

À propos des auteurs



Nathalie Baudoux, M.D.

La D^{re} Baudoux est actuellement boursière et instructrice clinique en oncologie digestive au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Tours (en France) et a ensuite effectué une résidence en médecine interne et en oncologie médicale en Suisse.

Affiliation de l'autrice : Département d'héмато-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc.



Mustapha Tehfe, M.D., MS.C.

Le Dr Mustapha Tehfe est professeur clinique à l'Université de Montréal et hématologue-oncologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Sa pratique clinique est axée sur le cancer de l'appareil digestif et le cancer thoracique. Il est directeur du Renouveau du programme années fondement à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal.

Affiliations de l'auteur : Département d'hémato-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Qc.

Département d'hémato-oncologie, CHUM, Centre de recherche, CHUM, Université de Montréal, Montréal, Qc.

Traitement des tumeurs neuroendocrines : **approche des TNE-GEP**

Nathalie Baudoux, M.D.
Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) constituent une entité rare, associées à divers sites anatomiques primaires, trois grades différents, un statut fonctionnel ou non fonctionnel et des différences dans l'expression des récepteurs de la somatostatine, ce qui fait des TNE une maladie hétérogène. La prise en charge de ces tumeurs est difficile et varie d'une simple stratégie d'observation vigilante à des combinaisons thérapeutiques multimodales plus complexes. Le choix des traitements dépend des facteurs mentionnés précédemment. Les TNE surviennent le plus souvent dans le tractus gastro-entéro-pancréatique (GEP). Cet article passera en revue la classification, le diagnostic et la stadification des TNE-GEP bien différenciées, et examinera différentes options thérapeutiques.

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) proviennent de cellules neuroendocrines disséminées dans l'organisme et surviennent le plus souvent dans les voies gastro-entéro-pancréatiques (GEP) et bronchopulmonaires. Il s'agit d'une néoplasie rare qui représente 1 à 2 % de tous les cancers digestifs. La majorité des TNE sont sporadiques, et environ 20 % des cas font partie d'un syndrome héréditaire. Les TNE-GEP représentent environ 60 % des sites des TNE et sont le plus souvent détectées dans l'intestin moyen et, plus précisément, dans l'intestin grêle (-IG). L'incidence a particulièrement augmenté dans l'intestin grêle et le rectum, principalement en raison d'un diagnostic fortuit lors d'examen endoscopiques de dépistage¹. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), mise à jour en 2022, distingue les néoplasies neuroendocriniennes (NNE) en TNE bien différenciées et en carcinomes neuroendocriniens (CNE) peu différenciés². Les TNE, qui représentent 80 à 90 % des NNE, sont divisés en trois grades en fonction du nombre de mitoses et de l'indice de prolifération Ki67 (**Tableau 1**). Les TNE sont souvent indolentes, avec une survie globale médiane (SG) de 9,3 ans¹. Le pronostic dépend du grade, du site primaire et de l'étendue de la maladie. Les TNE localisées

et G1 sont associées à la plus longue SG (jusqu'à 30 ans pour les TNE localisées G1 de l'appendice). Les TNE du pancréas ont un pronostic moins favorable que les TNE-IG. Dans cet article, nous passerons en revue la classification, le diagnostic et la stadification des TNE-GEP bien différenciées, et discuterons des différentes options thérapeutiques.

Diagnostic et stadification

Le diagnostic de TNE-GEP peut être fortuit ou soupçonné à partir de symptômes cliniques (par exemple, une obstruction intestinale, de la diarrhée, des bouffées vasomotrices). Les néoplasies neuroendocriniennes (NNE) produisent des hormones dans environ 30 à 45 % des cas^{3,4} et les symptômes sont liés au type d'hormone sécrétée (par exemple, insulinoïdome, gastrinoïdome, glucagonome, peptide vaso-intestinal [VIPome], somatostatinoïdome). Le syndrome carcinoïde (SC), résultant de la sécrétion de sérotonine et d'autres substances vasoactives (par exemple, les tachykinines, les prostaglandines), se caractérise par des bouffées vasomotrices, de la diarrhée et une valvulopathie cardiaque droite. Le SC est particulièrement associé à des métastases hépatiques, car il contourne le métabolisme hépatique qui inactive les hormones⁵. Le SC a été associé à une survie plus courte⁴.

Grade	Indice mitotique (mitose pour 10 grands champs)	Indice Ki67 (%)
NNE bien différenciée	G1 - faible	< 2
	G2 - intermédiaire	< 3
	G3 - élevé	2 – 20
NNE peu différenciée = CNE	G3	3 – 20
		> 20

Tableau 1. Classification 2022 de l'OMS des néoplasies neuroendocriniennes du système gastro-entéro-pancréatique²; avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Mustapha Tehfé, M.D., M.Sc.

Abbréviations : CNE : carcinome neuroendocrinien, NNE : néoplasie neuroendocrinienne, OMS : Organisation mondiale de la santé.

Le diagnostic histologique, basé sur un échantillon chirurgical ou une biopsie, est essentiel pour le diagnostic pathologique et la classification des TNE. Il est important de garder à l'esprit que les NNE sont hétérogènes, même au sein d'une même tumeur ou entre les différentes lésions, et que cela peut évoluer avec le temps. Une hétérogénéité intratumorale peut être détectée dans jusqu'à 30 % des NNE, en particulier dans les tumeurs présentant une expression de Ki67 > 10 % et une taille ≥ 2 cm. L'hétérogénéité intertumorale, c'est-à-dire entre différents sites, résulte d'altérations moléculaires (certaines études ont rapporté une expression de Ki67 plus élevée dans les métastases que dans les tumeurs primaires) et est associée à une taille tumorale > 4 cm⁶. Le dosage de l'acide 5-hydroxyindol acétique (5-HIAA en anglais) urinaire sur 24 heures, un produit métabolique de la sérotonine, offre une excellente sensibilité et spécificité de 90 % pour le syndrome carcinoïde. La sensibilité est cependant faible en l'absence de SC⁷. Le dosage de la chromogranine A (CgA), une glycoprotéine hormonale inactivement sécrétée par les cellules neuroendocrines, n'est généralement pas recommandée pour le suivi, principalement en raison d'un manque de spécificité. Des résultats faussement positifs ont été signalés en raison de médicaments (inhibiteurs de la pompe à protons), d'aliments,

de comorbidités non oncologiques (par exemple, insuffisance rénale, gastrite atrophique, pancréatite) et de tumeurs malignes (par exemple, carcinome hépatocellulaire, cancers du sein et du côlon)⁸.

L'imagerie diagnostique doit combiner des modalités anatomiques et fonctionnelles. Des tomodesdensitométries (TDM) régulières sont essentielles pour la stadification et le suivi. Les TNE bien différenciées expriment les récepteurs de la somatostatine à la surface cellulaire dans environ 80 % des cas. Les modalités de médecine nucléaire jouent un rôle majeur dans le diagnostic et la stadification et constituent une nouvelle option thérapeutique. Le type de tomographie par émission de positons (TEP) à utiliser dépend du grade de la tumeur. La TEP au 68Ga-DOTATATE, associée à la TDM, est la modalité de choix pour les tumeurs de bas grade et différenciées⁹. Compte tenu de l'hétérogénéité tumorale évoquée précédemment, pour les TNE de grade G2/G3, la TEP au 68Ga-DOTATATE et la TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) peuvent être indiquées pour distinguer les lésions de bas grade des lésions peu différenciées¹⁰. En cas de métastases métachroniques ou de progression inattendue, une nouvelle biopsie peut être envisagée.

Traitement

Chirurgie

TNE localisées bien différenciées de grades G1 et G2

Pour les TNE de grades G1 et G2 bien différenciées, la chirurgie est le traitement de choix. La modalité et l'étendue de la chirurgie dépendent de la localisation et de la taille de la tumeur, de son envahissement local et du risque de métastases ganglionnaires¹¹. Une résection endoscopique est une option valable pour les TNE de petite taille (< 1 cm) du duodénum, du rectum et de type 1 et 2 de l'estomac. Les TNE pancréatiques non fonctionnelles de taille inférieure ou égale à 2 cm ont généralement une évolution indolente pour laquelle une stratégie d'observation peut être envisagée¹². Chez les patients jeunes, le fait d'éviter une surveillance à long terme avec de multiples examens d'imagerie et les coûts qui en découlent pourrait être un argument en faveur d'une intervention chirurgicale immédiate. Il existe une indication claire en faveur d'une intervention chirurgicale pour les TNE pancréatiques fonctionnelles, quelle que soit la taille de la tumeur. Afin de prévenir une crise carcinoïde pendant l'intervention chirurgicale, un traitement périopératoire à l'octréotide est traditionnellement recommandé. Toutefois, son indication est désormais controversée, car une revue et une méta-analyse ont montré que son bénéfice était limité¹³. Une injection intraveineuse d'octréotide doit être disponible en cas d'instabilité hémodynamique pendant l'intervention chirurgicale, en plus d'une réanimation par perfusion intraveineuse. Il n'existe actuellement aucune donnée permettant de recommander un traitement systémique adjuvant. Une surveillance par imagerie après une chirurgie à visée curative est recommandée pendant une période pouvant aller jusqu'à 10 ans¹⁴.

Maladie avancée et métastatique

La résection de la tumeur primaire pourrait prolonger la survie dans les cas de TNE-GEP G1 ou G2 métastatiques¹⁵. Néanmoins, on manque de données prospectives pour établir une stratégie claire. Les TNE de l'intestin grêle constituent un cas particulier où une résection chirurgicale palliative de la lésion primaire doit être envisagée en raison de l'association fréquente avec une desmoplasie et une fibrose,

pouvant entraîner une obstruction intestinale ou une ischémie. Cela est particulièrement vrai chez les patients symptomatiques présentant des douleurs abdominales ou des symptômes d'occlusion intestinale.

Dans les cas de TNE-GEP présentant uniquement des métastases hépatiques pouvant être complètement réséquées, la chirurgie peut améliorer la qualité de vie et la survie¹⁶. Lorsque le foie est le site prédominant des métastases, mais qu'aucune intervention chirurgicale n'est possible, une approche ciblée sur le foie, telle que l'embolisation hépatique (par exemple, embolisation transartérielle, chimioembolisation ou radioembolisation), peut constituer une alternative intéressante¹⁷.

La transplantation hépatique peut être envisagée dans certains cas sélectionnés de patients âgés de moins de 60 ans présentant des métastases hépatiques inopérables sans autres sites métastatiques, avec une stabilisation de la maladie depuis au moins 6 mois, évaluée par une équipe multidisciplinaire expérimentée. Une revue systématique a rapporté des taux de récurrence compris entre 33 % et 57 %¹⁸.

Options de traitements systémiques (Tableau 2)

La thérapie systémique a pour double objectif de contrôler les symptômes et d'améliorer les résultats en termes de survie. La décision d'observer attentivement ou de traiter dépend des caractéristiques de la tumeur, de son grade, de l'expression du ki67, de sa localisation et de la charge métastatique, ainsi que de la présence de symptômes et de l'objectif du traitement (à visée curative ou palliative). Toutes les options disponibles doivent être expliquées et discutées avec le patient.

Analogues de la somatostatine (ASS)

Les analogues de la somatostatine (ASS) permettent de soulager les symptômes liés à la tumeur de 70 à 80 % et constituent le traitement de première intention des TNE. Deux ASS à action prolongée sont approuvés et utilisés au Canada : le lanréotide autogel sous-cutané (120 mg) et l'octréotide à libération prolongée intramusculaire (30 mg), tous deux administrés toutes les 4 semaines. L'ASS à action rapide sous-cutanée est réservé au contrôle rapide des symptômes fonctionnels et peut être administré plusieurs fois par jour, seul ou en association avec les analogues de la somatostatine à action prolongée. En cas

	Indications	Pan		IG		SSPm (mois)	SGm (mois)	TRO (%)	Références/essais
		G1-G2	G3	G1-G2	G3				
ASS (vs placebo) -Lanréotide	1 ^{re} ligne (84 %), <u>TNE-GEP</u> , NF, Ki67 < 10 %					NA vs 18, $p < 0,001$	84,7 vs 83,7, $p = 0,51$	2 %	CLARINET ²¹
-Octréotide	1 ^{re} ligne, <u>TNE-IG</u> , G1					DAP : 14,3 vs 6 mois, $p = 0,000072$		2 %	PROMID ²⁰
Évérolimus (vs placebo)	1 ^{re} ligne ou +, <u>TNE-GEP</u> , SC					16,4 vs 11,3, NS*	29,2 vs 35,2, NS		RADIANT-2 ²⁷ (ASS + évérolimus vs placebo + ASS)
	1 ^{re} ligne ou +, (40 % jamais traité) <u>TNE-P</u> , G1-G2					11 vs 4,6, $p < 0,001$	44 vs 37,7, $p = 0,3$	< 10 %	RADIANT-3 ²⁸
	≥ 1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> , NF					11 vs 3,9, $p < 0,00001$	27,3 vs NA, $p = 0,037$		RADIANT-4 ²⁹
ASS + ÉVÉROLIMUS (vs évérolimus)	1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> , NF					29,7 vs 13,6, $p = 0,00016$	NE, RRI 0,74 [IC à 95 % : 0,25 à 2,24]	23 vs 8,3	STARTER-NET ³⁰
SUNITINIB (vs placebo)	≥ 1 ligne (chimiothérapie/ASS/tx localisé), <u>TNE-P</u> , NF et F					11,4 vs 5,5, $p < 0,001$	38,6 vs 29,1, $p = 0,02$	9,3 vs 0	Raymond et al, NEJM 2011 ²⁵
CABOZANTINIB (vs placebo)	ligne (évérolimus/RIV/TMZ), NF, <u>TNE-GEP</u>					Pan : 13,8 vs 4,4, $p < 0,001$ GI : 8,5 vs 5,6, $p = 0,007$	21,9 vs 19,7,** RRI 0,86, [IC à 95 % : 0,56 à 1,31]	19 vs 0 1 vs 0	CABINET ²⁶
RIV (vs double dose ASS)	NF et F : 1 ^{re} ligne, <u>TNE-GEP</u> ≥ 1 ligne, <u>TNE-IG</u>					22,8 vs 8,5, $p < 0,0001$	En attente	43 vs 9,3	NETTER-2 ²⁴
Chimiothérapie CAPTEM (vs TMZ)	≥ 1 ligne, G1-G2					28,4 vs 8,5, $p < 0,0001$	48 vs 36,3, $p = 0,3$	18 vs 3	NETTER-1 ²³
FOLFOX (vs CAPTEM)	≥ 1 ligne, G1-G3					22,7 vs 14,4, $p = 0,022$	58,7 vs 53,8, $p = 0,42$	39,7 vs 33,8	Kunz et al., JCO 2022 ³³
						6,9 vs 12, $p = 0,093$		56,4 vs 27,3	Apostolidis et al., Cancers 2021 ³⁵ → Étude rétrospective

Tableau 2. Indications et résultats des traitements systémiques dans les TNE-GEP, avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D. et Mustapha Tehfé, M.D., M.Sc.

: population sélectionnée

* SSPm significativement plus longue après ajustement pour tenir compte des déséquilibres liés à la randomisation, tels que les taux de chromogranine A (CgA) et d'acide 5-hydroxyindol acétique (5-HIAA en anglais) à l'inclusion, l'âge, le score de performance (SP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'atteinte hépatique, les métastases osseuses et le poumon comme site primaire.

**TNE-P et TNE-EP

Abbreviations : ASS : analogue de la somatostatine, **CAPTEM** : capécitabine – témozolomide, **DAP** : délai à la progression, **FOLFOX** : 5-FU-leucovorin-oxaliplatine, **GI** : gastro-intestinal, **IC** : confidence interval, **IG** : intension grêle, **F** : fonctionnelle, **NA** : non atteinte, **NF** : non fonctionnelle, **NS** : non significatif, **Pan** : pancréas, **RIV** : radiothérapie interne vectorisée, **RRI** : rapport des risques instantanés, **SC** : syndrome carcinoïde **SG** : survie globale, **SSP** : survie sans progression, **TMZ** : témozolomide, **TNE-EP** : tumeur neuroendocrine extra pancréatique, **TNE-GEP** : tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, **TNE-P** : tumeur neuroendocrine du pancréas, **TRO** : taux de réponse objective.

de diarrhée persistante réfractaire à un analogue de la somatostatine et liée à la sécrétion de sérotonine, le télotristat éthyl, un inhibiteur oral de la tryptophane hydroxylase, a démontré son efficacité dans deux essais de phase III, les essais TELESTAR et TELECAST¹⁹.

Outre leur rôle dans le contrôle des symptômes, les ASS ont un effet antiprolifératif grâce à l'inhibition des facteurs de croissance, à l'inhibition de l'angiogenèse et à la modulation du système immunitaire. Ils sont également indiqués pour les TNE-GEP avancés fonctionnels et non fonctionnels avec Ki67 < 10 %, en traitement de première intention, seuls ou en association avec d'autres traitements systémiques. Dans l'essai PROMID, l'octréotide à action prolongée a retardé la progression tumorale de 8,3 mois par rapport au placebo chez les patients atteints de TNE de l'intestin moyen de stade avancé G1²⁰. L'essai CLARINET, qui comprenait une population plus importante de patients atteints de TNE non fonctionnelles de stade avancé G1/G2 (Ki67 < 10 %), a montré une prolongation significative de la survie sans progression (SSP) chez les patients recevant du lanréotide, mais aucun bénéfice en termes de SG²¹. Dans les cas où une progression est observée avec la posologie standard de lanréotide, il peut être envisagé de réduire l'intervalle entre les injections à 21 ou 14 jours. Cette stratégie a donné des résultats encourageants en termes de SSP dans l'essai de phase II CLARINET FORTE, en particulier chez les patients présentant un Ki-67 < 10 %²².

Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

La thérapie par radiopharmaceutique à récepteurs peptidiques (de l'anglais PRRT) ou radiothérapie interne vectorisée (RIV), est un type de thérapie ciblée qui utilise un analogue radiopeptidique de la somatostatine (DOTATATE ou DOTATOC) associé à un composé radioactif (généralement le ¹⁷⁷Lutétium [¹⁷⁷Lu]) qui se lie aux récepteurs des cellules tumorales pour délivrer une radioactivité cytotoxique. Pour les patients atteints de TNE-GEP exprimant les récepteurs

à la sérotonine, la RIV est une option valable en première intention, ainsi qu'en deuxième intention après progression sous ASS.

L'essai NETTER-1 de phase III a inclus des patients atteints d'une TNE de l'intestin moyen G1 ou G2 après progression sous ASS, et les a randomisés pour recevoir soit quatre injections de ¹⁷⁷Lu-dotatate, soit une double dose d'octréotide à action prolongée (60 mg; toutes les 4 semaines). Dans cette étude, le traitement à l'étude a amélioré la SSP (28,4 mois contre 8,5 mois, $p < 0,001$), mais pas la SG²³.

L'essai de phase III NETTER-2 a recruté des patients nouvellement diagnostiqués avec des TNE-GEP avancées de stade G2-G3 (Ki67 de 10 à 55 %) et les a randomisés pour recevoir soit quatre injections de ¹⁷⁷Lu-dotatate plus octréotide à action prolongée (30 mg; toutes les 4 semaines), soit l'octréotide seul (60 mg; toutes les 4 semaines)²⁴. L'essai a montré un gain significatif de SSP (22,5 mois contre 8,5 mois), mais les résultats concernant la SG sont en attente. NETTER-2 a établi la RIV comme nouvelle option de première intention pour les TNE-GEP de stade G2/G3 (Ki67 de 10 à 55 %). Il convient de mentionner un risque de myélodysplasie associé à la RIV de 2 à 3 %. Ce taux semble encore plus élevé chez les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK)

Sunitinib

Le sunitinib, un ITK oral à cibles multiples, a été comparé à un placebo dans le cadre d'un essai de phase III incluant des patients atteints de TNE du pancréas évolutives qui avaient déjà été traités par ASS, chimiothérapie ou traitement locorégional. Dans cette étude, la SSP médiane était significativement plus longue avec le sunitinib (11,4 mois contre 5,5 mois)²⁵. Bien que le bénéfice en termes de survie ait été favorable au sunitinib, la SGm n'a pas pu être estimée en raison du nombre élevé d'événements censurés.

Cabozantinib

Le cabozantinib, un autre ITK oral à cibles multiples, a été évalué dans un essai de phase III récent, CABINET, chez des patients atteints de TNE G1-G3 avancés (32 % du pancréas) qui avaient progressé après un ou plusieurs traitements antérieurs (évérolimus, sunitinib ou ¹⁷⁷Lu-dotatate). Un gain en SSP (8 mois contre 4 mois) a été observé pour les TNE G1-G2, avec des effets similaires pour la SG²⁶.

Lenvatinib, sorafénib, pazopanib, axitinib

Le lenvatinib, le sorafénib et le pazopanib ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase II à petite échelle chez des patients atteints de TNE de l'intestin grêle, et un signe d'activité a été détecté avec des taux de réponse d'environ 22 % pour le pazopanib et de 44 % pour le lenvatinib. L'axitinib a été évalué dans l'essai de phase III AXINET en association avec un ASS chez des patients atteints de TNE extrapancréatiques de stade G1-G2 et a montré un taux de réponse de 13,2 % et une SSP de 16,6 mois (contre 9,9 mois pour le placebo).

Inhibiteurs de la protéine mTOR (cible mammalienne de la rapamycine)

L'évérolimus a été évalué dans plusieurs essais de phase III dans le traitement des TNE G1-G2 avancés. Le premier essai, RADIANT-2, incluait principalement des patients atteints de TNE-IG progressives associées à un syndrome carcinoïde, qui ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg d'évérolimus par jour, soit un placebo, en association avec de l'octréotide à action prolongée (30 mg toutes les 4 semaines)²⁷. Une première analyse n'a pas montré de gain statistiquement significatif en termes de SSP. Dans une analyse subséquente ajustée en fonction de facteurs pronostiques, tels que l'état général et le taux de CgA, l'évérolimus s'est avéré améliorer la SSP avec une réduction de 38 % du risque de progression, mais n'a pas eu d'effet bénéfique sur la SG. Le deuxième essai, RADIANT-3, incluait des patients atteints de TNE du pancréas de stade avancé et a montré un bénéfice en termes de SSP en faveur du groupe sous évérolimus (11 mois contre 4,6 mois)²⁸. Enfin, l'essai RADIANT-4 a inclus des patients prétraités atteints de TNE gastro-intestinales avancées non fonctionnelles (24 %) et de TNE pulmonaires, randomisés

entre l'évérolimus et un placebo²⁹. Un gain statistiquement significatif de SSP a été observé (11 mois contre 3,9 mois), ainsi qu'une tendance à l'amélioration de la SG. Le taux de réponse dans tous ces essais était inférieur à 10 %.

Récemment, l'association évérolimus plus lanréotide par rapport à l'évérolimus seul en traitement de première intention a été évaluée dans l'essai de phase III STARTER-NET chez des patients atteints de TNE-G1/G230. Le groupe recevant l'association a présenté des bénéfices statistiquement significatifs de SSP (29,7 mois contre 13,6 mois) et de TRO (23 % contre 8,3 %), mais pas en termes de SG.

L'association de l'évérolimus et du bévécizumab par rapport à l'évérolimus seul a été évaluée dans un essai randomisé de phase II chez des patients atteints de TNE du pancréas. Le groupe recevant l'association a présenté un meilleur taux de réponse objective (31 % contre 12 %), un gain mineur de SSP (16,7 mois contre 14 mois), aucun bénéfice en termes de SG et une toxicité importante³¹. Cette association n'est pas approuvée au Canada.

Chimiothérapie

Le rôle et la place de la chimiothérapie dans le traitement des TNE restent à définir. Le site primaire, le grade tumoral, l'expression du Ki67, ainsi que la charge tumorale et l'agressivité de la maladie font partie des facteurs déterminants pour l'indication des médicaments cytotoxiques. La streptozocine et/ou la doxorubicine et/ou le fluorouracile sont utilisés depuis longtemps, mais sont issus d'études qui font l'objet de controverses³².

Les schémas chimiothérapeutiques les plus couramment utilisés sont la capécitabine associée au témozolomide (CAPTEM) et le 5-FU associé à la leucovorine et l'oxaliplatine (FOLFOX). Dans un essai de phase II, le CAPTEM a été étudié par rapport au témozolomide seul chez des patients atteints de TNE avancée du pancréas G1/G2 prétraités mais n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Le CAPTEM a démontré un avantage de SSP (22,7 mois contre 14,4 mois) et de TRO (40 % contre 34 %)³³. Une revue systématique a confirmé ces données et suggère que ce schéma thérapeutique est plus efficace dans les TNE du pancréas que dans les TNE non pancréatiques³⁴.

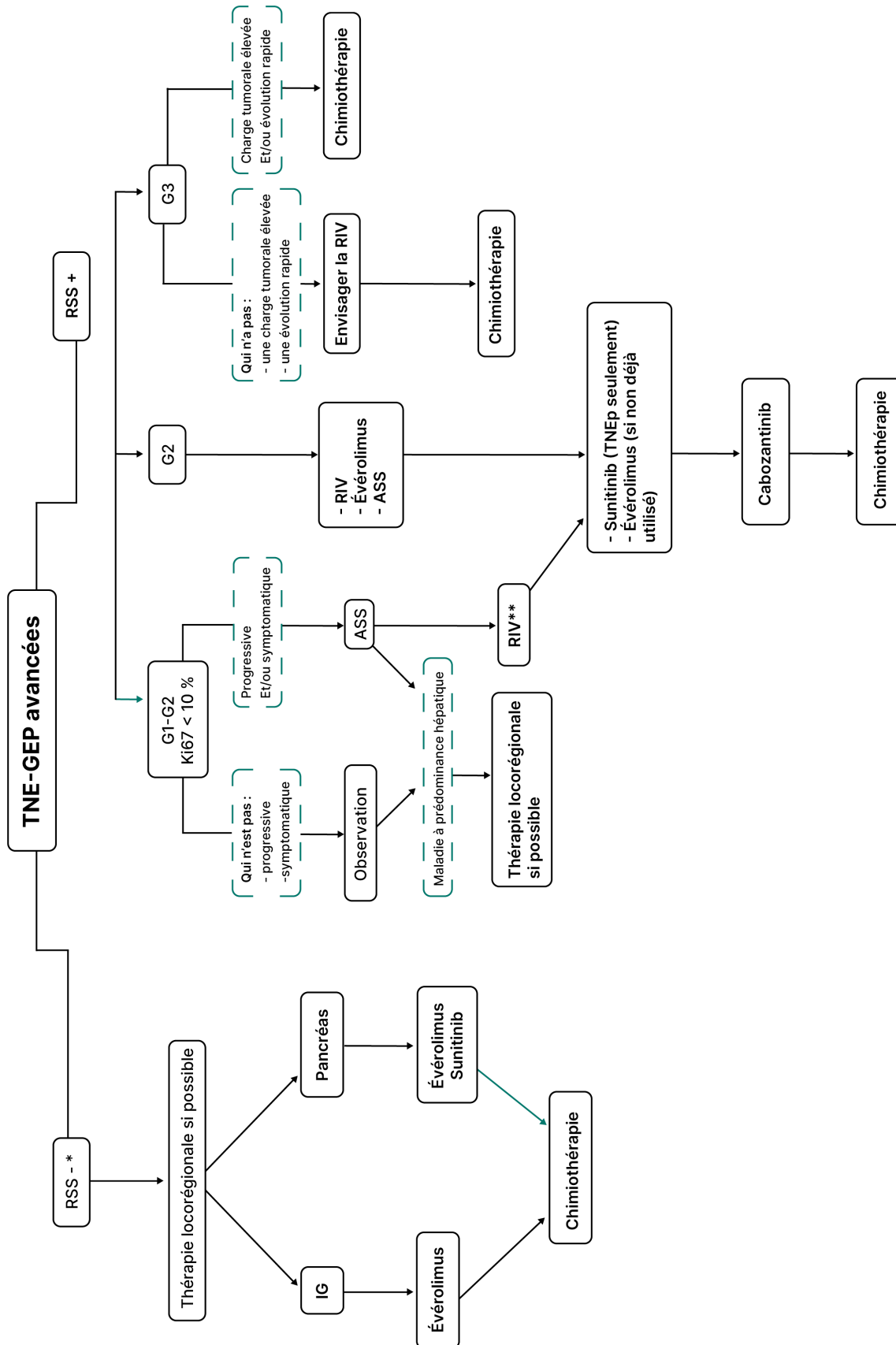


Figure 1. Algorithme de traitement pour les TNE-GEP; avec l'aimable autorisation de Nathalie Baudoux, M.D., et Mustapha Tehfe, M.D., M.Sc.

* Les ASS pourraient être envisagés. Un statut de RSS positifs n'est pas prédictif d'une réponse.

** Seules des TNE-IG étaient incluses dans NETTER-1.

Abréviations : ASS : analogues de la somatostatine, **G** : grade, **IG** : intestin grêle, **RIV** : radiothérapie interne vectorisée, **RSS** : récepteurs de la somatostatine, **TNE-GEP** : tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique, **TNE-P** : tumeur neuroendocrine du pancréas.

Dans une analyse rétrospective portant sur des patients atteints de TNE-GEP ayant reçu une chimiothérapie en première intention, le protocole FOLFOX a été associé au meilleur TRO (56,4 %), tandis que le protocole CAPTEM a été associé à la SSP la plus longue (12 mois)³⁵.

Chez les patients atteints de TNE du pancréas G1/G3 précédemment traités par CAPTEM, le protocole FOLFOX semble efficace selon un petit essai rétrospectif (TRO : 45,2 %, un taux de contrôle de la maladie : 93,5 %³⁶.

Une chimiothérapie à base de platine associée à l'étoposide est indiquée pour les carcinomes neuroendocriniens, mais elle n'a montré aucune efficacité dans les TNE différenciées G1/G2 ou G3³⁷.

Immunothérapie

Les essais avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires ont été décevants, et leur rôle dans les TNE reste à définir³⁸. L'association d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire et d'un traitement anti-VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) a montré des réponses objectives et une SSP encourageantes dans un petit essai à bras unique³⁹.

La séquence des thérapies

La séquence des thérapies dépend de la localisation du site tumoral primaire, du grade tumoral, du statut fonctionnel ou non fonctionnel, de l'expression ou de l'absence de récepteurs de la somatostatine, ainsi que de l'étendue et de la croissance de la maladie. Il n'existe pas de consensus établi sur la séquence des traitements, car les essais cliniques font défaut. Nous proposons un algorithme de traitement à la **figure 1**. La surveillance clinique et radiologique

est une option acceptable pour les maladies asymptomatiques avec une faible charge tumorale. Le choix entre une chimiothérapie cytotoxique ou une RIV pour les TNE à progression rapide avec un Ki67 élevé doit tenir compte des facteurs susmentionnés et de l'accessibilité de chaque traitement. L'essai en cours de phase III COMPOSE de phase III, compare ces deux options afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique.

Conclusion

La TNE-GEP reste une maladie rare et hétérogène pour laquelle il n'existe pas de consensus clair sur la séquence optimale des traitements. La comprendre et prédire son évolution dépend des multiples caractéristiques de la maladie, mentionnées ci-dessus. Avec l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de ces tumeurs, davantage de patients pourront participer à des essais cliniques, ce qui permettra de choisir le traitement le plus adapté aux patients atteints de TNE. Les TNE-GEP étant généralement indolentes et ayant une espérance de vie de plusieurs années, l'indication et l'efficacité des traitements visant à préserver la qualité de vie doivent être correctement prises en compte.

Autrice correspondante

Nathalie Baudoux, M.D.

Courriel : nathalie.baudoux@umontreal.ca

Divulgations des liens financiers

N. B. : Aucune déclarée.

M. T. : Aucune déclarée.

Références

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncology*. 2017;3(10):1335–1342. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and neuroendocrine tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol.10). <https://publications.iarc.fr>.
3. Fottner C, Ferrata M and Weber M.M, Hormone secreting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasias (GEP-NENS): when to consider, how to diagnose? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:393-410.
4. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):525-534. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
5. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, et al. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg.* 2000;232(4):549-56. doi: 10.1097/00000658-200010000-00010.
6. Bourdeleau P, Couvelard A, Ronot M, Lebthah R, Hentic O, Ruszniewski P, et al. Spatial and temporal heterogeneity of digestive neuroendocrine neoplasms. *Ther Adv Med Oncol.* 2023;15:17588359231179310. doi: 10.1177/17588359231179310.
7. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):194-202. doi: 10.1159/000225948.
8. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruszniewski P, et al. Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *Int J Biol Markers.* 2011;26(2):94-101. doi: 10.5301/BJM.2011.8327.
9. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, et al. ENETS Consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-244. doi: 10.1159/000471879.
10. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):978-85. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1759.
11. Eto K, Yoshida N, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba H. Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg.* 2020;4(6):652-659. doi: 10.1002/ags3.12396.
12. Aziz H, Howe JR, Pawlik TM. Surgery vs observation for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Surg.* 2021;156(5):412-413. doi: 10.1001/jamasurg.2020.5640.
13. Xu A, Suz P, Reljic T, Are AC, Kumar A, Powers B, et al. Perioperative carcinoid crisis: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):2966. doi: 10.3390/cancers14122966.
14. Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, et al. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1597-1604. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2428.
15. Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, Pappas SG, Schadde E, Hertl M, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2019;165(3):644-651. doi: 10.1016/j.surg.2018.09.006.
16. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2003;134(6):1057-63. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.025. PMID: 14668741
17. Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P; NET-Liver-Metastases Consensus Conference. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):29-37. doi: 10.1111/hpb.12326.
18. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery.* 2017;162(3):525-536. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.006.
19. Dillon JS, Kulke MH, Hörsch D, Anthony LB, Warner RRP, Bergsland E, et al. Time to sustained improvement in bowel movement frequency with telotristat ethyl: analyses of phase III studies in carcinoid syndrome. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):212-221. doi: 10.1007/s12029-020-00375-2.
20. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide lar in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32. doi: 10.1159/000443612.

21. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158.
22. Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer*. 2021;157:403-414. doi: 10.1016/j.ejca.2021.06.056.
23. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427.
24. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2024;403(10446):2807-2817. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
25. 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(6):501-13. doi: 10.1056/NEJMoa1003825. Erratum in: *N Engl J Med*. 2011;364(11):1082.
26. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, et al. Phase 3 Trial of cabozantinib to treat advanced neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403991. Epub ahead of print.
27. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005-2012. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.
28. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23. doi: 10.1056/NEJMoa1009290.
29. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.
30. Hijoka S, Honma Y, Machida N, Mizuno N, Hamaguchi T, Boku N, et al. A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET). *J Clin Oncol*. 2025;43(4_suppl). Doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.6.
31. Kulke MH, Ou FS, Niedzwiecki D, Huebner L, Kunz P, Kennecke HF, et al. Everolimus with or without bevacizumab in advanced pNET: CALGB 80701 (Alliance). *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(6):335-344. doi: 10.1530/ERC-21-0239.
32. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4762-71. doi: 10.1200/JCO.2004.04.024. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005;23(1):248.
33. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, et al. Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1359-1369. doi: 10.1200/JCO.22.01013.
34. Arrivi G, Verrico M, Roberto M, Barchiesi G, Faggiano A, Marchetti P, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) in advanced neuroendocrine neoplasms (NENs): a systematic review and pooled analysis. *Cancer Manag Res*. 2022;14:3507-3523. doi: 10.2147/CMAR.S372776.
35. Apostolidis L, Dal Buono A, Merola E, Jann H, Jäger D, Wiedenmann B, et al. Multicenter Analysis of Treatment Outcomes for Systemic Therapy in Well Differentiated Grade 3 Neuroendocrine Tumors (NET G3). *Cancers (Basel)*. 2021;13(8):1936. doi: 10.3390/cancers13081936.
36. Al-Toubah T, Morse B, Pelle E, Strosberg J. Efficacy of FOLFOX in patients with aggressive pancreatic neuroendocrine tumors after prior capecitabine/temozolomide. *Oncologist*. 2021;26(2):115-119. doi: 10.1002/onco.13611.
37. Donadio MD, Brito ÂB, Riechelmann RP. A systematic review of therapeutic strategies in gastroenteropancreatic grade 3 neuroendocrine tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231156218. doi: 10.1177/17588359231156218.
38. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, et al. Present and future of immunotherapy in neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):615-636. doi: 10.1007/s11154-021-09647.
39. Halperin DM, Liu S, Dasari A, Fogelman D, Bhosale P, Mahvash A, et al. Assessment of clinical response following atezolizumab and bevacizumab treatment in patients with neuroendocrine tumors: a nonrandomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(6):904-909. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.0212.