

Tumeurs neuroendocrines du grêle

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 9 décembre 2021.

1. Généralités sur les TNE du grêle

- Le grêle est la localisation la plus fréquente des tumeurs neuroendocrines digestives avec l'appendice et elles représentent environ 30 % des tumeurs neuroendocrines digestives.
- Elles sont souvent **multiples, localement avancées** au moment du diagnostic, pouvant être responsables de symptômes obstructifs. Elles sont parfois associées à un syndrome carcinoïde, habituellement corrélé à la présence de métastases hépatiques.
- Le terme "**neuroendocrine**" remplace les autres dénominations de ces tumeurs.
- Dans son acception la plus restreinte, le terme de *carcinoïde* est réservé actuellement aux tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées associées à un syndrome carcinoïde clinique dû à l'hypersécrétion de sérotonine (tumeurs dites fonctionnelles).
- On distingue les tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptôme lié à une production de peptides ou d'amines), les premières nécessitant un traitement symptomatique spécifique.
- L'analyse anatomo-pathologique de la tumeur doit être obtenue (biopsie, chirurgie) avant tout traitement médical.
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, index mitotique) et le stade métastatique.
- Tous les dossiers de malades atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) doivent être discutés en RCP régionale dans le cadre du réseau national spécifique aux tumeurs neuroendocrines, **ENDOCAN-RENATEN**, agréé par l'INCa.
- Voir aussi le [site du GTE](#) (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines).

2. Anatomo-pathologie

2.1. Classification OMS 2019

Grades	Nombre de mitoses (10 champs à fort grossissement)	Ki67 Index
G1	<2	<3 %
G2	2 - 20	3 - 20 %
G3	>20	>20 %

	Grade	Différenciation
TNEG1	G1	Bien différencié
TNEG2	G2	Bien différencié
TNEG3	G3	Bien différencié
CNE	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixte neuro-endocrine - non neuroendocrine

- Il existe des carcinomes neuroendocrines (CNE ou plutôt TNEG3) de grade 3 bien différenciés dont le diagnostic est difficile et doit faire envisager une relecture par le [Réseau National de référence anatomo-pathologique de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires : TENpath](#) et dont la prise en charge nécessite une stratégie thérapeutique différente.
- L'évaluation de l'index mitotique nécessite une lecture sur 50 champs x 400 (1 champs x 400 = 0,2 mm²). L'index de prolifération se calcule sur 500 à 2 000 cellules dans les zones où le nombre de noyaux marqués est le plus élevé.
- Dans les néoplasies de grade 3 (TNEG3), le degré de différenciation doit impérativement apparaître sur le compte-rendu histologique.
- Suivant les recommandations du [Réseau National de référence anatomo-pathologique de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires : TENpath](#)
 - une double lecture est **indispensable** dans les cas suivants :
 1. TNE considérées comme « peu différenciées » notamment lorsque l'index Ki67 est inférieur à 50 %
 2. TNE considérées comme « bien différenciées », mais avec un index Ki67 compris entre 20 et 50 %
 3. Suspicion de tumeur neuroendocrine de phénotype immunohistochimique incomplet
 4. Suspicion de carcinome mixte comportant un contingent neuroendocrine (MiNEN).

(Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al. 2020)

2.2. Classification TNM des TNE du grêle : 8^{ème} édition AJCC 2017

(Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al. 2017)

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
T1	Tumeur envahit la lamina propria ou sous-muqueuse et est ≤ 1 cm
T2	Tumeur envahit la musculature ou >1 cm
T3	Tumeur envahit la sous-séreuse (respecte la séreuse)
T4	Tumeur envahit la séreuse ou autres organes/structures adjacents
N. Adénopathie(s) régionale(s)	
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Présence de métastases ganglionnaires régionales <12 ganglions
N2	Masse mésentérique >2 cm et/ou >12 ganglions métastatiques, notamment des vaisseaux mésentériques supérieurs
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastases dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

3. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de TNE du grêle en RCP

- Accord du patient pour présentation de son dossier en RCP et non opposition pour intégrer base de données du GTE.
- Données socio-démographiques.
- État général.
- Symptômes cliniques ou non (liés à la sécrétion).
- Résultats du bilan d'extension tel qu'il est prévu par la référence, les explorations biologiques étant orientées par les données cliniques.
- Comorbidités.
- Résultat des biopsies (le cas échéant : degré de différenciation et grade histologique, Ki67 et/ou index mitotique).
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique avec TNM et grade (si malade déjà opéré).

4. TNE du grêle : bilan initial

- Stade OMS, signes cliniques (diarrhées, flush), examen clinique (cardiaque).
- Ionogramme sanguin, fonction rénale.
- Chromogranine A (après arrêt des IPP pendant 15 jours).
- 5 HIAA urinaires sur 24 heures (après régime approprié en fonction du contexte, des prises médicamenteuses...).
- Ne plus réaliser de dosage de la sérotonine (trop de faux positifs).
- Échographie cardiaque réalisée par un cardiologue sensibilisé à la pathologie.

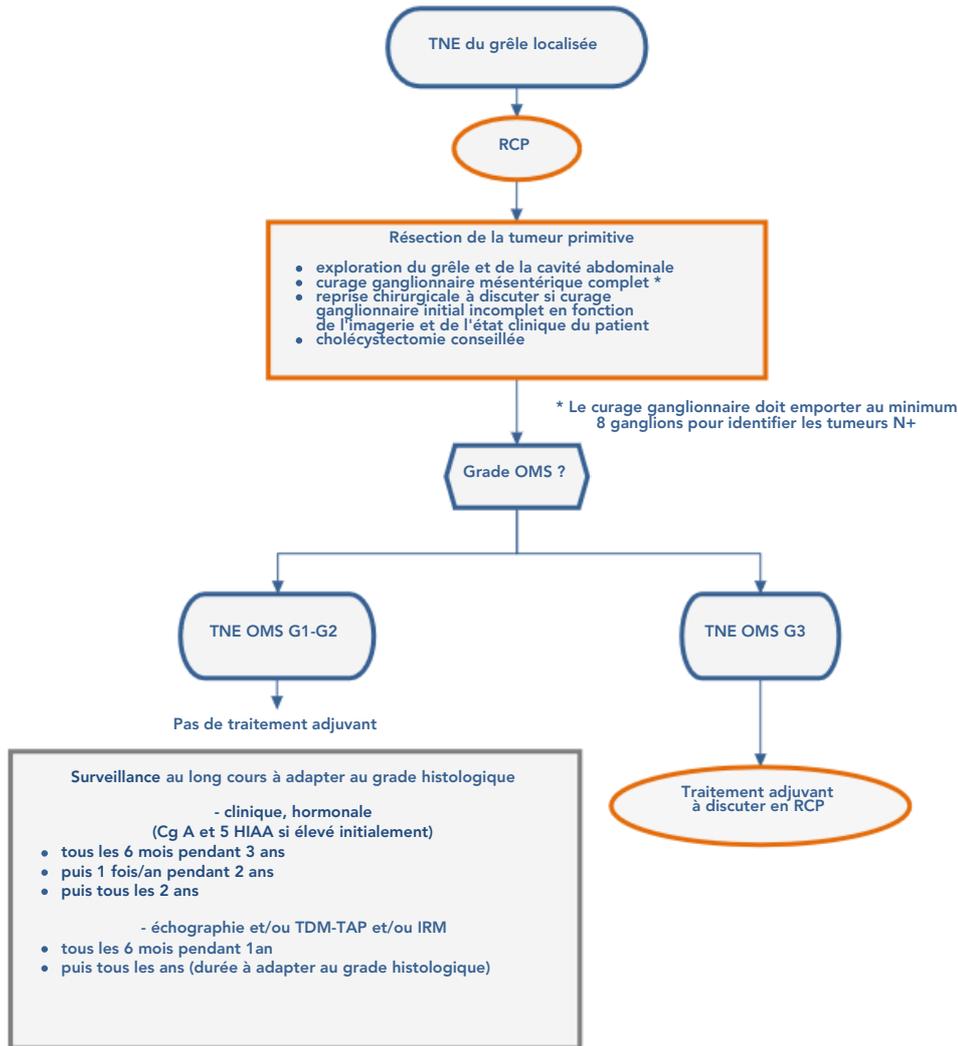
Les examens minimum obligatoires sont une imagerie non-fonctionnelle (TDM), une imagerie fonctionnelle ainsi que l'histologie. Le reste des examens d'imagerie est à discuter en fonction de la présentation clinique, histologique et du projet thérapeutique.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien et entéroscanner.
- Choix des imageries fonctionnelles (**à discuter en RCP**) :
 - TEP-DOPA pour les tumeurs bien différenciées
 - TEP-FDG pour les tumeurs peu différenciées ou en cas de TEP-DOPA négatif
- Iléo-coloscopie (biopsies de la lésion, primitive du grêle, recherche d'un cancer du côlon associé).
- IRM hépatique ou scanner hépatique 3D (si métastases résécables).
- Biopsie des métastases hépatiques (en l'absence d'histologie de la tumeur primitive, si doute sur l'origine endocrine des métastases hépatiques).
- Scintigraphie osseuse (couplée à un scanner) si suspicion de métastase(s) osseuse(s) non trouvée(s) par les autres examens d'imagerie.
- Si l'évolution ultérieure paraît inhabituelle, il est nécessaire d'obtenir une nouvelle preuve histologique.
- Option : l'exploration du grêle par vidéocapsule (après exclusion d'une sténose) a peu d'intérêt surtout si l'indication chirurgicale est posée.

5. Traitement des TNE du grêle

5.1. Stratégie pour les TNE localisées du grêle

En cas d'urgence chirurgicale pour syndrome occlusif, proposer une stomie en attendant d'organiser une chirurgie réglée en centre expert.



(Motz BM, Lorimer PD, Boselli D et al. 2017)

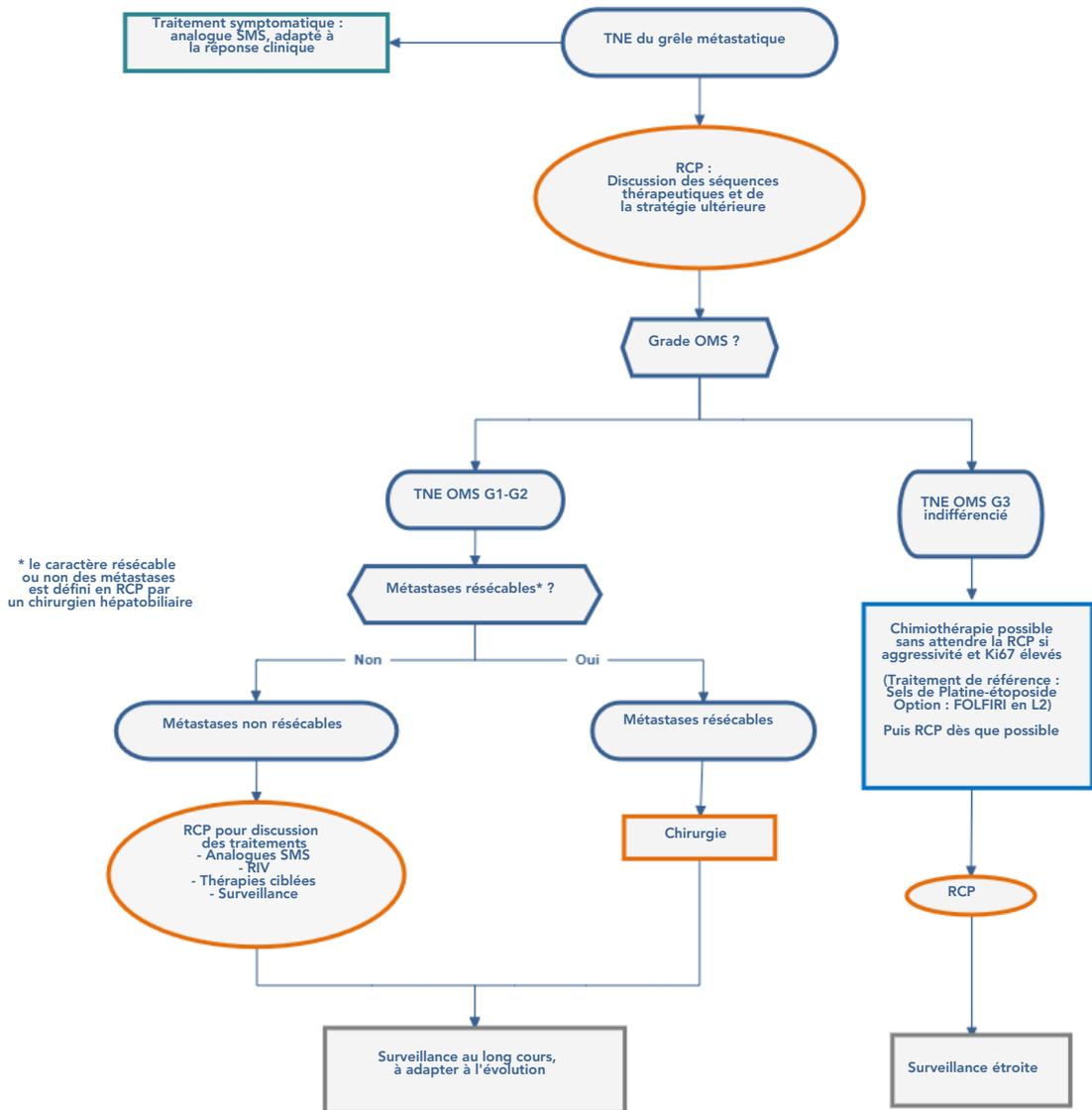
5.2. Stratégie pour les TNE métastatiques du grêle

5.2.1. Traitement symptomatique du syndrome carcinoïde

- La prise en charge du syndrome sécrétoire doit être une des premières étapes de la prise en charge d'un patient porteur d'une TNE lorsqu'elle est fonctionnelle (c'est-à-dire que la sécrétion est responsable de manifestations cliniques) car il peut parfois mettre en jeu rapidement le pronostic vital et a toujours un impact sur les symptômes et la qualité de vie.
- La réduction du volume tumoral ("debulking") peut permettre de contrôler le syndrome sécrétoire. La méthode est à discuter en RCP en fonction des ressources locales disponibles.

5.2.2. Stratégie thérapeutique des TNE métastatiques du grêle

La PEC initiale doit être discutée en RCP pour établir la stratégie initiale et les stratégies ultérieures.



5.2.3. Traitement systémique

- Niveau de preuve élevé :
 - Analogue SMS
 - Evérolimus
 - Radiothérapie interne vectorisée
- Les chimiothérapies systémiques ont une activité réduite dans les tumeurs du grêle. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué compte tenu du faible taux de réponse attendu.
 - 5-Fluorouracile-streptozocine
 - dacarbazine ± 5-FU (LV5FU2-dacarbazine)
 - ou son analogue, le témozolomide ± 5-FU oral (TEMCAP)
 - bévacizumab + capécitabine
 - 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
 - FOLFIRI
 - FOLFOX
 - XELOX
- Transplantation hépatique (indications restreintes).

6. Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux

6.1. Thérapies ciblées

- Everolimus PO : 10 mg/jour en continu

Référence :

- Yao JC, Fazio N, Singh S *et al.*
Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group.
Lancet. 2016 ; 387 (10022) : 968-77.

6.2. Analogues de la somatostatine

- Somatuline LP : 120 mg/28 jours
- Sandostatine LP : 30 mg/28 jours

Références :

- Modlin IM, Pavel M, Kidd M *et al.*
Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.
[Aliment Pharmacol Ther. 2010 ;31:169-88.](#)
- Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G *et al.*
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.](#)

6.3. Chimiothérapies

- Voir le thésaurus de la référence sur les [tumeurs neuroendocrines du pancréas](#).

7. Essais cliniques

- **AcSé pembrolizumab** : [Accès sécurisé au pembrolizumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares](#).
 - Status : Ouvert (05-07-2017 - 31-12-2023)
 - Promoteur : UNICANCER
- **BEVANEC - PRODIGE 41** : étude de phase 2 randomisée évaluant l'efficacité du bévacizumab associé à une chimiothérapie de type FOLFIRI, en 2ème ligne de traitement après échec de l'association cisplatine (ou carboplatine) et étoposide, chez des patients ayant un carcinome neuroendocrine peu différencié primitif gastro-entéro-pancréatique ou inconnu, avancé et inopérable.
- **PRODIGE 69 - FOLFIRINEC** : [Etude de phase II évaluant l'efficacité du mFOLFIRINOX vs platine - etoposide chez les patients atteints de carcinomes neuro-endocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entero-pancréatiques et de primitif inconnu avec l'établissement d'un profil moléculaire à la recherche de cibles thérapeutiques](#)
 - Status : À venir (30-09-2020 - 01-09-2024)
 - Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive
- **TCF** : [Caractérisation clinique, anatomo-pathologique et génétique des patients atteints de Tumeurs Carcinoïdes Familiales de l'intestin grêle](#)
 - Status : Ouvert (01-06-2018 - 01-12-2022)
 - Promoteur : CHU de Reims

8. Bibliographie

- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C et al.
TNM classification of malignant tumours, 8th Edition
eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2017:272 p.
- De Mestier L, Lepage C, Baudin E, et al.
Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR).
Dig Liver Dis 2020; 52(5):473-492.
En ligne : <https://www.snfge.org/>
- ENDOCAN-RENATEN : Réseau National de référence pour la prise en charge des Tumeurs neuro-endocrines
En ligne : [ENDOCAN-RENATEN](#)
- Modlin IM, Pavel M, Kidd M et al.
Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours.
Aliment Pharmacol Ther. 2010 ; 31:169-88.
- Motz BM, Lorimer PD, Boselli D et al.
Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB.
J Gastrointest Surg. 2017, 17.
- Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G et al.
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.
- Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al.
The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system
Histopathology 2020, 76, 182–188.
- Yao JC, Fazio N, Singh S et al.
Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group.
Lancet. 2016 ; 387 (10022) : 968-77.