. Une étude de phase II, publiée en 2006, concernait des TNE peu différenciées et étudiait une trichimiothérapie par paclitaxel, carboplatine et étoposide [57], la médiane de survie était de 14,5 mois mais au prix d'une forte toxicité ; de nouvelles études sont nécessaires pour valider cette trithérapie.

En France, le standard de première ligne est l'association sels de platine (cisplatine ou carboplatine si contre-indication au cisplatine) et étoposide [15]. Quatre à 6 cycles de cisplatine à la dose de 100 mg/m² en IV pendant 2 heures à j1 (précédée et suivie d'une hyperhydratation) et d'étoposide 100 mg/m² /jour en IV

pendant 2 heures de j1 à j3, constitue le schéma standard de prise en charge. Une alternative de première ligne est l'association irinotecan et cisplatine. L'administration de cette chimiothérapie est urgente devant la rapidité de progression de ces tumeurs[56,59]. Il faut prévenir le syndrome de lyse tumoral qui est possible dans ce type de tumeurs. L'évaluation thérapeutique doit être réalisée tous les 2 ou 3 cycles. En l'absence de progression à la première évaluation, 6 cycles sont préconisés.

Par analogie aux CPC : en cas de reprise évolutive au-delà de 6 mois après la fin du traitement le même schéma de chimiothérapie est administré. En cas de progression ou de rechute avant 3 mois, il peut être proposé une chimiothérapie de deuxième ligne. Il faut prendre en considération l'état général du patient [15].

Tableau 12 : principales études de chimiothérapie de première ligne des carcinomes neuroendocrines disséminés.

Référence	Type d'étude	Chimiothérapie	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale (mois)
Moertel et al., 1991 [56]	Phase II	Cisplatine/étoposide	18	67 %	19
Mitry et al., 1999 [59]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	41	42 %	15
Hainsworth et al., 2006 [57]	Phase II	Paclitaxel/carboplatine/étoposide	78	53 %	14,5
Iwasa et al., 2010 [76]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	21	14 %	5,8
Nakano et al., 2012 [58]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	28	64 %	7,3
Sorbye et al., 2013 [16]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	129	31 %	12
		Carboplatine/étoposide	67	30 %	11
		Carboplatine/étoposide/vincristine	28	44 %	10
Ramella Munhoz et al., 2013 [77]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	20	46 %	11,7
Yamaguchi et al., 2014 [78]	Rétrospective	Cisplatine/étoposide	46	28 %	7,3
		Cisplatine/irinotecan	160	50 %	13
Okuma et al., 2014 [79]	Rétrospective	Cisplatine/irinotecan	12	50 %	12,6

D'autres drogues ont été également testées en première ligne. L'association Capécitabine–Oxaliplatine (schéma XELOX) a été utilisée en première ligne de traitement dans une étude qui a inclus 13 patients avec tumeurs neuroendocrines peu différenciées ; le taux de réponse était à 23%, avec une médiane de survie sans progression de 4 mois [208]. Récemment, les schémas FOLFOX et FOLFIRI ont été proposés comme alternatives potentielles en première ligne [208, Okita et al.2011 ; Du et al.2013).

Après progression sous première ligne, les taux de réponse à une chimiothérapie de deuxième ligne sont généralement très bas (18% dans l'étude NORDIC NEC) [259, 264, 265, 266, 267, 268, 269]. Les schémas de chimiothérapie de deuxième ligne découlent principalement de l'étude des carcinomes à petites cellules pulmonaires du fait du faible nombre d'études sur les carcinomes neuroendocrines digestifs.

Parmi les études citées dans le tableau 13, il y avait des cas de localisations extra-digestives. Il n'y a pas de standard de deuxième ligne dans les carcinomes neuroendocrines digestifs. L'association 5FU et irinotecan (FOLFIRI) ou l'association fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX) peuvent être proposées en seconde ligne sur la base d'études rétrospectives [60–62]. De petites études rapportent des taux de réponse de 23 à 40% avec ces schémas. Les résultats des différentes études qui se sont penchées sur ces nouveaux protocoles thérapeutiques alternatifs (FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX), que ceux soient en première ou en seconde lignes, seront cités et discutés en parallèle avec les résultats de notre étude.

Plusieurs études rétrospectives ont retrouvé que les schémas à base de témozolomide auraient un bénéfice, en particulier pour les tumeurs neuroendocrines avec index Ki-67 % inférieur à 50 %, ce qui correspond plus souvent aux néoplasies neuroendocrines (NNE) de G3 qu'aux CNE (tableau 13). Il est préférable de déterminer le statut 6-Ométhylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) chez les patients avant l'administration de témozolomide, indicateur de résistance au traitement en cas de positivité.

Pour les thérapies ciblées et antiangiogéniques, les résultats d'une étude sur les marqueurs prédictifs d'efficacité du Sunitinib dans les carcinomes neuroendocrines digestifs sont en attente de publication. Une étude préclinique avec l'Everolimus, avait montré des effets sur des lignées cellulaires et in vivo chez la souris, mais il n'existe

aucune donnée chez l'homme.

Il faut noter qu'une chirurgie de cytoréduction ou des métastases n'est pas recommandée. D'autres stratégies ablatives des métastases hépatiques ne sont également pas encouragées.

Pour les tumeurs bien différenciées de haut grade, Il y a peu de données dans la littérature concernant ce groupe de tumeurs [184, 185]. Une étude rétrospective multicentrique européenne suggère que les chimiothérapies à base de platine n'apportent pas de bénéfice [209]. Les sociétés savantes recommandent un traitement similaire à celui des tumeurs grade 2 « agressives », notamment chimiothérapie d'emblée, sans association préférentielle dans les TNE du pancréas. On rappelle qu'il est indispensable d'avoir une relecture TENpath dans ce type de tumeurs.

Tableau 13 : principales études de chimiothérapie de deuxième ligne des carcinomes neuroendocrines disséminés.

Référence	Type d'étude	Chimiothérapie	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Médiane de survie globale (mois)
Bajetta et al., 2007 [60]	Phase II	Capecitabine/oxaliplatine (XELOX)	13	23 %	5
Welin et al., 2011 [80]	Rétrospective	Témozolomide ± capecitabine ± bevacizumab	25	33 %	22
Olsen et al., 2012 [81]	Rétrospective	Témozolomide	28	0 %	3,5
Hentic et al., 2012 [61]	Rétrospective	5-Fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI)	19	31 %	18
Sorbye et al., 2013 [16]	Rétrospective	Différents régimes (à base de taxane ou de témozolomide)	100	18 %	19
Hadoux et al., 2015 [62]	Rétrospective	5-fluorouracil/oxaliplatine	20	29 %	9,9

2^{ème} Partie

ÉTUDE ET RÉSULTATS

I. Matériels et méthodes :

1. Lieu d'étude :

Notre étude avait pour cadre l'unité d'oncologie gastroentérologique de l'hôpital Erasme de Bruxelles, au sein de laquelle le malade cancéreux est pris en charge dans une approche coordonnée et intégrée dans le cadre du Programme de Soins Oncologiques Multidisciplinaires.

2. Type de l'étude et critères d'inclusion :

Notre étude est rétrospective, elle a concerné des patients porteurs de tumeurs neuroendocrines digestives bien ou peu différenciées et ayant reçu une chimiothérapie associant des fluoropyrimidines, de l'Oxaliplatine et de l'Irinotécan (FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX) au cours de l'évolution de leur maladie.

Tous nos patients ont un diagnostic histologique de confirmation de tumeur neuroendocrine en se basant sur l'aspect cellulaire morphologique, les marqueurs tissulaires. Le grade histologique est déterminé à partir de la valeur des index mitotique et prolifératif Ki67.

Les dossiers ont été recensés grâce aux supports médicaux informatisés, tous les paramètres suivants ont été collectés : l'âge, le sexe des patients et leurs antécédents, leur statut de performance, présence de syndrome fonctionnel, le site de la tumeur primitive, le stade de la maladie selon la classification TNM de l'UICC 2010.

Les différentes modalités thérapeutiques ont été analysées rétrospectivement notamment la date de début de chaque schéma de chimiothérapie, le nombre de cycles reçus, la durée de traitement, les toxicités survenues ainsi que son emplacement par rapport aux autres traitements reçus.

II. Résultats :

1. Épidémiologie :

La série étudiée concerne 13 patients, et comporte 9 hommes (70%) et 4 femmes (30%). L'âge moyen de nos patients est de 61 ans.

Deux patients présentent comme antécédents une insuffisance rénale chronique, dont un a subi une greffe rénale dans le cadre d'une maladie de Berger, et l'autre a subi une greffe du foie sur cirrhose hépatique virale type C. Un de nos patients a été déjà suivi pour deux autres pathologies tumorales à savoir un carcinome papillaire de la thyroïde et un adénocarcinome gastrique traité par chirurgie complétée par une chimiothérapie adjuvante.

2. Clinique :

Les signes cliniques révélant la maladie sont multiples et différents selon la localisation et l'extension tumorales. Sur l'ensemble de la série, deux patients présentent une diarrhée (15%), six patients présentent une douleur abdominale (46%) dont un patient qui s'est présenté en urgence pour un tableau de pancréatite aiguë en rapport avec une tumeur pancréatique.

Des vomissements sont présents chez une seule patiente, tandis que sept (54%) patients présentent un amaigrissement avec altération de l'état général.

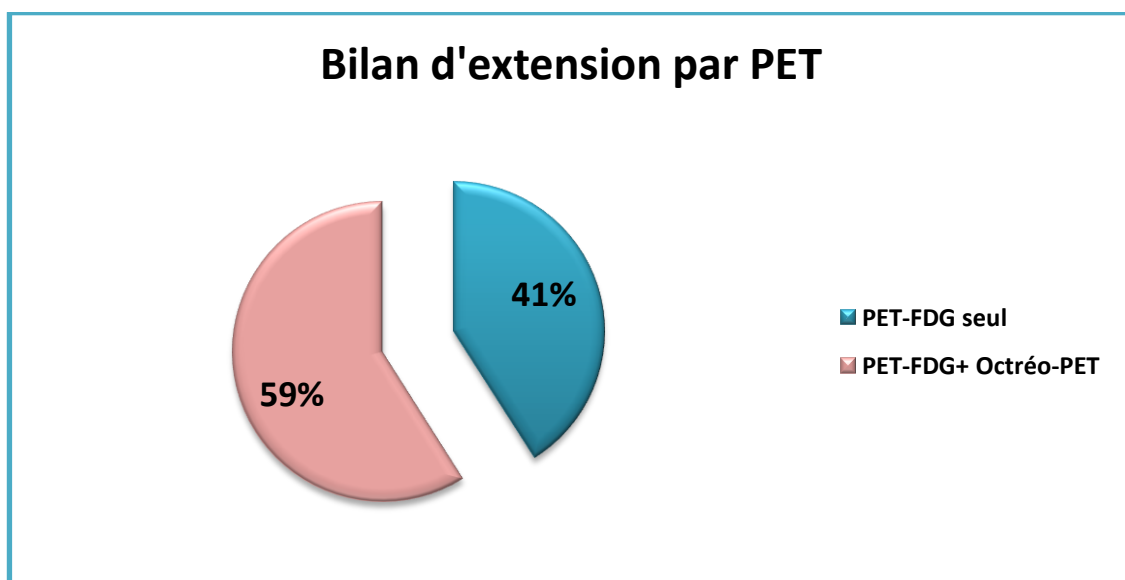
Le syndrome carcinoïde est présent chez un seul patient avec une diarrhée sécrétoire et des flushs cutanés (7%).

Seulement deux patients présentent un saignement digestif, un sous forme de méléna chez un, et de rectorragies chez l'autre.

3. Localisation, imagerie :

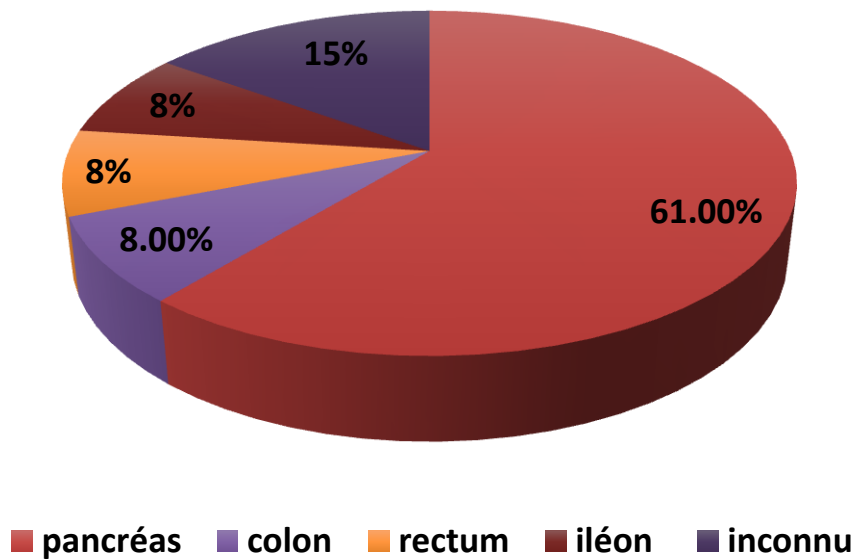
Tous les cas bénéficient d'une imagerie abdominale à type de scanner ou résonnance magnétique qui est le mode révélateur de la maladie chez 11 patients (85%). L'exploration endoscopique a permis de poser le diagnostic chez trois patients (23%).

La scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (Octréoscan) est réalisée chez tous les patients. L'ensemble des cas étudiés ont eu un bilan d'extension complet notamment par tomographie par émission de positrons (PET) au FDG ou plus récemment par Octréo-PET.



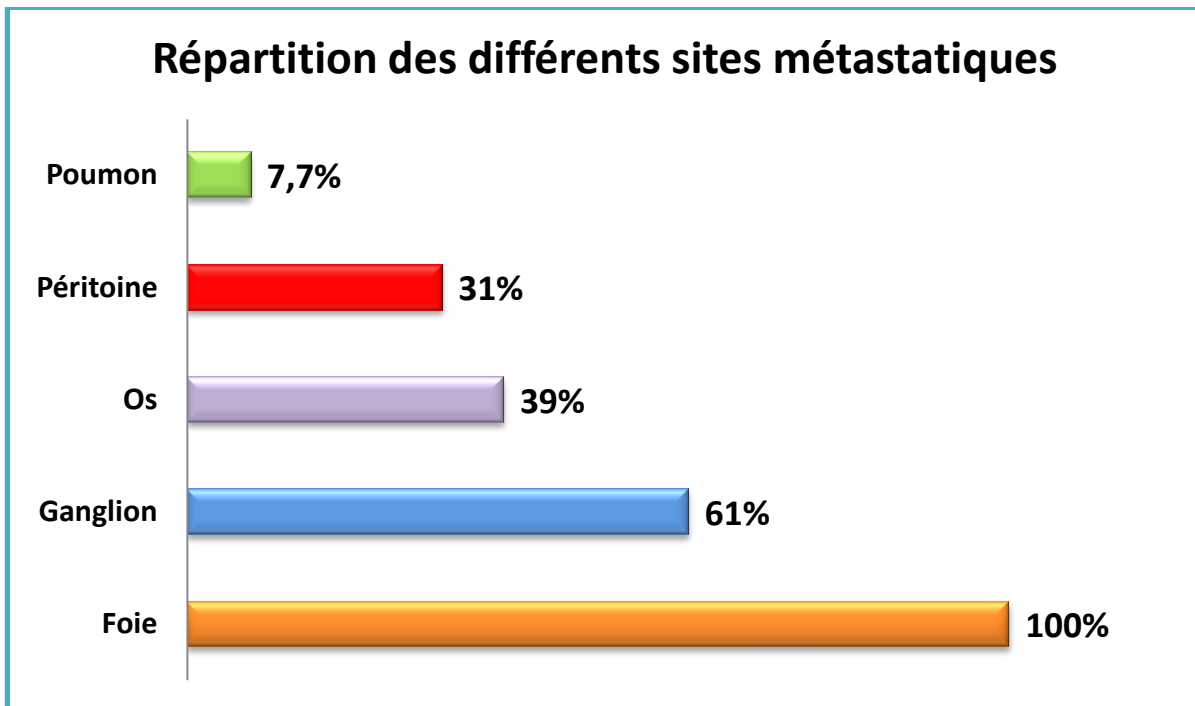
La localisation tumorale pancréatique est la plus fréquente dans notre série avec un taux de 61,5%, la tumeur est de siège colique chez un patient, recto-sigmoïdienne chez un autre, et iléale chez un patient. Par contre, le primitif est de siège inconnu chez deux patients.

Localisations tumorales en pourcentage



Tous les patients ont une maladie métastatique, sauf un chez qui la tumeur était localisée au début et qui a malheureusement présenté une rechute métastatique 17 mois après l'acte chirurgical.

Le site métastatique privilégié est le foie, puisque tous les cas ont développé des métastases hépatiques, huit patients ont aussi des métastases ganglionnaires, quatre cas ont une carcinomatose péritonéale, les métastases osseuses sont présentes chez cinq patients et les métastases pulmonaires chez un patient.



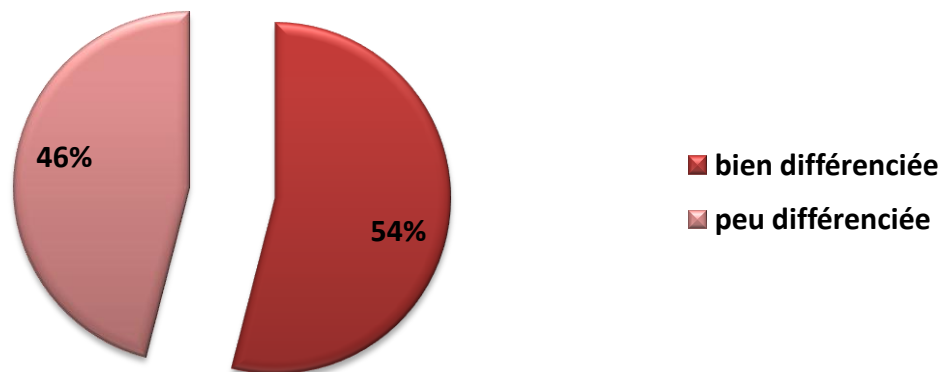
4. Histologie :

Un diagnostic histologique détaillé et précis est obtenu chez tous les patients ; soit à partir de biopsies réalisées par voie endoscopique ou guidées par l'imagerie, soit par analyse de pièce d'exérèse opératoire.

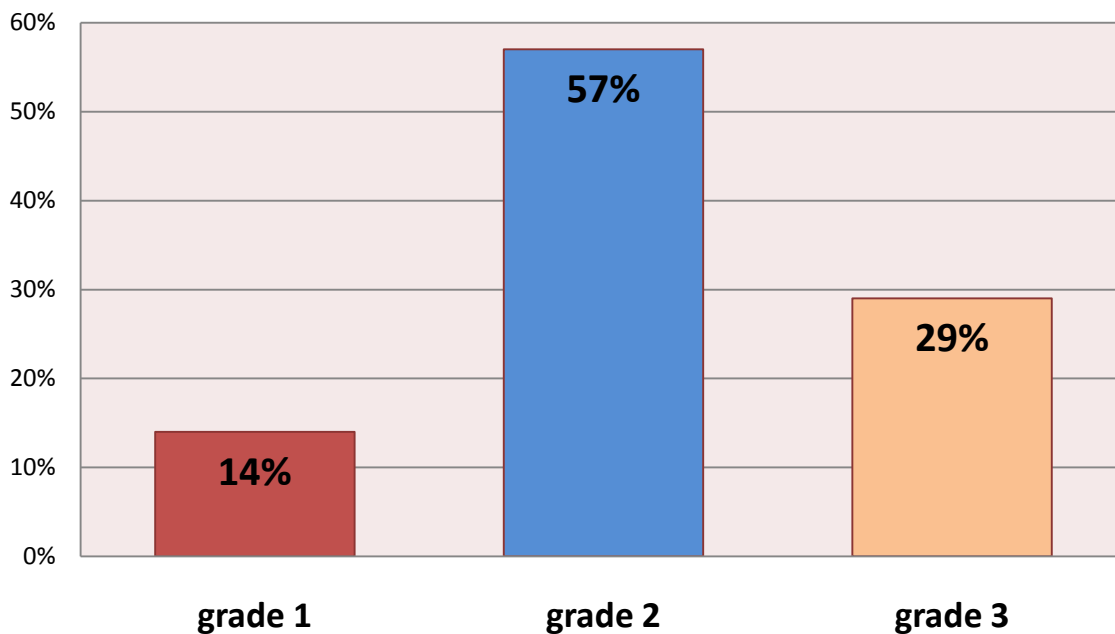
La tumeur est bien différenciée chez sept patients (54), dont quatre cas qui ont un grade 2, un patient a un grade 1, 2 patients ont un grade 3. 6 patients (46%) ont des carcinomes peu différenciés de grade 3.

L'étude de l'index de prolifération cellulaire par l'analyse du Ki67 est réalisée pour tous les cas. La moyenne du Ki67 pour l'ensemble de la série est de 32%, allant de 2% jusque 90%.

Répartition en fonction du degré de différenciation



Les différents grades des tumeurs bien différenciées



Les tumeurs de haut grade (grade 3) sont au nombre de huit, six sont peu différenciées, deux tumeurs, par contre, sont bien différenciées.

5. Traitement :

Les chimiothérapies type FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX ont été administrées soit en première ligne soit dans les autres lignes après échec des autres traitements à base d'agents alkylants ou de thérapies ciblées (Sunitinib, Everolimus).

Cinq patients ont reçu le schéma FOLFOX, quatre d'entre eux pour une tumeur neuroendocrine pancréatique, et un pour une tumeur colique. La moyenne des cycles reçus est de six. Une réponse partielle de la maladie a été notée chez trois patients (60%), le traitement a permis une stabilisation de la maladie chez un patient (20%), le cinquième patient a progressé suite aux trois premiers cycles de traitement (20%). La durée moyenne de réponse au traitement est de 7 mois, allant de 3 jusqu'à 16 mois.

Le schéma FOLFIRI a été administré chez un seul patient, il a permis une réponse de la maladie avant qu'elle progresse à nouveau après 7 mois de traitement.

La trithérapie associant les trois drogues de chimiothérapie (5FU, Oxaliplatine et Irinotécan) a été utilisée chez 6 patients soit 46% des cas étudiés. Une réponse a été enregistrée chez 4 patients avec une moyenne de cycles reçus de 9. La durée moyenne de réponse était de 13 mois allant de 7 à 21 mois.

Les différents protocoles de chimiothérapie étaient généralement bien tolérés, aucune toxicité de grade 4 n'a été enregistrée, un syndrome mains-pieds de grade 3 est survenu chez une patiente sous FOLFIRINOX.

Tableau 14 : caractéristiques des patients étudiés

Caractéristiques		Nombre = 13 (100%)	
Age		Moyen= 61 ans (33–77)	
Sexe			
-	Hommes	-	9 (70%)
-	Femmes	-	4 (30%)
Statut de performance			
-	1	-	10 (80%)
-	2	-	3 (20%)
-	> 2	-	0
Site primitif			
-	Pancréas	-	8 (61.5%)
-	Colon	-	2 (15%)
-	Iléon	-	1 (8.5%)
-	Inconnu	-	2 (15%)
Tumeur fonctionnelle		-	1 (7%)
Ki67			
-	≤ 2	-	2 (15%)
-	3–20	-	3 (23%)
-	> 20	-	8 (62%)
Sites métastatiques			
-	Foie	-	13 (100%)
-	Ganglion	-	8 (61.5%)
-	Péritoine	-	4 (30%)
-	Poumon	-	1 (7%)
-	Os	-	5 (38%)
Chimiothérapie en première ligne		-	7 (54%)
Chimiothérapie au-delà de 1 ^{ère} ligne			
-	2^{ème} ligne	-	3 (23%)
-	3–4^{ème} lignes	-	3 (23%)
-	> 4^{ème} ligne	-	0
Traitements locorégionaux :			
-	Chirurgie (tumeur primitive et/ou métastase)	-	5 (38.5%)
-	Chimioembolisation	-	3 (23%)
-	PRRT	-	1 (7%)

Tableau 15: caractéristiques des patients en fonction de type de chimiothérapie

Caractéristiques	Schémas	FOLOFOX	FOLFIRI	FOLFIRINOX
Nombre		- 5 (100%)	- 1	- 7 (100%)
Age		- 66 (59–74)	- 70	- 56 (33–77)
Sexe		-	- 1	- 4 (57%)
- Masculin		- 4(80%)	- 0	- 3 (43%)
- Féminin		- 1 (20%)		
Site tumeur primitive		- 4 (80%)		- 4 (57%)
- Pancréas		- 1 (20%)	- 1	- 1 (14%)
- Colon		- 0	- 0	- 1 (14%)
- Iléon		- 0	- 0	- 1 (14%)
- Inconnu			- 0	
Syndrome familial		- 0	- 0	- 0
Syndrome fonctionnel		- 0	- 0	- 0
Différenciation		- 4 (80%)		
- Bien différenciée		- 1 (20%)	- 1	- 3 (43%)
- Peu différenciée			- 0	- 4 (57%)
Ki67		-		
- ≤2%		- 1 (20%)	- 1	- 1 (14%)
- 3–20%		- 2 (40%)	- 0	- 3 (43%)
- 20–50		- 2 (40%)	- 0	- 2 (29%)
- > 50%		- 0	- 0	- 1 (14%)
Grade		-		
- 1		- 0	- 0	- 1 (14%)
- 2		- 3 (60%)	- 1	- 1 (14%)
- 3		- 2 (40%)	- 0	- 5 (72%)
Sites des métastases		-		
• Foie		- 5 (100%)	- 1	- 7 (100%)
• Ganglions		- 3 (60%)	- 1	- 4 (57%)
• Péritoine		- 1 (20%)	- 0	- 3 (43%)
• Poumon		- 0	- 0	- 1 (14%)
• Os		- 3 (60%)	- 1	- 1 (29%)
Résection tumeur primitive		- 2 (40%)	- 1	- 2 (29%)

Tableau 16 : description et efficacité des protocoles de chimiothérapie

	FOLFOX	FOLFIRI	FOLFIRINOX
Traitements reçus	-	-	-
préalablement	-	-	-
- Nombre/type	-	-	-
• 0 (1 ^{ère} ligne)	-	-	-
• 1 (2 ^{ème} ligne)	-2 (40%)	-0	-4 (57%)
• 2 (3 ^{ème} ligne)	-0	-0	-3 (43%)
• ≥ 3	-3 (60%)	-0	-0
	-0	-1	-0
Nombre de cycles reçus	-5 (3-8)	-	-
		-7	-10 (3-21)
Réponse	-	-	-
- Réponse objective	-2 (40%)	-	-
- Stabilité	-2 (40%)	-1	-5 (72%)
- Progression	-1 (20%)	-0	-1 (14%)
		-0	-1 (14%)
Survie sans progression (mois)	-8.4	-	-
	-(2-19)	-8	-10
Survie globale (mois)	-11	-	-
		-10	-20

Tableau 17 : tolérance de chimiothérapie

Toxicités observées		Grades, nombre (%)			
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Biologique					
hématologique	Anémie	1 (7.7%)	0	0	0
	Thrombopénie	0	0	0	0
	Neutropénie	0	0	0	0
Hépatique	Cytolyse	1 (7.7%)	0	0	0
	Cholestase	1 (7.7%)	0	0	0
Clinique					
Neurotoxicité		2 (15%)	1 (7.7%)	0	0
Asthénie		3	2 (15%)	1 (7.7%)	0
Nausées/Vomissements		0	1 (7.7%)	0	0
Diarrhée		0	0	0	0
Mucite		0	1 (7.7%)	0	0
Syndrome mains pieds		0	0	1 (7.7%)	0

III. Discussion :

Ce chapitre va porter essentiellement sur les tumeurs neuroendocrines de haut grade (grade 3) bien que tous les malades de notre série aient reçu une chimiothérapie à un certain moment de leur maladie, dans le cas de certaines formes agressives de tumeurs de bas grades (grade 1 et 2). Ceci peut être expliqué déjà par la fréquence des tumeurs de haut grade dans notre étude (1 seule tumeur de grade 1 versus 8 tumeurs de grade 3), en plus, la plupart des études traitant la même question que la nôtre ont été réalisées chez des cas de carcinomes neuroendocrines.

Le tractus gastroentéropancréatique représente le site le plus commun des carcinomes neuroendocrines extrapulmonaires. Seulement 5% de l'ensemble des tumeurs neuroendocrines ont un Ki 67 > 20%. Cette fréquence varie en fonction de l'organe atteint, avec un taux de 7% au niveau du pancréas, et jusqu'à 40% au niveau du colon. La fréquence des sites atteints varie également selon les études, une étude récente américaine portant sur 645 patients trouvait une atteinte colorectale chez 30.1% des patients, de l'œsophage chez 22.2%, du pancréas chez 20.2%, hépatobiliaire chez 11.6% et de l'estomac chez 9.6%. L'atteinte grêlique est la plus rare.

L'incidence des sites atteints varie selon le sexe : les hommes semblent avoir plus de carcinomes neuroendocrines de l'œsophage et de l'estomac alors que les femmes ont plus souvent des carcinomes neuroendocrines hépatobiliaires et colorectales. Cependant, il n'y a pas de différence connue en termes d'incidence de TNE digestives entre les hommes et les femmes. L'âge moyen de survenue est de 60 ans soit à peu près identique à celui de notre série. Le sexe masculin prédomine dans notre série (70%) et 75% des tumeurs de grade 3 sont survenues chez des hommes.

Les localisations iléale et rectale semblent être les plus fréquentes sur l'ensemble des TNE GEPs, l'atteinte pancréatique passe toujours en deuxième plan

aussi pour les carcinomes neuroendocrines digestifs, cependant, il représente la localisation primitive la plus prépondérante dans notre série.

85% des patients atteints de TNE de haut grade présentent des métastases au moment du diagnostic. Les métastases sont le plus fréquemment retrouvées au niveau du foie (70%), suivi par le poumon (15%), l'os (15%) et le cerveau (4%). Nous avons trouvé dans notre étude une atteinte osseuse plus fréquente que celle du poumon, aucune atteinte métastatique cérébrale n'est rapportée, l'atteinte hépatique et ganglionnaire occupent les premières localisations métastatiques.

Puisque la grande majorité de ces tumeurs n'est pas associée à un syndrome hormonal (<5%), et plus des deux tiers des patients se présentent avec une maladie avancée, la présentation clinique est dominée par les symptômes spécifiques du site tumoral atteint et le syndrome clinique caractéristique d'un cancer avancé (anorexie, perte de poids, fatigue). Une grande variété de symptômes peut survenir en fonction de l'emplacement de la tumeur. La nature neuroendocrine de ces tumeurs est généralement non suspectée face à de tels signes cliniques, bien que, comme pour les carcinomes pulmonaires à petites cellules, des syndromes paranéoplasiques peuvent survenir chez certains patients (syndrome de cushing, syndrome de sécrétion inappropriée de l'ADH). Un interrogatoire détaillé et un examen physique minutieux sont fondamentaux pour guider la procédure diagnostique.

Dans le cadre de CNE, la symptomatologie est souvent bruyante avec des symptômes généraux importants. Les douleurs abdominales, l'hémorragie digestive et l'occlusion sont également fréquentes. Ces données rejoignent ceux de notre étude puisque plus de la moitié de nos malades présentaient un amaigrissement parfois important, les douleurs abdominales restent la manifestation clinique la plus constante.

Les TNE de grade 3 peuvent être histologiquement bien différenciées dans de

rare cas, les carcinomes neuroendocrines sont par définition des tumeurs peu différenciées, avec des atypies cytonucléaires marquées et une nécrose multifocale. Comme indiqué précédemment, la classification OMS 2010 modifiée distingue désormais les TNE, tumeurs de G1 (autrefois appelées « carcinoïdes ») et G2, des NNE de G3. Les néoplasies neuroendocrines regroupent les TNE de G3, tumeurs bien différenciées, et les CNE, tumeurs peu différenciées. Les néoplasies neuroendocrines ont un index Ki-67 % supérieur à 20 % ou un indice mitotique supérieur à 20 pour 10 champs à fort grossissement. Les CNE ont un Ki-67 % supérieur à 60 % dans la grande majorité des cas ; en cas de Ki-67 % inférieur à 60 %, une relecture anatomopathologique est recommandée. Les CNE peuvent être à petites ou grandes cellules (le plus fréquent).

Dans notre série, 75% des tumeurs de grade 3 sont peu différenciées. L'index Ki67 est ≥ 60 dans 50% des carcinomes neuroendocrines, par contre il est compris entre 20 et 50% dans 50%.

Les TNE de G3 sont donc une entité d'individualisation récente. Les TNE de G3 représentent près d'un tiers des néoplasies neuroendocrines [12]. Cette entité est surtout décrite au niveau pancréatique et présente un meilleur pronostic que les CNE avec une survie globale s'élevant à 41-99 mois vs 17 mois ($p = 0,35$) [12,17]. Ce groupe de tumeurs représente dans notre série 25%(deux cas) des tumeurs de grade 3, avec deux sites primitifs différents, pancréatique et iléal.

Le large spectre de valeurs du Ki 67 % des tumeurs de G3 et les réponses thérapeutiques variables retrouvées dans certains essais en fonction de cet indice, montrent qu'il s'agit d'un groupe de tumeurs hétérogènes remettant en question la classification actuelle. Il est d'ailleurs recommandé de faire relire exclusivement les cas de TNE de grade 3 bien différencié et/ou avec un Ki67 peu élevé.

Enfin, il existe un contingent de tumeurs mixtes adéno-neuroendocrines défini

par l'existence d'au moins 30 % de chacun des contingents (adénocarcinomateux ou neuroendocrine, généralement peu différencié), que nous ne développerons pas dans cette revue.

L'imagerie est nécessaire pour caractériser le stade tumoral des TNE. Elle est indispensable pour le diagnostic initial et le suivi évolutif sous traitement. Le grade de la tumeur influence les performances des examens d'imagerie nucléaire : dans le cadre des CNE, qui ont un indice de prolifération élevé, la TEP-FDG est plus sensible que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®) ; tous nos cas étudiés ont une imagerie par PET-FDG avec un Octréo-PET dans près de 60% des cas.

Bien que la majorité des tumeurs neuroendocrines digestives soit indolente et bien différenciée, avec une survie globale médiane de 6 ans, les patients avec des tumeurs de haut grade possèdent une survie globale assez restreinte. La chimiothérapie demeure la principale arme thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines agressives (grade 3) notamment peu différenciées, son indication en première ligne est par contre controversée dans les grade 2, et elle n'est pas recommandée pour les grade 1.

La chimiothérapie cytotoxique a été testée dans les TNE GEPs dans les années 80, mais, les recommandations thérapeutiques restent toujours controversées et la sélection des patients est obligatoire pour une utilisation optimale des drogues de chimiothérapie.

En cas de tumeur neuroendocrine bien différenciée, le traitement s'adapte au siège et à l'agressivité tumorale, la chimiothérapie là aussi, a une place importante si la tumeur est pancréatique avec une maladie métastatique évolutive. Elle associe essentiellement l'Adriamycine et la Streptozotocine qui entraînent 69 % de réponses objectives, dont 14 % de réponses complètes, et est associée à une amélioration significative de la survie médiane à 2,2 ans [40]. Des réponses de plusieurs années

ont été rapportées.

Si la tumeur est extra-pancréatique, la chimiothérapie systémique est discutée en raison d'une moins bonne chimiosensibilité, elle doit être réservée aux patients avec métastases symptomatiques ou évolutives ; le schéma de référence associe la Streptozotocine et le 5-fluoro-uracile. Le taux de réponse objective est décevant, de l'ordre de 15-30 %, associé à une médiane de survie de 24 mois ; en outre, les réponses objectives sont de courte durée (7 mois). Le bénéfice en matière de survie sans progression est également non clairement démontré.

Les schémas à base de 5FU, d'Oxaliplatine et d'Irinotecan présentent une alternative valable pour le traitement des tumeurs neuroendocrines de haut grade, plusieurs études ont porté sur leur intérêt en première ou en seconde ligne.

Le 5FU est un antimétabolite qui inhibe la Thymidylate synthétase, sa prodrogue orale, la Capécitabine, a démontré une activité substantielle dans le traitement des TNE pancréatiques bien différenciées, particulièrement en combinaison avec le Témozolomide. En pratique, le 5FU et la Capécitabine ont une efficacité et une toxicité comparables et peuvent être considérés interchangeables.

L'Irinotécan, inhibiteur de la topoisomérase I, a été étudié en combinaison avec le Cisplatine en situation adjuvante dans cancers pulmonaires à petites cellules. L'Oxaliplatine, sel de platine de troisième génération, a été également étudié dans le traitement des CNE. Les premières études remontent à 2007 ; où Bajetta a testé l'association Capécitabine-Oxaliplatine (schéma XELOX) en première ligne de traitement dans une étude qui a inclus 13 patients avec tumeurs neuroendocrines peu différenciées ; le taux de réponse était à 23%, avec une médiane de survie sans progression de 4 mois.

L'étude menée par Hadoux et al et publiée l'an dernier, a évalué l'apport d'une chimiothérapie type FOLFOX, après échec d'une première ligne à base de Cisplatine-

Etoposide, chez 20 patients porteurs de carcinome neuroendocrine grade 3. 60% des patients avaient une localisation tumorale primitive gastroentéropancréatique avec un statut de performance entre 0-1. Le schéma FOLFOX a été administré en deuxième ligne chez 60%, et en troisième ligne et plus chez 40% ; tous les patients avaient des métastases à distance et 6 cycles de chimiothérapie ont été reçus en moyenne. La durée médiane de survie sans progression était de 4.5 mois ; une réponse partielle a été obtenue chez 29 % des patients, une stabilité de la maladie a été notée chez 35% des cas. Par contre, une progression a été enregistrée chez les 35% restants. Le taux de survie globale était de 9.9 mois.

Les principaux effets secondaires étaient d'ordre hématologique, neutropénies (35%), thrombopénie (20%), anémie (10%). Les nausées et vomissements sont survenus chez 10% des cas, une élévation des transaminases hépatiques a été également notée chez 10% des cas. Les résultats obtenus avec le FOLFOX dans notre série dépassent ceux de cette étude, avec moins de toxicité.

L'équipe de Hentic a mené une étude qui évalue le schéma FOLFIRI dans cette indication dans la cohorte CEPD (Hentic 2012). Le taux de réponse chez 19 patients était de 31%, taux de stabilisation de 31% avec une médiane de survie sans progression de 4 mois. Ces chiffres rejoignent ceux rapportés dans l'étude de Hadoux. Ce schéma a permis une survie sans progression de 8 mois dans notre étude.

Ces données indiquent que les schémas FOLFOX et FOLFIRI doivent être considérés comme option valable en seconde ligne dans le traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés. Une confirmation de ces résultats s'avère nécessaire dans de larges études prospectives.

Les différents régimes de chimiothérapies qui ont été investigués en seconde ligne sont résumés dans le tableau suivant :

References	No. of patients	Primary	Modality of diagnosis	Regimen	PR rate (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)
Welin <i>et al.</i> (2011)	25	GEP, bronchial, UK	Morphology or Ki67 > 20%	Temozolomide +/– capecitabine +/– bevacizumab	33	6	22 ^a
Olsen <i>et al.</i> (2012)	28	GEP, bronchial, UK, urologic	Ki67 > 20%	Temozolomide	0	2.4	3.5 ^b
Hentic <i>et al.</i> (2012)	19	GEP	Morphology and Ki67 > 20%	FOLFIRI	31	4	18 ^a
Sorbye <i>et al.</i> (2012)	100	GEP	Ki67 > 20%	Temozolomide or docetaxel or others	18	3	19 ^a
Olsen <i>et al.</i> (2014)	22	GEP, UK	Ki67 > 20%	Topotecan	0	2.1	3.2 ^b
Yamaguchi <i>et al.</i> (2014)	116	GEP	PDNEC, SCC, MEEC, and clinical NEC	Amrubicin, Irinotecan, S1, etoposide + platinum, or Irinotecan + cisplatin	11	2.1	6.3 ^b
This study	20	GEP, thoracic, UK, urologic	Morphology and Ki67 > 20%	FOLFOX	29	4.5	9.9 ^b

A noter qu'une publication récente a objectivé le manque d'activité du topotécan seul, molécule qui appartient elle aussi, comme l'Irinotécan, aux inhibiteurs de la topoisomérase type 1 ; indiquant, encore une fois, que la combinaison de drogues de chimiothérapie a certainement une valeur ajoutée.

Toujours en deuxième ligne, Welin et al. A également proposé du Témzolomide avec ou sans Capécitabine et du Bévacicumab comme option thérapeutique chez les patients avec un Ki67 au-dessus de 20% dans une cohorte qui a inclus 25 patients avec CNE peu différenciés, un index Ki 67 < 60% est un facteur prédictif de réponse (taux de 33%) et de survie, en revanche, il n'y avait pas de réponses observées dans une autre série de 28 patients traités par Témzolomide en monothérapie (Olsen et al.2012).

L'Oxaliplatine a été également évalué en association avec la Gemcitabine et comparé aux agents alkylants, utilisés habituellement en première ligne dans une étude réalisée par Dussol et al et publiée en Juin 2015.104 patients avec TNE métastatique ont été traités par GEMOX (toutes lignes confondues) ; parmi lesquels, 63 patients ont déjà reçu un traitement par agent alkylant.

Le taux de réponse objective dans le groupe traité par GEMOX était de 23%, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 7.8 et 31.6 mois

respectivement. Dans le groupe de malades traités par GEMOX et agent Alkylant, la réponse objective et la survie sans progression étaient similaires avec les deux traitements (22% et 22% et 7.5 et 7.3 mois respectivement). La survie globale est longue dans le groupe ayant été traité par un agent alkylant auparavant. Ces résultats doivent être interprétés prudemment parce que les agents alkylants ont été reçus dans les premières étapes du traitement ; d'où l'intérêt d'études prospectives mettant les schémas à base d'oxaliplatine au premier rang. Malgré ça, GEMOX reste une option valable surtout chez des patients n'ayant pas répondu aux agents alkylants.

On peut conclure d'après cette étude que le protocole GEMOX a une activité similaire par rapport à celle des agents alkylants, des études prospectives multicentriques de confirmation restent cependant nécessaires. Le statut MGMT est un facteur prédictif de réponse aux agents alkylants, les patient avec MGMT non méthylée semblent bénéficier plus d'un traitement par GEMOX en première ligne.

Le schéma FOLFIRINOX n'a pas fait l'objet d'études traitant les CNE. Toutefois, dans les adénocarcinomes pancréatiques, ce schéma a démontré un avantage en survie par rapport à la Gemcitabine seule (survie globale à 11.1 versus 6.8 mois, Hazard ratio 0.57, 95% intervalle de confiance, 0.45 à 0.73 ; $p < 0.001$).

A notre connaissance, deux cas traités par FOLFIRINOX sont rapportés dans la littérature, et concernent seulement des TNE pancréatiques de haut grade ou peu différenciées. Le premier a reçu ce traitement en première ligne et a atteint une bonne réponse après 10 mois de traitement ce qui a abouti à une chirurgie secondaire de la tumeur primitive et des métastases hépatiques. La réponse histologique était quasi-complète avec un foyer tumoral résiduel ne dépassant pas 2 mm. 30 mois après le début du traitement, aucune progression clinique, ni radiologique n'a été notée, le CA 19-9 est toujours normal.

Le second cas a subi une chirurgie à visée curative dans un premier temps,

suivie de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante par du Cisplatine/Etoposide, avec une radiothérapie qui a accompagné les deux derniers cycles de chimiothérapie. 8 mois après la chirurgie, le patient a fait apparaître de nouvelles lésions secondaires hépatiques, il a été mis par la suite sous Topotécan par voie orale, sous lequel, le patient a rapidement progressé après 1 mois seulement de son début. Une deuxième ligne de traitement a été instaurée par l'association Capécitabine/Témozolomide, cette dernière n'a pas assuré une bonne stabilisation de la maladie et le patient a continué à progresser au niveau péritonéal après 2 mois de traitement. Le schéma FOLFIRINOX a été donc proposé en troisième ligne et a permis une réponse objective dans les deux premiers mois du traitement. Après 7 mois de traitement, la maladie métastatique s'est nettement améliorée. Le Ki67 était de 90 % et 70% respectivement.

7 patients de notre série ont reçu le schéma FOLFIRINOX dont 75% en première ligne, la tumeur est de siège pancréatique chez 6 patients, et iléale chez le septième patient. 66% des tumeurs sont de grade 3, le Ki67 était compris entre 2 et 90%. La médiane de survie sans progression enregistrée (10 mois) est similaire à celle obtenue chez le cas cité précédemment.

L'index prolifératif Ki67 constitue un facteur pronostique fondamental qui est directement corrélé au stade de la maladie d'une part, et un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie d'autre part. Ceci paraît logique puisque la chimiothérapie agit mieux sur les cellules tumorales à division rapide par rapport à celles de croissance lente. Des paramètres histologiques tels que le nombre de mitoses et l'index prolifératif Ki67 illustrent bien le rythme de prolifération tumorale.

Les tumeurs avec un index prolifératif élevé (>20%) sont donc associées à des réponses significativement plus élevées à la chimiothérapie, alors que les tumeurs ayant de très faibles index (<20%) ont tendance à ne pas répondre. Cette stratification paraît simple et reproductible, mais elle ne peut pas représenter le

spectre complet de la maladie et la détermination du Ki67 idéal pour favoriser le choix d'une chimiothérapie conventionnelle reste toujours un sujet de controverse.

Dans le groupe de TNE de grade 2, la gamme du Ki67 (3–20%) est large et peut comprendre différentes populations tumorales, cela vaut également pour les grades 3, plusieurs données de littérature suggèrent que les tumeurs de grade 3 représentent elles-mêmes une entité hétérogène qui pourra être divisée en sous-groupes dans les futures classifications. La subdivision par rapport au taux de l'index prolifératif (> 55% et 20–55%) semble avoir des implications directes sur la réponse au traitement par chimiothérapie et par conséquent sur le pronostic et la survie. Les carcinomes neuroendocrines avec un Ki67 > 55%, qui représentent 50% des NNE, répondent mieux aux sels de platines.

Les tumeurs de grade 3 comprennent également un groupe bien différencié, une étude menée par l'équipe de Heetfeld et publiée en 2015, a étudié les caractéristiques et le traitement de l'ensemble des TNE GEPs de grade 3. 204 patients ont été inclus dans l'étude dont 37 sont des TNE de grade 3 bien différenciées, et 167 des carcinomes neuroendocrines. L'index prolifératif moyen était de 70%. Le traitement de première ligne était à base de Cisplatine–VP16, les schémas FOLFOX et FOLFIRI étaient instaurés en deuxième ligne chez 48% des patients et en troisième ligne chez 39%. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient de 3 mois et 7.6 mois respectivement après la deuxième ligne et de 2.5 mois et 6.2 mois après la troisième ligne de chimiothérapie.

	Second-line	Third-line
Number of patients (%)	79 (48%)	39 (23%)
Type of regimen, n (%)		
FOLFIRI	30 (38)	11 (28)
FOLFOX/Capox	14 (18)	7 (18)
Platinum/etoposide	12 (15)	3 (8)
Temozolomide-based	7 (9)	4 (10)
Clinical trials testing sunitinib	3 (4)	1 (3)
Other ^a	13 (16)	13 (33)
Objective response, n (%)	12 (16)	4 (10)
Stable disease, n (%)	15 (20)	3 (8)
Progressive disease, n (%)	38 (50)	19 (49)
Not available, n (%)	12 (16)	13 (33)
Median progression free survival (95% CI) in months	2.98 (2.56–3.41)	2.53 (1.38–3.67)
Median overall survival (95% CI) in months	7.64 (6.42–8.86)	6.2 (3.78–8.62)

^aGemcitabine, docetaxel/cisplatin/5-FU, dacarbazine-based, etoposide.

Habituellement, les tumeurs neuroendocrines de grade 3 (bien différenciées) ont constamment un index Ki67 plus faible en comparaison avec les carcinomes neuroendocrines, généralement compris entre 20 et 50%. Plusieurs études ont remis en question l'hypothèse selon laquelle les TNE G3 et CNE sont deux entités qui se chevauchent. On suggère que ces deux cancers diffèrent en termes de pronostic et de la réponse à la chimiothérapie (Vilar et al. 2007, Velayoudom-Céphise et al. 2013).

La réponse à la première ligne de platine-étoposide représente l'un des écarts les plus pertinents. Velayoudom-Céphise et al. (2013) ont rapporté 0% de réponse objective chez les patients TNE G3 versus 31% chez les patients CNE. Cela a été en accord avec les résultats de l'étude NORDIC, qui a comparé les sous-groupes avec Ki-67 < 55% versus > 55%, enregistrant des taux de réponse objective de 15% vs 42%, respectivement (Sorbye et al. 2013). Dans l'étude de Heetfeld, les taux de réponse au platine-étoposide étaient similaires à ceux rapportés dans les études mentionnées ci-dessus (39% vs 2% pour CNE et TNE G3 respectivement), soulignant le fait que la différenciation, comme le Ki67, est essentielle lorsque l'on considère la sensibilité à la chimiothérapie de première ligne standard.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations claires pour la gestion des patients avec TNE G3. La plupart des experts estime que ces cas doivent être pris en charge différemment des CNE et privilégient d'utiliser des schémas alternatifs que

le Cisplatine-étoposide en premier choix. Les centres spécialisés de TNE préfèrent des traitements alternatifs, tels que le témozolomide-capécitabine et le FOLFOX, utilisé couramment dans TNEG2.

IV. Conclusion :

Les tumeurs neuroendocrines représentent un groupe de tumeurs très hétérogènes dans leurs profils évolutifs et leur réponse au traitement.

Classiquement, la chimiothérapie occupe une place importante dans le traitement des tumeurs neuroendocrines métastatiques du pancréas et des carcinomes peu différenciés. Cette place est moindre dans les tumeurs neuroendocrines bien différenciées du tube digestif.

Peu d'études sont réalisées sur les formes digestives des tumeurs neuroendocrines de haut grade et une grande partie des recommandations thérapeutiques actuelles découlent en partie de l'expérience acquise pour les carcinomes bronchopulmonaires à petites cellules dont la littérature est plus riche.

Notre étude montre que les schémas thérapeutiques conventionnels FOLFOX, FOLFIRI et FOLFIRINOX peuvent être proposés en premier dans certaines formes agressives ou rapidement évolutives de tumeurs neuroendocrines même pour les bas grades, et peut permettre des réponses objectives assez importantes et des survies prolongées.

Favoriser l'inclusion dans des essais thérapeutiques est ainsi une priorité, même dans les situations pour lesquelles il existe des recommandations, afin d'améliorer les méthodes de stratification des patients et définir de nouveaux biomarqueurs cliniques et évolutifs prédictifs de réponse à ces chimiothérapies.

V. Annexes :

Annexe 1– Classification TNM des TNE digestives selon l’UICC [UICC 2009]

La classification TNM version 2009 de l’UICC est la classification actuellement reconnue internationalement. Cinq catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, intestin grêle (duodénum, ampoule, jéjunum, iléon), pancréas, appendice, côlon/rectum). Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés sont classés comme les carcinomes non neuroendocrines de même localisation. Ces catégories sont résumées dans le tableau ci-dessous :

TNM UICC 2009, d’après [UICC 2009]					
	Estomac	Intestin grêle	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis	T<0,5 mm	NA	Carcinome in situ	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T≤2 cm (T1a : ≤1 cm, T1b : >1-2 cm)	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)
T2	T envahit musculuse ou sous-séreuse ou T>1 cm	T envahit musculuse ou T>1 cm	T limitée au pancréas et T >2 cm	T envahit le caecum ou T >2-4 cm	T envahit musculuse ou T>2 cm
T3	T envahit séreuse	- T envahit pancréas ou rétropéritoine (duodénum, ampoule)	T dépassant le pancréas mais n’envahit pas axe coeliaque ni artère mésentérique	T envahit l’iléon ou T >4 cm	T envahit sous-séreuse ou graisse péricolique/rectale

		- T envahit sous-séreuse (iléon, jéjunum)	supérieure		
T4	T envahit organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit axe coeliaque ou artère mésentérique supérieure	T envahit péritoine ou organes adjacents	T envahit péritoine ou organes adjacents

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

N – Ganglions lymphatiques régionaux NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance

MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance

M1 présence de métastases à distance

Stades (toutes tumeurs sauf appendice et pancréas)

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

* dans l'estomac seulement

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

Stades (appendice)

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

Stades (tumeurs pancréatiques)

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

Annexe 2 – Classification TNM des TNE digestives selon l’ENETS (modifiée d’après les références [Rindi 2006] et [Rindi 2007])

La classification TNM de l’ENETS diffère de la classification TNM de l’UICC (voir Annexe 2) pour les TNE pancréatiques, appendiculaires et gastriques et pour les carcinomes neuroendocrines peu différenciés (inclus dans la classification ENETS).

T : 5 catégories T (tumeur) sont décrites en fonction du site de la tumeur (estomac, intestin grêle (duodénum, ampoule, jéjunum, iléon), pancréas, appendice, côlon/rectum).

Ces catégories sont résumées dans le tableau ci-dessous :

TNM ENETS, d’après [Rindi 2006] et [Rindi 2007]					
	Estomac	Intestin grêle*	Pancréas	Appendice	Côlon-rectum
TX	Tumeur non évaluable				
T0	Pas de tumeur identifiable				
Tis**	T<0,5 mm	NA	NA	NA	NA
T1	T envahit lamina propria ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse et T≤1 cm	T limitée au pancréas et T≤2 cm	T envahit sous-muqueuse ou musculéuse et T≤1 cm	T envahit muqueuse ou sous-muqueuse (T1a: <1 cm, T1b: 1-2 cm)

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

* incluant les localisations du grêle proximal (intestin antérieur : duodénum, ampoule, jéjunum proximal selon ref [Rindi 2006]) et du grêle distal (intestin moyen : iléon, jéjunum distal selon la ref [Rindi 2007]), regroupées car elles diffèrent seulement pour la définition du T3.

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

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

N – Ganglions lymphatiques régionaux

NX statut non évaluable

N0 absence de métastase ganglionnaire

N1 présence de métastases ganglionnaires

M – Métastases à distance MX statut non évaluable

M0 absence de métastase à distance

M1 présence de métastases à distance

Stades

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

* dans l'estomac seulement

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

VI. Références

1. Ducreux M, Mitry E, Aparicio T, Baudin E, Sabourin JC, Lasser P, et al. Tumeurs neuro-endocrines avancées (TNE) : modalités thérapeutiques, devenir à long terme et facteurs pronostiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : A67 (rés.).
2. Murray-Lyon IM, Eddelston ALWF, Williams R, Brown M, Hogbin BM, Bennett A, et al. Treatment of multiple hormone-producing malignant islet cell tumours with streptozotocin in 52 patients. *Lancet* 1968;ii: 895-8.
3. Broder LR, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma: result of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973;79: 108-18.
4. Moertel CG, Lavin P, Hahn G. Phase II trial of doxorubicin therapy for advanced islet cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1987;66: 1567-9.
5. Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987;102: 1009-17.
6. Bukowski RM, Tangen C, Lee R, Macdonald JS, Einstein AB Jr, Peterson R, et al. Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1914-8.
7. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326, 8: 519-23.
8. Ollivier S, Fonck M, Bécouarn Y, Brunet R. Dacarbazine, fluorouracil and leucovorin in patients with advanced neuroendocrine tumors: a phase II trial. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 237-40.

9. Moertel CG, Hanley JA, Johnsson LA. Streptozotocin alone compared with streptozotocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189–94.
10. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozotocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86: 944–8.
11. Moertel CG. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987;5: 1503–22.
12. Neijt JP, Lacave AJ, Splinter TAW, Taal BG, Veenhof CHN, Sahmoud T, et al. Mitoxantrone in metastatic apudomas: a phase II study of the EORTC Gastro–Intestinal Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1995;71: 106–8.
13. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–32.
14. Haller DG, Schutt A, Dayal Y, Ryan L, Lipsitz S. Chemotherapy for metastatic tumors: an ECOG phase II–III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9 : 102 (rés.).
15. Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, Carnaghi C, Somma L, Mazzaferro V, et al. A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patients with neuroendocrine tumours: a study by the Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) group. *Ann Oncol* 1995; 6: 77–9.
16. Seitz JF, Perrier H, Giovannini M, Monges G, Fourdan O, Barrière N, et al. Cancers neuro–endocrines anaplasiques avancés : intérêt de l'association VP16–CDDP. *Bull Cancer* 1995; 82: 433–4 (rés.).

17. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351–5.
18. Scarpignato C. Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management. In: Somatostatin analogues in the management of endocrine tumors of the pancreas. Mignon M, Jensen RT, eds. *Front Gastrointest Res*, Basel, Karger, 1995;23: 385–414.
19. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrinol Rev* 1991;12: 450–82.
20. Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Use of long-acting somatostatin analogue SMS 201–995 in patients with pancreatic islet cell tumors. *Dig Dis Sci* 1989;34: 285–91.
21. Ruszniewski P, Ramdani A, Cadiot G, Lehy T, Mignon M, Bonfils S. Long-term treatment with octreotide in patients with the Zollinger–Ellison syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23: 296–301.
22. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and non-functional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993;72: 244–8.
23. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeld W, Benning R, Neuhaus C, Jürgensen R, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996 ; 38 : 430–8.

24. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouche O, Catus F, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000;15: 770–6.
25. Ducreux M, Rougier P, Ruszniewski P, Rampal P, Grangé JD, Jian R, et al. Does lanreotide inhibit the growth of neuroendocrine metastatic tumors? *Ann Oncol* 1994; 5 (suppl 8): 86 (rés.).
26. Faiss S, Scherübl H, Riecken EO, Wiedenmann B. Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in metastatic neuroendocrine gut and pancreatic tumours. *Digestion* 1996; 57 (suppl 1) : 84–5.
27. Dirix LY, Vermeulen PB, Fierens H, De Schepper B, Corthouts B, Van Oosterom AT. Long-term results of continuous treatment with recombinant interferon-alpha in patients with metastatic carcinoid tumors: an antiangiogenic effect? *Anticancer Drugs* 1996;7: 175–81.
28. Jacobsen MB, Hanssen LE, Kolmannskog F, Schrumpf E, Vatn MH, Bergan A. Interferon-alpha 2b, with or without prior hepatic artery embolization : clinical response and survival in mid-gut carcinoid patients. The Norwegian carcinoid study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30: 789–96.
29. Tiensuu Janson E, Rönnblom L, Ahlström H, Grandér D, Alm G, Einhorn S, et al. Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozotocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors : a randomized trial. *Ann Oncol* 1992;3: 635–8.
30. Saltz L, Kemeny N, Schwartz G, Kelsen D. A phase II trial of alpha-interferon and 5-fluorouracil in patients with advanced carcinoid and islet cells tumors. *Cancer* 1994;74: 958–61.

31. Hughes MJ, Kerr DJ, Cassidy J, Soukop M, McGregor K, Blackburn N, et al. A pilot study of combination therapy with interferon- α -2a and 5-fluorouracil in metastatic carcinoid and malignant endocrine pancreatic tumours. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 208–10.
32. Tiensuu Janson EM, Ahlström H, Andersson T, Oberg KE. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1992;28A: 1647–50.
33. Frank M, Klose KJ, Wied M, Ishaque N, Schade-Brittinger C, Arnold R. Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 1381–7?
34. Sjoblom SM, Hockerstedt K, Jarvinen H. Hepatic dearterialization in the treatment of carcinoid syndrome. *Acta Chir Scand* 1987;153: 523–9.
35. Ajani JA, Carrasco H, Charnsangavej C, Samaan A, Levin B, Wallace S. Islet cell tumors metastatic to the liver : effective palliation with sequential hepatic artery embolization. *Ann Intern Med* 1988;108: 340–4.
36. Eriksson B, Larsson EG, Skogseid BM, Lofberg AM, Lorelius LE, Öberg K. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83: 2293–301.
37. Moertel CG, Johnson M, McKusick MA, Martin JK Jr, Nagorney DM, Kvols LK, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;120: 302–9.
38. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, de Baere T, Indushekar S, Ducreux M, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993;189: 541–7.

39. Drougas JG, Anthony LB, Blair TK, Lopez RR, Wright JKJ, Chapman WC, et al. Hepatic artery chemoembolization for management of patients with advanced metastatic carcinoid tumors. *Am J Surg* 1998;175: 408–12.
40. Moertel C.G., Lefkopoulo M., Lipsitz S., Hahn R.G., Klaassen D. 1992. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet–cell carcinoma. *N Engl J Med* 326: 519–523.
41. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364: 501–13.
42. Yao JC, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double–blind, placebo–controlled, multicenter phase III trial (RADIANT 2). *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl 4): (abstr 159).
43. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. *Cancer* 1993; 71:2624–30.
44. Maire F, Lombard–Bohas C, O’Toole d. et al. Embolisation versus chimio–embolisation intra–artérielle hépatique pour le traitement des métastases hépatiques de tumeurs endocrines digestives : première étude prospective randomisée. *JFHod* 2011, Paris, Abstrp227.
45. Gupta S, Johnson MM, Murphy R, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005; 104:1590–1602.

46. Gaur Sk, Friese JL, Sadow CA, et al. Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:566–72.
47. De Baere T, Deschamps F, Territheau C, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicine-eluting beads: preliminary results. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:855–61.
48. Guiu B, Deschamps F, Aho S, et al. Liver/biliary injuries following chemoembolisation of endocrine tumours and hepatocellular carcinoma: Lipiodol vs drug-eluting beads. *J Hepatol* 2012; 56(3):609–17. Epub 2011 Oct 23
49. Kennedy AS, DeZarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin-90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31:271–9.
50. King J, Quinn R, Glenn DM, et al. Radioembolization with selective internal radiation microspheres for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2008; 113:921–9.
51. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Integrating radioembolization into the paradigm for metastatic neuroendocrine tumors in the liver. *Am J Clin Oncol* 2011 Jan 26. [Epub ahead of print]
52. Bodei L., Ferone D., Grana C.M., Cremonesi M., Signore A., Dierckx R.A., and al. Peptide receptor therapies in neuroendocrine tumors *J Endocrinol Invest* 2009 ; 32 : 360–369

53. Teunissen J.J., Kwekkeboom D.J., Valkema R., Krenning E.P. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours *Endocr Relat Cancer* 2011; S27–S51
54. Pfeifer A.K., Gregersen T., Grønbæk H., Hansen C.P., Müller-Brand J., Herskind Bruun K., and al. Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland *Neuroendocrinology* 2011 ; 93 (3) : 189–196
55. Muros M.A., Varsavsky M., Iglesias Rozas P., Valdivia J., Delgado J.R., Forrer F., and al. Outcome of treating advanced neuroendocrine tumors with radiolabelled somatostatin analogues *Clin Transl Oncol* 2009 ; 11 : 48–53
56. Grozinsky-Glasberg S., Barak D., Fraenkel M., Walter M.A., Müller-Brand J., Eckstein J., and al. Peptide receptor radioligand therapy is an effective treatment for the long-term stabilization of malignant gastrinomas *Cancer* 2011 ; 117 (7) : 1377–1385
57. Forrer F., Valkema R., Kwekkeboom D.J., de Jong M., Krenning E.P. Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 21 : 111–129
58. Teunissen J.J., Kwekkeboom D.J., Krenning E.P. Quality of life in patients with gastro-entero-pancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2724–2729
59. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Kam B.L., van Eijck C.H., van Essen M., Kooij P.P., and al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2124–2130

60. Faiss S., Pape U.F., Böhmig M., Dörffel Y., Mansmann U., Golder W., and al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastro–entero–pancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group J Clin Oncol 2003 ; 21 : 2689–2696
61. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H., Kooij P.P., de Herder W.W., Feelders R.A., and al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu–DOTA0,Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastro–entero–pancreatic tumors J Clin Oncol 2005 ; 23 : 2754–2762
62. Montuenga, L.M., Guembe, L., Burrell, M.A., Bodegas, M.E., Calvo, A., Sola, J.J., Sesma, P., and Villaro,A.C. (2003). The diffuse endocrine system: from embryogenesis to carcinogenesis. Prog. Histochem.Cytochem. 38, 155–272.
63. Schonhoff, S.E., Giel–Moloney, M., and Leiter, A.B. (2004). Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. Endocrinology 145, 2639–2644.
64. Gradwohl, G., Dierich, A., LeMeur, M., and Guillemot, F. (2000). neurogenin3 is required for the development of the four endocrine cell lineages of the pancreas. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 97,1607–1611.
65. Wang, S., Jensen, J.N., Seymour, P.A., Hsu, W., Dor, Y., Sander, M., Magnuson, M.A., Serup, P., and Gu, G. (2009). Sustained Neurog3 expression in hormone–expressing islet cells is required for endocrine maturation and function. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106, 9715–9720.
66. Day, R., and Salzet, M. (2002). The neuroendocrine phenotype, cellular plasticity, and the search for genetic switches: redefining the diffuse neuroendocrine system. Neuro Endocrinol. Lett. 23, 447–451.

67. Yoo, S.H., You, S.H., and Huh, Y.H. (2005). Presence of syntaxin 1A in secretory granules of chromaffin cells and interaction with chromogranins A and B. *FEBS Lett.* 579, 222–228.
68. Ozawa, H., and Takata, K. (1995). The granin family--its role in sorting and secretory granule formation. *Cell Struct. Funct.* 20, 415–420.
69. Solcia, E., Fiocca, R., Villani, L., Luinetti, O., and Capella, C. (1995). Hyperplastic, dysplastic, and neoplastic enterochromaffin-like-cell proliferations of the gastric mucosa. Classification and histogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 19 Suppl 1, S1–7.
70. Rindi, G., Villanacci, V., and Ubioli, A. (2000). Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 62 Suppl 1, 19–26.
71. Bartsch, D., Hahn, S.A., Danichevski, K.D., Ramaswamy, A., Bastian, D., Galehdari, H., Barth, P., Schmieg, W., Simon, B., and Rothmund, M. (1999). Mutations of the DPC4/Smad4 gene in neuroendocrine pancreatic tumors. *Oncogene* 18, 2367–2371.
72. Löllgen, R.M., Hessman, O., Szabo, E., Westin, G., and Akerström, G. (2001). Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *Int. J. Cancer* 92, 812–815.
73. Muscarella, P., Melvin, W.S., Fisher, W.E., Foor, J., Ellison, E.C., Herman, J.G., Schirmer, W.J., Hitchcock, C.L., DeYoung, B.R., and Weghorst, C.M. (1998). Genetic alterations in gastrinomas and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of p16/MTS1 tumor suppressor gene inactivation. *Cancer Res.* 58, 237–240.

74. Nikiforova, M.N., Nikiforov, Y.E., Biddinger, P., Gnepp, D.R., Grosembacher, L.A., Wajchenberg, B.L., Fagin, J.A., and Cohen, R.M. (1999). Frequent loss of heterozygosity at chromosome 3p14.2–3p21 in human pancreatic islet cell tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 51, 27–33.
75. Jiao, Y., Shi, C., Edil, B.H., de Wilde, R.F., Klimstra, D.S., Maitra, A., Schulick, R.D., Tang, L.H., Wolfgang, C.L., Choti, M.A., et al. (2011). DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331, 1199–1203.
76. Yachida, S., Vakiani, E., White, C.M., Zhong, Y., Saunders, T., Morgan, R., de Wilde, R.F., Maitra, A., Hicks, J., Demarzo, A.M., et al. (2012). Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 36, 173–184.
77. Pizzi, S., Azzoni, C., Tamburini, E., Bottarelli, L., Campanini, N., D’Adda, T., Fellegara, G., Luong, T.V., Pasquali, C., Rossi, G., et al. (2008). Adenomatous polyposis coli alteration in digestive endocrine tumours: correlation with nuclear translocation of beta-catenin and chromosomal instability. *Endocr. Relat. Cancer* 15, 1013–1024.
78. Banck, M.S., Kanwar, R., Kulkarni, A.A., Boora, G.K., Metge, F., Kipp, B.R., Zhang, L., Thorland, E.C., Minn, K.T., Tentu, R., et al. (2013). The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J. Clin. Invest.* 123, 2502–2508.
79. Gaur, P., Sceusi, E.L., Samuel, S., Xia, L., Fan, F., Zhou, Y., Lu, J., Tozzi, F., Lopez-Berestein, G., Vivas-Mejia, P., et al. (2011). Identification of cancer stem cells in human gastrointestinal carcinoid and neuroendocrine tumors. *Gastroenterology* 141, 1728–1737.

80. Francis, J.M., Kiezun, A., Ramos, A.H., Serra, S., Pedamallu, C.S., Qian, Z.R., Banck, M.S., Kanwar, R., Kulkarni, A.A., Karpathakis, A., et al. (2013). Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat. Genet.* 45, 1483–1486.
81. Góth, M.I., Hubina, E., Raptis, S., Nagy, G.M., and Tóth, B.E. (2003). Physiological and pathological angiogenesis in the endocrine system. *Microsc. Res. Tech.* 60, 98–106.
82. Terris, B., Scoazec, J.Y., Rubbia, L., Bregeaud, L., Pepper, M.S., Ruzsniowski, P., Belghiti, J., Fléjou, J., and Degott, C. (1998). Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. *Histopathology* 32, 133–138.
83. Couvelard, A. (2005). [Gastro-intestinal endocrine tumors: morphological and clinicopathological characteristics]. *Ann. Pathol.* 25, 499–509.
84. Marion-Audibert, A.-M., Barel, C., Gouysse, G., Dumortier, J., Pilleul, F., Pourreyron, C., Hervieu, V., Poncet, G., Lombard-Bohas, C., Chayvialle, J.-A., et al. (2003). Low microvessel density is an unfavorable histoprognostic factor in pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 125, 1094–1104.
85. Takahashi, Y., Akishima-Fukasawa, Y., Kobayashi, N., Sano, T., Kosuge, T., Nimura, Y., Kanai, Y., and Hiraoka, N. (2007). Prognostic value of tumor architecture, tumor-associated vascular characteristics, and expression of angiogenic molecules in pancreatic endocrine tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 13, 187–196.
86. Poncet, G., Villaume, K., Walter, T., Pourreyron, C., Theillaumas, A., Lépinasse, F., Hervieu, V., Cordier-Bussat, M., Scoazec, J.-Y., and Roche, C. (2009). Angiogenesis and tumor progression in neuroendocrine digestive tumors. *J. Surg. Res.* 154, 68–77.

87. La Rosa, S., Uccella, S., Finzi, G., Albarello, L., Sessa, F., and Capella, C. (2003). Localization of vascular endothelial growth factor and its receptors in digestive endocrine tumors: correlation with microvessel density and clinicopathologic features. *Hum. Pathol.* 34, 18–27.
88. Peghini, P.L., Iwamoto, M., Raffeld, M., Chen, Y.-J., Goebel, S.U., Serrano, J., and Jensen, R.T. (2002). Overexpression of epidermal growth factor and hepatocyte growth factor receptors in a proportion of gastrinomas correlates with aggressive growth and lower curability. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 8, 2273–2285.
89. Wimmel, A., Wiedenmann, B., and Rosewicz, S. (2003). Autocrine growth inhibition by transforming growth factor beta-1 (TGFbeta-1) in human neuroendocrine tumour cells. *Gut* 52, 1308–1316.
90. Gilbert, J.A., Adhikari, L.J., Lloyd, R.V., Rubin, J., Haluska, P., Carboni, J.M., Gottardis, M.M., and Ames, M.M. (2010). Molecular markers for novel therapies in neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Endocr. Relat. Cancer* 17, 623–636.
91. Chaudhry, A., Papanicolaou, V., Oberg, K., Heldin, C.H., and Funa, K. (1992). Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Cancer Res.* 52, 1006–1012.
92. Fjällskog, M.-L., Hessman, O., Eriksson, B., and Janson, E.T. (2007). Upregulated expression of PDGF receptor beta in endocrine pancreatic tumors and metastases compared to normal endocrine pancreas. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 46, 741–746.

93. Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J.E., Abdalla, E.K., Fleming, J.B., Vauthey, J.-N., Rashid, A., et al. (2008a). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 3063–3072.
94. Kos-Kudła, B., O'Toole, D., Falconi, M., Gross, D., Klöppel, G., Sundin, A., Ramage, J., Oberg, K., Wiedenmann, B., Komminoth, P., et al. (2010). ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91, 341–350.
95. Pavel, M., Grossman, A., Arnold, R., Perren, A., Kaltsas, G., Steinmüller, T., de Herder, W., Nikou, G., Plöckinger, U., Lopes, J.M., et al. (2010). ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91, 326–332.
96. Rindi, G., Couvelard, A., Scoazec, J.-Y., and Bordi, C. (2005). [Practical notes for the evaluation of malignancy in digestive endocrine tumors]. *Ann. Pathol.* 25, 487–498.
97. Calender, A. (2000). Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 62 Suppl 1, 3–18.
98. Agarwal, S.K., Lee Burns, A., Sukhodolets, K.E., Kennedy, P.A., Obungu, V.H., Hickman, A.B., Mullendore, M.E., Whitten, I., Skarulis, M.C., Simonds, W.F., et al. (2004). Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1014, 189–198.
99. La, P., Silva, A.C., Hou, Z., Wang, H., Schnepf, R.W., Yan, N., Shi, Y., and Hua, X. (2004). Direct binding of DNA by tumor suppressor menin. *J. Biol. Chem.* 279, 49045–49054.

100. La, P., Desmond, A., Hou, Z., Silva, A.C., Schnepp, R.W., and Hua, X. (2006). Tumor suppressor menin: the essential role of nuclear localization signal domains in coordinating gene expression. *Oncogene* 25, 3537–3546.
101. Balogh, K., Patócs, A., Hunyady, L., and Rácz, K. (2010). Menin dynamics and functional insight: take your partners. *Mol. Cell. Endocrinol.* 326, 80–84.
102. Bertolino, P., Tong, W.-M., Galendo, D., Wang, Z.-Q., and Zhang, C.-X. (2003a). Heterozygous *Men1* mutant mice develop a range of endocrine tumors mimicking multiple endocrine neoplasia type 1. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* 17, 1880–1892.
103. Biondi, C.A., Gartside, M.G., Waring, P., Loffler, K.A., Stark, M.S., Magnuson, M.A., Kay, G.F., and Hayward, N.K. (2004). Conditional inactivation of the *MEN1* gene leads to pancreatic and pituitary tumorigenesis but does not affect normal development of these tissues. *Mol. Cell. Biol.* 24, 3125–3131.
104. Kaelin, W.G., Jr (2002). Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat. Rev. Cancer* 2, 673–682.
105. Roe, J.-S., and Youn, H.-D. (2006). The positive regulation of p53 by the tumor suppressor VHL. *Cell Cycle Georget. Tex* 5, 2054–2056.
106. Johannessen, C.M., Reczek, E.E., James, M.F., Brems, H., Legius, E., and Cichowski, K. (2005). The *NF1* tumor suppressor critically regulates *TSC2* and *mTOR*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 8573–8578.
107. Rachdi, L., Balcazar, N., Osorio-Duque, F., Elghazi, L., Weiss, A., Gould, A., Chang-Chen, K.J., Gambello, M.J., and Bernal-Mizrachi, E. (2008). Disruption of *Tsc2* in pancreatic beta cells induces beta cell mass expansion and improved glucose tolerance in a *TORC1*-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 9250–9255.

108. Lepage, C., Bouvier, A.M., Phelip, J.M., Hatem, C., Vernet, C., and Faivre, J. (2004). Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut* 53,549–553.
109. Alexakis, N., and Neoptolemos, J.P. (2008). Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin.Gastroenterol.* 22, 183–205.
110. Brunaud, L., Bresler, L., Ayav, A., Muresan, M., Klein, M., Weryha, G., and Boissel, P. (2004).[Endocrine tumors of the gastro–intestinal tract (Carcinoid tumors)]. *Ann. Chir.* 129, 563–570.
111. Couvelard, A., Felce–Dachez, M., and Degott, C. (2003). [Histological classification of endocrinetumors of the pancreas]. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 27, S15 19.
112. Ito, T., Igarashi, H., and Jensen, R.T. (2012). Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features,diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 737–753.
113. Modlin, I.M., Oberg, K., Chung, D.C., Jensen, R.T., de Herder, W.W., Thakker, R.V., Caplin, M., DelleFave, G., Kaltsas, G.A., Krenning, E.P., et al. (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours.*Lancet Oncol.* 9, 61–72.
114. Modlin, I.M., Kidd, M., Latich, I., Zikusoka, M.N., and Shapiro, M.D. (2005). Current status ofgastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 128, 1717–1751.
115. Warner, R.R.P. (2005). Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significantadvances. *Gastroenterology* 128, 1668–1684.
116. Baudin, E. (2007). Gastroenteropancreatic endocrine tumors: clinical characterization before therapy.*Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 3, 228–239.

117. Peracchi, M., Conte, D., Gebbia, C., Penati, C., Pizzinelli, S., Arosio, M., Corbetta, S., and Spada, A.(2003). Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrinetumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 148, 39–43.
118. Panzuto, F., Severi, C., Cannizzaro, R., Falconi, M., Angeletti, S., Pasquali, A., Corleto, V.D., Annibale,B., Buonadonna, A., Pederzoli, P., et al. (2004). Utility of combined use of plasma levels ofchromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreaticendocrine tumors. *J. Endocrinol. Invest.* 27, 6–11.
119. Massironi, S., Conte, D., Sciola, V., Spampatti, M.P., Ciafardini, C., Valenti, L., Rossi, R.E., and Peracchi,M. (2010). Plasma chromogranin A response to octreotide test: prognostic value for clinical outcome in endocrine digestive tumors. *Am. J. Gastroenterol.* 105, 2072–2078.
120. Yao, J.C., Pavel, M., Phan, A.T., Kulke, M.H., Hoosen, S., St Peter, J., Cherfi, A., and Öberg, K.E. (2011). Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients withadvanced pNET treated with everolimus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96, 3741–3749.
121. Chou, W.-C., Hung, Y.-S., Hsu, J.-T., Chen, J.-S., Lu, C.-H., Hwang, T.-L., Rau, K.-M., Yeh, K.-Y., Chen, T. -C., and Sun, C.-F. (2012). Chromogranin A is a reliable biomarker for gastroenteropancreaticneuroendocrine tumors in an Asian population of patients. *Neuroendocrinology* 95, 344–350.
122. Welin, S., Stridsberg, M., Cunningham, J., Granberg, D., Skogseid, B., Oberg, K., Eriksson, B., andJanson, E.T. (2009). Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radicallyoperated midgut carcinoid tumors. *Neuroendocrinology* 89, 302–307.

123. Eriksson, B., Oberg, K., and Stridsberg, M. (2000). Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62 Suppl 1, 33–38.
124. Alexandraki, K.I., and Kaltsas, G. (2012). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: new insights in the diagnosis and therapy. *Endocrine* 41, 40–52.
125. Taupenot, L., Harper, K.L., and O'Connor, D.T. (2003). The chromogranin–secretogranin family. *N.Engl. J. Med.* 348, 1134–1149.
126. Travis, W.D. (2010). Advances in neuroendocrine lung tumors. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 21 Suppl 7, vii65–71.
127. Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J.M., McNicol, A.–M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., et al. (2007). TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 451, 757–762.
128. Madoff, D.C., Gupta, S., Ahrar, K., Murthy, R., and Yao, J.C. (2006). Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* 17, 1235–1249; quiz 1250.
129. Vogl, T.J., Naguib, N.N.N., Zangos, S., Eichler, K., Hedayati, A., and Nour-Eldin, N.–E.A. (2009). Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur. J. Radiol.* 72, 517–528.
130. Hoffmann, R.T., Paprottka, P., Jakobs, T.F., Trumm, C.G., and Reiser, M.F. (2011). Arterial therapies of non–colorectal cancer metastases to the liver (from chemoembolization to radioembolization). *Abdom. Imaging* 36, 671–676.

131. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J., and Guillemin, R. (1973).Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.Science 179, 77–79.
132. Hofland, L.J., and Lamberts, S.W. (2001). Somatostatin receptor subtype expression in humantumors. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO 12 Suppl 2, S31–36.
133. Janson, E.T., and Oberg, K. (2003). Neuroendocrine tumors--somatostatin receptor expression andsomatostatin analog treatment. Cancer Chemother. Biol. Response Modif. 21, 535–546.
134. Saveanu, A., Gunz, G., Dufour, H., Caron, P., Fina, F., Ouafik, L., Culler, M.D., Moreau, J.P., Enjalbert,A., and Jaquet, P. (2001). Bim-23244, a somatostatin receptor subtype 2- and 5-selective analog withenhanced efficacy in suppressing growth hormone (GH) from octreotide-resistant human GHsecretingadenomas. J. Clin. Endocrinol. Metab. 86, 140–145.
135. Shimon, I., Taylor, J.E., Dong, J.Z., Bitonte, R.A., Kim, S., Morgan, B., Coy, D.H., Culler, M.D., andMelmed, S. (1997). Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures.Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, andprolactin regulation. J. Clin. Invest. 99, 789–798
136. Bauer, W., Briner, U., Doepfner, W., Haller, R., Huguenin, R., Marbach, P., Petcher, T.J., and Pless(1982). SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin withprolonged action. Life Sci. 31, 1133–1140.
137. Caron, P., Morange–Ramos, I., Cogne, M., and Jaquet, P. (1997). Three year follow-up of acromegalicpatients treated with intramuscular slow-release lanreotide. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 18–22.

138. Eriksson, B., and Oberg, K. (1999). Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 10 Suppl 2, S31–38.
139. Panzuto, F., Di Fonzo, M., Iannicelli, E., Sciuto, R., Maini, C.L., Capurso, G., Milione, M., Cattaruzza, M.S., Falconi, M., David, V., et al. (2006). Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 17, 461–466.
140. Rinke, A., Müller, H.-H., Schade-Brittinger, C., Klose, K.-J., Barth, P., Wied, M., Mayer, C., Aminossadati, B., Pape, U.-F., Bläker, M., et al. (2009). 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 27, 4656–4663.
141. Rubin, J., Ajani, J., Schirmer, W., Venook, A.P., Bukowski, R., Pommier, R., Saltz, L., Dandona, P., and Anthony, L. (1999). Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 600–606.
142. Welin, S.V., Janson, E.T., Sundin, A., Stridsberg, M., Lavenius, E., Granberg, D., Skogseid, B., Oberg, K.E., and Eriksson, B.K. (2004). High-dose treatment with a long-acting somatostatin analogue in patients with advanced midgut carcinoid tumours. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 151, 107–112.
143. Zhou, Y., Wang, S., Gobl, A., and Oberg, K. (2001). Interferon alpha induction of Stat1 and Stat2 and their prognostic significance in carcinoid tumors. *Oncology* 60, 330–338.

144. Creutzfeldt, W., Bartsch, H.H., Jacobaschke, U., and Stöckmann, F. (1991). Treatment of gastrointestinal endocrine tumours with interferon- α and octreotide. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 30, 529–535.
145. Schöber, C., Schmoll, E., Schmoll, H.J., Poliwoda, H., Schuppert, F., Stahl, M., Bokemeyer, C., Wilke, H., and Weiss, J. (1992). Antitumour effect and symptomatic control with interferon α 2b in patients with endocrine active tumours. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 28A, 1664–1666.
146. Höpfner, M., Sutter, A.P., Gerst, B., Zeitz, M., and Scherübl, H. (2003). A novel approach in the treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib (ZD1839). *Br. J. Cancer* 89, 1766–1775.
147. Höpfner, M., Schuppan, D., and Scherübl, H. (2008). Treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors with inhibitors of growth factor receptors and their signaling pathways: recent advances and future perspectives. *World J. Gastroenterol. WJG* 14, 2461–2473.
148. Back, W., Rohr, G., and Bleyl, U. (2003). Expression of TGF- α in neuroendocrine tumours of the distal colon and rectum. *APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 111, 931–939.
149. Furukawa, M., Raffeld, M., Mateo, C., Sakamoto, A., Moody, T.W., Ito, T., Venzon, D.J., Serrano, J., and Jensen, R.T. (2005). Increased expression of insulin-like growth factor I and/or its receptor in gastrinomas is associated with low curability, increased growth, and development of metastases. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 11, 3233–3242.

150. Höpfner, M., Baradari, V., Huether, A., Schöfl, C., and Scherübl, H. (2006). The insulin-like growthfactor receptor 1 is a promising target for novel treatment approaches in neuroendocrinegastrointestinal tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 13, 135–149.
151. Chi, K.N., Gleave, M.E., Fazli, L., Goldenberg, S.L., So, A., Kollmannsberger, C., Murray, N., Tinker, A.,and Pollak, M. (2012). A phase II pharmacodynamic study of preoperative figitumumab in patientswith localized prostate cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 18, 3407–3413.
152. Juergens, H., Daw, N.C., Geoerger, B., Ferrari, S., Villarroel, M., Aerts, I., Whelan, J., Dirksen, U.,Hixon, M.L., Yin, D., et al. (2011). Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am.Soc. Clin. Oncol.* 29, 4534–4540.
153. Chan, J.A., Mayer, R.J., Jackson, N., Malinowski, P., Regan, E., and Kulke, M.H. (2013). Phase I study of sorafenib in combination with everolimus (RAD001) in patients with advanced neuroendocrinetumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 71, 1241–1246.
154. Fendrich, V., Maschuw, K., Rehm, J., Buchholz, M., Holler, J.P., Slater, E.P., Bartsch, D.K., andWaldmann, J. (2012). Sorafenib inhibits tumor growth and improves survival in a transgenic mousemodel of pancreatic islet cell tumors. *ScientificWorldJournal* 2012, 529151.
155. Cafferkey, R., Young, P.R., McLaughlin, M.M., Bergsma, D.J., Koltin, Y., Sathe, G.M., Faucette, L., Eng,W.K., Johnson, R.K., and Livi, G.P. (1993). Dominant missense mutations in a novel yeast proteinrelated to mammalian phosphatidylinositol 3-kinase and VPS34 abrogate rapamycin cytotoxicity.*Mol. Cell. Biol.* 13, 6012–6023.

156. Kunz, J., Henriquez, R., Schneider, U., Deuter-Reinhard, M., Movva, N.R., and Hall, M.N. (1993). Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell* 73, 585–596.
157. Wulbrand, U., Remmert, G., Zöfel, P., Wied, M., Arnold, R., and Fehmann, H.C. (2000). mRNA expression patterns of insulin-like growth factor system components in human neuroendocrine tumours. *Eur. J. Clin. Invest.* 30, 729–739.
158. Missiaglia, E., Dalai, I., Barbi, S., Beghelli, S., Falconi, M., della Peruta, M., Piemonti, L., Capurso, G., DiFlorio, A., delle Fave, G., et al. (2010). Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT–mTOR pathway. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28, 245–255.
159. Kasajima, A., Pavel, M., Darb-Esfahani, S., Noske, A., Stenzinger, A., Sasano, H., Dietel, M., Denkert, C., Röcken, C., Wiedenmann, B., et al. (2011). mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer* 18, 181–192.
160. Shida, T., Kishimoto, T., Furuya, M., Nikaido, T., Koda, K., Takano, S., Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Ohtsuka, M., et al. (2010). Expression of an activated mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 65, 889–893.
161. Fiebrich, H.-B., Siemerink, E.J.M., Brouwers, A.H., Links, T.P., Remkes, W.S., Hospers, G.A.P., and de Vries, E.G.E. (2011). Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *The Oncologist* 16, 783–787.

162. Kulke, M.H., Bergsland, E.K., and Yao, J.C. (2009). Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N. Engl. J. Med.* 360, 195–197.
163. Yao, J.C., Phan, A.T., Jehl, V., Shah, G., and Meric-Bernstam, F. (2013). Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: the clinical experience. *Cancer Res.* 73, 1449–1453.
164. Sun, S.-Y., Rosenberg, L.M., Wang, X., Zhou, Z., Yue, P., Fu, H., and Khuri, F.R. (2005). Activation of Akt and eIF4E survival pathways by rapamycin-mediated mammalian target of rapamycin inhibition. *Cancer Res.* 65, 7052–7058.
165. Svejda, B., Kidd, M., Kazberouk, A., Lawrence, B., Pfragner, R., and Modlin, I.M. (2011). Limitations in small intestinal neuroendocrine tumor therapy by mTOR kinase inhibition reflect growth factor-mediated PI3K feedback loop activation via ERK1/2 and AKT. *Cancer.*
166. Gloesenkamp, C.R., Nitzsche, B., Ocker, M., Di Fazio, P., Quint, K., Hoffmann, B., Scherübl, H., and Höpfner, M. (2012b). AKT inhibition by triciribine alone or as combination therapy for growth control of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int. J. Oncol.* 40, 876–888.
167. Tabernero, J., Rojo, F., Calvo, E., Burris, H., Judson, I., Hazell, K., Martinelli, E., Ramon y Cajal, S., Jones, S., Vidal, L., et al. (2008). Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 1603–1610.

168. Kaltsas, G., Mukherjee, J.J., Plowman, P.N., and Grossman, A.B. (2001). The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 55, 575–587.
169. Reidy, D.L., Tang, L.H., and Saltz, L.B. (2009). Treatment of advanced disease in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 6, 143–152.
170. McCollum, A.D., Kulke, M.H., Ryan, D.P., Clark, J.W., Shulman, L.N., Mayer, R.J., Bartel, S., and Fuchs, C.S. (2004). Lack of efficacy of streptozocin and doxorubicin in patients with advanced pancreatic endocrine tumors. *Am. J. Clin. Oncol.* 27, 485–488.
171. Mitry, E., Baudin, E., Ducreux, M., Sabourin, J.C., Ruffié, P., Aparicio, T., Aparicio, T., Lasser, P., Elias, D., Duvillard, P., et al. (1999). Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer* 81, 1351–1355.
172. Moertel, C.G., Kvols, L.K., O'Connell, M.J., and Rubin, J. (1991). Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68, 227–232.
173. Scherubl H, Cadiot G, Jensen RT, et al. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: Small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42:664–71.
174. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95:74–87.
175. Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg* 2006; 19:45–8.

176. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98–119.
177. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography detection of pancreatic neuroendocrine tumor. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691–6.
178. Figueiredo FA, Giovannini M, Monges G, et al. EUSFNA predicts 5-years survival in pancreatic endocrine tumor. *Gastrointest Endosc* 2009; 70; 907–14.
179. Bushnell D, Baum RP. Standard imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40:153–62.
180. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(Suppl. 1):S52–60.
181. Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, et al. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51:875–82.
182. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, et al. Chromogranin A – biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2427–43.
183. Pereg E, Herszényi L, Juhász M, et al. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion* 2011; 84:22–8.

184. Vélayoudom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnet CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer*. 2013 Aug 19; 20(5):649–57.
185. Basturk O1, Yang Z, Tang LH, Hruban RH, Adsay V, McCall CM, Krasinskas AM, Jang KT, Frankel WL, Balci S, Sigel C, Klimstra DS. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well-differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2015 May; 39(5):683–90.
186. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruzsniewski P, Niccoli P, Guimbaud R, Chougnet CN, Goichot B, Rohmer V, Borson-Chazot F, Baudin E; French Group of Endocrine Tumors. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013 Apr 15; 168(5):665–74.
187. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan 15; 31(2):169–88.
188. Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, Matysiak-Budnik T, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Hentic O, Ruzsniewski P. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25:232–8.
189. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17; 371(3):224–33.

190. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–doxorubicin, streptozocin–fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet–cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:519–23.
191. Delaunoit T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P, Schlumberger M, de Baere T, Rougier P, Ruffie P, Elias D, Lasser P, Baudin E. The doxorubicin–streptozotocin combination for the treatment of advanced well–differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer*. 2004 Mar; 40(4):515–20.
192. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5–FU for the treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology*. 2015 Aug 7.
193. Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987; 102:1009–17.
194. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002; 13:614–21
195. Ekeblad et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:2986–91.
196. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L. First–line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011 Jan 15; 117(2):268–75.

197. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2):157–76.
198. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, Castaing D, Soubrane O, Boillot O, Manton G, Homayounfar K, Bustamante M, Azoulay D, Wolf P, Krawczyk M, Pascher A, Suc B, Chiche L, de Urbina JO, Meizlik V, Pascual M, Lodge JP, Gruttaduria S, Paye F, Pruvot FR, Thorban S, Foss A, Adam R; For ELITA. Liver Transplantation for Neuroendocrine Tumors in Europe—Results and Trends in Patient Selection: A 213-Case European Liver Transplant Registry Study. *Ann Surg*. 2013 May; 257(5):807–815.
199. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011 Feb 10; 364(6):514–23.
200. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364:501–13.
201. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme MP, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. *Neuroendocrinology*. 2012; 96(4):294–300.

202. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme MP, Ruszniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol*. 2012 Jun; 7(2):107–16.
203. De Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, Berdelou A, Leboulleux S, Elias D, Baudin E. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr; 172(4):R151–66.
204. Strosberg J, Wolin E, Chasen E, et al. 177-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1 trial. Abstract LBA6. ESMO 2015.
205. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon- α -2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1993; 72:3099–105.
206. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul JL, Gamelin E, Etienne PL, et al; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Digestive Tumors Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer*. 2009 Dec; 16(4):1351–61.
207. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:627–31.
- Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. World Health Organization. International histological classification of tumours. Genève: Springer 2000.

208. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Apr; 59(5):637-42
209. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, Barriuso J, Pavel M, O'Toole D, Walter T. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer*. 2015; 22(4):657-64.
210. Garcia-Carbonero, R., et al., Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*, 2010. 21(9): p. 1794-803.
211. Rindi, G., et al., TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 2012. 104(10): p. 764-77.
212. Sorbye, H., et al., Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*, 2013. 24(1): p. 152-60.
213. Korse, C.M., et al., Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*, 2012. 48(5): p. 662-71.
214. Baudin, E., et al., Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *British journal of cancer*, 1998. 78(8): p. 1102.

215. Glazer ES1, Tseng JF, Al-Refaie W, Solorzano CC, Liu P, Willborn KA, Abdalla EK, Vauthey JN, Curley SA: Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases.2010
216. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinksi SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Mentha G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM:Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. 2010
217. Saxena A, Chua TC, Perera M, Chu F, Morris DL: Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: a systematic review. 2012
218. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, Jensen RT, Poston GJ:When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. 2015
219. T. de Baere Radiofrequency ablation of liver and lung tumors, Journal de radiologie Volume 92, n° 9 pages 825–834 (septembre 2011)
220. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA : 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide.2010
221. Kong G, Thompson M, Collins M, Herschtal A, Hofman MS, Johnston V, Eu P, Michael M, Hicks RJ: Assessment of predictors of response and long-term survival of patients with neuroendocrine tumour treated with peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT). 2014

222. Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz KF, Dunkelmann S, Krause BJ, Schümichen C, Bengel FM, Knapp WH, Bartenstein P, Biersack HJ, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP: Peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: first results of a multi-institutional cancer registry. 2013
223. Jonathan R. Strosberg, Edward M. Wolin, Beth Chasen, Matthew H. Kulke, David L Bushnell, Martyn E. Caplin, Richard P. Baum, Pamela L. Kunz, Timothy J. Hobday, Andrew Eugene Hendifar, Kjell E. Oberg, Maribel Lopera Sierra, Dik J. Kwekkeboom, Philippe B. Ruszniewski and Eric Krenning: NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷-Lu-Dotatate.
224. Oberg K¹, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B: Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. 2004
225. Brentjens R, Saltz L: Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. 2004
226. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG: Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. 1986
227. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME: Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). 2011

228. Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, Välimäki MJ, Renstrup J, de Vries EG, Oberg KE: Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. 1999
229. Aaron Vinik, Edward M. Wolin, Helene Audry, Edda L. Gomez-Panzani and ELECT Study Group: ELECT: A phase 3 study of efficacy and safety of lanreotide autogel/depot (LAN) treatment for carcinoid syndrome in patients with neuroendocrine tumors (NETs).
230. Rinke A¹, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R;PROMID Study Group: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009
231. Rudolf Arnold, Michael Wittenberg, Anja Rinke, Carmen Schade-Brittinger, Behnaz Aminossadati, Erdmuthe Ronicke, Thomas Mathias Gress, Hans Helge Mueller and PROMID Study Group: Placebo controlled, double blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): Results on long-term survival. Journal of Clinical Oncology, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts.Vol 31, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2013: 4030.

232. Rinke A, Wittenberg M, Schade–Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller HH, Arnold R; PROMID Study Group: Placebo Controlled, Double Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results on Long Term Survival. *Neuroendocrinology*. 2016
233. Caplin ME¹, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniewski P; CLARINET Investigators: Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014
234. James C. Yao, Katherine Guthrie, Cesar Moran, Jonathan R. Strosberg, Matthew H. Kulke, Jennifer A. Chan, Noelle K. LoConte, Robert R. McWilliams, Edward M. Wolin, Bassam Ibrahim Mattar, Shannon McDonough, Helen X. Chen, Charles David Blanke and Howard S. Hochster: SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha–2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *Journal of Clinical Oncology*, 2015
235. Paulson AS, Bergsland EK : Systemic therapy for advanced carcinoid tumors: where do we go from here? *J Natl Compr Canc Netw*. 2012
236. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzsniewski P⁵, Dominguez–Tinajero S, Bengrine–Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M: 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

237. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Seitz JF, Bitoun L, Koné S, Mitry E. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) -- a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014 Dec ;50(18) :3098– 106
238. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, Moore MJ, Strosberg J, Kaubisch A, Shah M, Kindler HL, Lenz HJ, Chen H, Erlichman C. Multicenter Phase II Trial of Temsirolimus and Bevacizumab in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Oncol*. 2015 May 10 ;33(14) :1551–6.
239. Kulke M, Niedzwiecki D, Foster NR, et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015 ;33 (suppl) : abstr 4005.
240. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Delle Fave G, Van Cutsem E, Tesselaaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group : 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
241. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D: Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992

242. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC: Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004
243. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Seitz JF, Bitoun L, Koné S, Mitry E: Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer*. 2014
244. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, Helm J, Kvols L: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011
245. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, Moss RA, Schreiber S, Tsushima DA, Mowatt KB, Dinnen RD, Mao Y, Stevens PD, Schrope B, Allendorf J, Lee JA, Sherman WH, Chabot JA: Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: The Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013
246. Saif MW, Kaley K, Brennan M, Garcon MC, Rodriguez G, Rodriguez T: A retrospective study of capecitabine/temozolomide (CAPTEM) regimen in the treatment of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) after failing previous therapy. *JOP*. 2013
247. Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, Bhargava P, Miksad R, Blaszkowsky L, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Zheng H, Fuchs CS, Kulke MH: Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012

248. Chan JA, Blaszkowsky L, Stuart K, Zhu AX, Allen J, Wadlow R, Ryan DP, Meyerhardt J, Gonzalez M, Regan E, Zheng H, Kulke MH: A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer*. 2013
249. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG; Eastern Cooperative Oncology Group: Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 2005
250. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B, Bajetta R : Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007
251. Medley L, Morel AN, Farrugia D, Reed N, Hayward N, Davies JM, Kirichek O, Thakker RV, Talbot DC: Phase II study of single agent capecitabine in the treatment of metastatic non-pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2011
252. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz JE, Ruzniewski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F, Rougier P, Ducreux M: 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
253. Munhoz, R.R., et al., Combination of irinotecan and a platinum agent for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Rare tumors*, 2013. 5(3).

254. Okita, N.T., et al., Neuroendocrine tumors of the stomach: chemotherapy with cisplatin plus irinotecan is effective for gastric poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma. *Gastric Cancer*, 2011. 14(2): p. 161-165.
255. Nakano, K., et al., Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2012. 42(8): p. 697-703.
256. Okuma, H.S., et al., Irinotecan plus Cisplatin in Patients with Extensive-Disease Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Esophagus. *Anticancer Research*, 2014. 34(9): p. 5037-5041.
257. Lu, Z., et al., Feasibility and efficacy of combined cisplatin plus irinotecan chemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas. *Medical Oncology*, 2013. 30(3): p. 1-5.
258. Kulke, M.H., et al., A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Digestive diseases and sciences*, 2006. 51(6): p. 1033-1038.
259. Yamaguchi, T., et al., Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer science*, 2014. 105(9): p. 1176-1181.
260. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(2): p. 85-91.
261. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, 2006. 24(13): p. 2038-2043.

262. Lara, P.N., et al., Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of clinical oncology*, 2009. 27(15): p. 2530-2535.
263. Hainsworth, J.D., et al., Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *Journal of clinical oncology*, 2006. 24(22) : p. 3548-3554.
264. Sorbye, H., et al., Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*, 2013. 24(1) : p. 152-60.
265. Hentic, O., et al., FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocrine-related cancer*, 2012. 19(6): p. 751-757.
266. Bajetta, E., et al., Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2007. 59(5): p. 637-642.
267. Ferrarotto, R., et al., Combination of capecitabine and oxaliplatin is an effective treatment option for advanced neuroendocrine tumors. *Rare tumors*, 2013. 5(3).
268. Welin, S., et al., Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer*, 2011. 117(20): p. 4617-4622.
269. Olsen, I.H., et al., Temozolomide as second or third line treatment of patients with neuroendocrine carcinomas. *The Scientific World Journal*, 2012. 2012.

270. Rindi G, Inzani F, Solcia E. Pathology of gastrointestinal disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:713–27.
271. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A, Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic welldifferentiated grade 3 neuroendocrine tumors: review and position statement. *Oncologist* 2016. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0476>.
272. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, 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.