

Tumeurs neuroendocrines pancréatiques

➔ **Philippe Ruzniewski**

✉ Service de Gastroentérologie et Pancréatologie, Hôpital Beaujon, APHP, et Université Paris Diderot, Clichy

E-mail : philippe.ruzniewski@aphp.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître le bilan pré-thérapeutique à réaliser et la place des examens de médecine nucléaire
- Connaître la classification anatomopathologique des tumeurs endocrines selon l'ENETS et l'OMS
- Connaître les options thérapeutiques et leurs indications : indications de la chirurgie, place des traitements médicaux et de la radiothérapie métabolique

Conflits d'intérêt

Conseil scientifique : Novartis, IPSEN, AAA, Keocyt
Congrès : IPSEN, AAA

Mots-clés

Tumeurs neuroendocrines, pancréas, diagnostic, pronostic, traitement

ABRÉVIATIONS

CNE : carcinome(s) neuroendocrine(s) peu différencié(s)
IRM : imagerie par résonance magnétique
NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1
RIV : radiothérapie interne vectorisée
SRS : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine
SST : somatostatine
TDM : tomодensitométrie
TEP : tomographie par émission de positons
TNE : tumeur(s) neuroendocrine(s)
TNEP : tumeur(s) neuroendocrine(s) pancréatique(s)
VHL : maladie de von Hippel-Lindau

Résumé

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des tumeurs rares, mais dont l'incidence augmente. Elles sont caractérisées par un fort taux de métastases (50 %), principalement hépatiques. Du fait de leur croissance tumorale relativement lente, elles sont néanmoins associées à des taux de survie prolongée (environ 50 % à 5 ans).

Les TNEP sont le plus souvent sporadiques et diagnostiquées fortuitement ou devant des signes cliniques aspécifiques en lien avec les localisations tumorales. Moins de 20 % des TNEP sont fonctionnelles et sont responsables de symptômes liés à l'hypersecretion d'une hormone devant être traités en priorité. Le bilan d'extension comporte le dosage plasmatique de la chromogranine A, une échographie digestive haute, un scanner et / ou une IRM abdominale et une imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine, voire une TEP au FDG. Les principaux facteurs pronostiques sont la différenciation et le grade histologiques, le stade tumoral, la pente évolutive et le volume tumoral, notamment hépatique.

Le traitement des TNEP localisées repose sur la résection chirurgicale, à l'exception de certains incidentomes sporadiques < 2 cm. Les options thérapeutiques des TNEP bien différenciées associées à des métastases non résécables incluent la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées (sunitinib, everolimus), les analogues de la somatostatine, la (chimio)-embolisation hépatique et la radiothérapie interne vectorisée.

Introduction

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNEP) sont des TNE le plus souvent bien différenciées, développées aux dépens des îlots endocrines du pancréas (d'où leur dénomination anglophone « *islet-cell endocrine tumors* »). Elles sont caractérisées par leur production de peptides hormonaux (insuline, gastrine, glucagon, peptide vaso-intestinal, somatostatine [SST]...), pouvant être responsables de symptômes s'ils sont sécrétés en trop grande quantité.

Les TNEP sont fréquemment associées à une extension métastatique au niveau des ganglions locorégionaux et du foie, mais ont le plus souvent une progression lente et sont associées à une survie prolongée même en présence de métastases. **Du fait de leur rareté et de leur hétérogénéité, elles justifient d'une prise en charge spécialisée et nécessitent une relecture anatomopathologique experte (réseau TENPATH) et une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée (RCP RENATEN).**

Cette mise au point a pour objectif de présenter les aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques propres aux TNEP et s'appuie sur les dernières recommandations du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) [1] et de l'*European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [2].

Épidémiologie

Dans les pays occidentaux, les TNEP représentent environ 20 % à 30 % des tumeurs neuroendocrines digestives, soit parmi les plus fréquentes après celles provenant de l'intestin grêle ou du rectum [3-5]. Néanmoins, il existe peu de données prospectives exhaustives permettant d'évaluer précisément leur incidence. Celle-ci a augmenté ces dernières décennies. Les études épidémiologiques rétrospectives récentes concordent pour dire que l'incidence des TNEP a été multipliée par 5 dans les 20 dernières années pour atteindre actuellement environ 0,6 cas/an/100 000 habitants [3,5]. Néanmoins, l'incidence des formes métastatiques est restée stable sur cette période, suggérant que l'augmentation des TNEP est liée à une meilleure détection des TNEP primitives et correspond à une augmentation de l'incidence des « incidentales » neuroendocrines pancréatiques [5]. Ceci s'explique certainement par l'amélioration récente des techniques diagnostiques radiologiques, écho-endoscopiques et isotopiques, le nombre croissant d'exams réalisés, une meilleure connaissance des TNE et un rapport plus systématique dans les registres.

La rareté des TNEP rend difficile l'identification de facteurs de risque. Toutefois, une méta-analyse a mis en évidence les facteurs de risque suivants : antécédent familial de cancer au 1^{er} degré (HR, 2,19), tabagisme (HR, 1,34), éthylisme chronique important (HR, 2,44) et diabète (HR, 2,76) [6]. L'obésité est un facteur discuté et n'apparaissait pas comme associé à un risque augmenté de TNEP dans cette méta-analyse.

Bien que la plupart des TNEP soit sporadique, environ 5 % des TNEP

surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire, principalement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) (tableau 1). Elles sont alors habituellement multiples et moins agressives que les TNEP sporadiques, mais peuvent récidiver après résection sous la forme de nouvelles lésions.

Diagnostic anatomo-pathologique et classification histo-pronostique

Tous les prélèvements doivent être analysés dans le cadre du réseau français expert TENPATH. Le diagnostic anatomo-pathologique de TNEP est suspecté par l'identification d'une morphologie cellulaire neuroendocrine. En cas de bonne différenciation, les cellules sont de taille moyenne et monomorphes sans atypie cytonucléaire majeure (figure 1). Les noyaux contiennent une chromatine fine et le stroma est généralement hypervascularisé [7]. Le diagnostic est confirmé par l'expression, en immunohistochimie, d'au moins 2 marqueurs, parmi la chromogranine A, la synaptophysine et plus rarement le CD56.

Le grade histo-pronostique est déterminé par l'indice mitotique (nombre de mitoses sur 10 champs à fort grossissement) et l'index de prolifération Ki67 (pourcentage de cellules marquées par l'anticorps MIB1 sur 2 000 cellules dans les zones de plus forte densité cellulaire). La classification 2017 de l'Organisation Mondiale de la Santé comporte 5 catégories selon la différenciation et le grade tumoral, qui

reposent notamment sur la distinction entre les TNE bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés (tableau 2). À la différence de la version précédente datant de 2010, elle individualise les TNEP bien différenciées de grade 3, qui représentent environ 20 % de toutes les lésions de grade 3, ont un Ki67 compris généralement entre 20 % et 50 %, et doivent probablement être traitées comme des TNEP bien différenciées de grade 2 [8]. La prolifération cellulaire des TNEP peut présenter une hétérogénéité « spatio-temporelle » qui se traduit par un index Ki67 supérieur dans les métastases hépatiques, surtout métachrones, en comparaison à la tumeur primitive et peut faire changer le grade (G1 vers G2 ou plus rarement G2 vers G3) dans 40 % à 60 % des cas [9].

Le grade histo-pronostique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques repose sur la différenciation et le grade qui est déterminé par l'index de prolifération (Ki67 ou index mitotique).

Les TNEP doivent également être classées selon le stade TNM dont il existe 2 classifications différentes (ENETS [10] et UICC/AJCC [11]) (tableau 3) ; celle de l'ENETS serait mieux corrélée au pronostic [12].

Il n'y a pas encore de classification moléculaire « multimodale » des TNEP, c'est-à-dire incluant des données homogènes de génomique, de transcriptomique, etc. Les principales anomalies moléculaires dans les TNEP sporadiques sont des mutations du gène MEN1 (45 %), des gènes DAXX/ATRX (45 %) et des gènes de la voie mTOR (PTEN, TSC2, PI3KCA : 15 %) [13]. Les CNE présentent des mutations de TP53, de RB1 et des amplifications de MYC [14].

Tableau 1 : Principaux syndromes oncogénétiques prédisposant aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques (adapté d'après la réf. [22])

Syndrome	Prévalence (pour 100 000)	Protéine mutée (localisation du gène)	Fréquence des TNEP	Atteintes associées fréquentes (≥ 50 %)
Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1)	4-10	Ménine (11q13)	70-90 %	Hyperparathyroïdie (99 %), tumeurs bénignes cutanées (60 %), adénomes antéhypophysaires (50 %)
Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)	2-3	VHL (3p25)	12-17 %	Kystes pancréatiques (80 %), hémangioblastomes du névraxe (80 %) et rétiens (50 %), carcinomes et kystes rénaux (50 %)
Neurofibromatose de type 1 (NF1)	20	Neurofibromine (17q11.2)	0-10 %	Taches café au lait (100 %), neurofibromes cutanés (100 %), hamartomes de l'iris (95 %)
Sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	8-10	TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)	< 5 %	Taches hypomélaniques (90 %), tumeurs cérébrales (90 %) et rétiniennes (50 %), angiomes faciaux (75 %), lipomes rénaux (80 %)

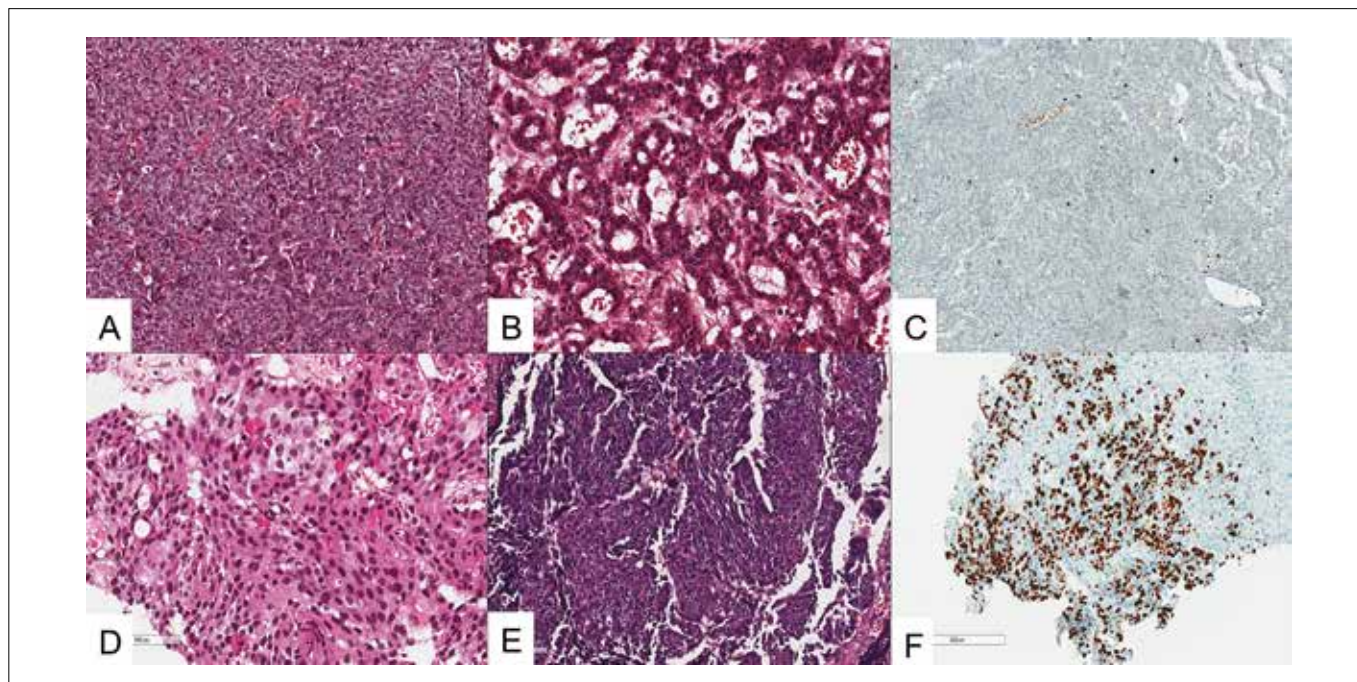


Figure 1

Aspects histologiques des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées d'architecture compacte (A) ou microkystique (B) avec un index de prolifération bas (Ki67 < 1 %, soit grade 1) (C), et des carcinomes neuroendocrines peu différenciés à grandes (D) ou à petites cellules (E) avec un index de prolifération élevé (60 %, soit grade 3) (F). (Dr J. Cros, Hôpital Beaujon).

Tableau 2. Grade et classification histo-pronostique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

	Ki67 (%)	Indice mitotique (mitoses pour 10 grands champs)
Grade 1	< 3	< 2
Grade 2	3-20	2-20
Grade 3	> 20	> 20

	Grade	Différenciation
Tumeur neuroendocrine G1	G 1	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G2	G 2	Bien différenciée
Tumeur neuroendocrine G3	G 3	Bien différenciée
Carcinome neuroendocrine G3	G 3	Peu différenciée
Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine (MiNEN)	Tous grades	Association d'un contingent neuroendocrine et d'un contingent non-neuroendocrine

Tableau 3. Classification TNM des tumeurs neuroendocrines pancréatiques selon l'ENETS [10] et l'AJCC/UICC [11]

	ENETS 2009	AJCC/UICC 2010
T1	Limitée au pancréas et T ≤ 2 cm	Limitée au pancréas et T ≤ 2 cm
T2	Limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	Limitée au pancréas et T > 2 cm
T3	Envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4 cm	Dépasse le pancréas mais n'envahit pas le tronc coeliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	Envahit les vaisseaux (axe coeliaque, artère mésentérique supérieure) ou les organes adjacents	Envahit le tronc coeliaque et/ou l'artère mésentérique supérieure
N0	Absence de métastase ganglionnaire	
N1	Présence de métastases ganglionnaires	
M0	Absence de métastase à distance	
M1	Présence de métastases à distance	

(suite Tableau 3) →

Tableau 3. (suite)

Stade I	T1, N0, M0	Stade Ia	T1, N0, M0
Stade Ia	T2, N0, M0	Stade Ib	T2, N0, M0
Stade IIb	T3, N0, M0	Stade Iia	T3, N0, M0
Stade IIIa	T4, N0, M0	Stade IIb	T1-2-3, N1, M0
Stade IIIb	Tout T, N1, M0	Stade III	T4, tout N, M0
Stade IV	Tout T, tout N, M1	Stade IV	Tout T, tout N, M1

Caractéristiques cliniques

Manifestations cliniques liées au syndrome tumoral

Le diagnostic des TNEP est souvent retardé car la plupart d'entre elles sont de petite taille, initialement asymptomatiques et d'évolution lente. En fonction de leur localisation, les TNEP primitives peuvent causer un ictère (17-50 %) ou une pancréatite aiguë, en plus de signes aspécifiques comme des douleurs abdominales (35-78 %), des troubles du transit, des nausées (45 %), une perte de poids (20-35 %) et/ou une masse palpable (7-40 %) [15].

Environ la moitié des TNEP sont diagnostiquées à un stade métastatique. Elles peuvent alors être à l'origine de symptômes liés aux localisations secondaires, en particulier hépatiques.

Manifestations cliniques liées aux sécrétions hormonales

Seulement 10 % à 20 % des TNEP sont fonctionnelles : elles sont à l'origine de symptômes liés à l'hyperproduction et l'hypersécrétion d'une hormone. Les syndromes fonctionnels les plus fréquents (tableau 4) sont ceux liés à l'hypersécrétion d'insuline (insuli-

nome), de gastrine (gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison), puis de glucagon (glucagonome) et de peptide vasointestinal (VIPome ou syndrome de Verner-Morrison), mais d'autres hormones peuvent être plus rarement impliquées (SST, ACTH, PTHrp) [16].

Explorations paracliniques

Marqueurs biochimiques

Le dosage plasmatique de la chromogranine A est le principal marqueur sanguin des TNEP. Sa mesure est simple et sa sensibilité est bonne, mais son interprétation est limitée par sa faible spécificité et les variations inter et intra-individuelles.

Les causes non tumorales d'élévation de la chromogranine A incluent principalement le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et la gastrite à *Helicobacter pylori*, mais également toute autre cause d'hypergastrinémie (gastrite atrophique fundique, maladie de Biermer) et l'insuffisance rénale. Ainsi, une chromogranine A élevée ne peut être interprétée qu'en cas de gastrinémie normale (hors syndrome de Zollinger-Ellison) [17]. Le taux de chromogranine A est

corrélé à l'importance du volume tumoral et est donc intéressant à visée pronostique [18] et peut-être à visée prédictive de l'efficacité de certains traitements comme l'évérolimus [19].

Le dosage des hormones responsables de syndromes fonctionnels (insuline, peptide vasointestinal, glucagon, SST,...) est inutile dans le bilan initial d'une TNEP non fonctionnelle, mais peut être utile dans les rares cas de survenue métachrone de symptômes évocateurs d'hypersécrétion hormonale [20].

Le dosage systématique des hormones pancréatiques spécifiques est inutile dans le bilan initial des tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles.

Enfin, des tests sanguins reposant sur la mesure par PCR de plusieurs biomarqueurs génétiques spécifiques des TNE ont été développés, comme le NETest® [21]. Celui-ci est standardisé, reproductible et permettrait un apport significatif diagnostique, pronostique et pour l'évaluation de l'efficacité des traitements. Ce type de tests serait plus robuste que les mesures mono-analytiques, mais son réel intérêt reste à évaluer. Il n'est pas recommandé actuellement et non disponible en France.

Tableau 4. Principaux syndromes hormonaux liés aux tumeurs neuroendocrines pancréatiques

Hormone	Signes cliniques	Signes biologiques
Insuline	Tremblements, sueurs, palpitations, céphalées, confusion, flou visuel, amnésie, aggravation à jeun	↓ Glycémie ↑ Insulinémie ↑ Pro-insulinémie ↑ Peptide C
Gastrine	Ulcères et œsophagite peptiques, hémorragie digestive haute, diarrhée	↑ Gastrinémie à jeun ↑ Débit acide basal Test à la sécrétine
Glucagon	Diabète, érythème nécrolytique migrateur, diarrhée, perte de poids, phlébite, troubles visuels	↑ Glucagononémie ↑ Glycémie Anémie
Peptide vasointestinal	Douleurs abdominales diarrhée aqueuse, perte de poids, déshydratation	↑ VIP ↓ Kaliémie Acidose métabolique

Tableau 5. Examens recommandés en 2017 par le Thésaurus national de cancérologie digestive dans le bilan initial des tumeurs neuroendocrines pancréatiques

TDM abdomino-pelvienne avec un temps artériel tardif (30 sec) puis portal (70-90 sec)
IRM hépatique (au mieux, abdomino-pelvienne) afin de faire un bilan exhaustif d'une éventuelle atteinte hépatique
TDM thoracique afin d'éliminer des lésions thoraciques secondaires (ou primitives associées en cas de NEM1)
Échoendoscopie digestive haute pour les tumeurs paraissant résécables
SRS pour toute TNE bien différenciée
TEP au ¹⁸ F-DG si SRS négative et taille tumorale > 1 cm, ainsi que pour toute TNE avec Ki67 > 10 %
TEP au ⁶⁸ Ga-DOTATOC si disponible et si SRS négative, ou avant chirurgie lourde pancréatique/hépatique à visée curative
Imagerie ciblée et adaptée sur les foyers de fixation en SRS et/ou en TEP,
IRM du rachis (ou IRM corps entier) : en cas de métastases hépatiques (d'autant qu'elles semblent résécables), afin d'identifier des métastases extra-hépatiques, notamment osseuses

Imagerie standard

Les méthodes d'imagerie standard en coupes (scanographie et IRM) sont des examens clés pour le diagnostic initial, le bilan d'extension, la recherche de complications et le suivi des TNEP (tableau 5).

Du fait de leur caractère typiquement hypervasculaire, les TNEP et leurs éventuelles lésions métastatiques se rehaussent après injection de produit de contraste iodé aux phases artérielles et se lavent au cours de la phase portale. Par conséquent, la scanographie doit comporter 3 temps (sans injection, artériel précoce et portal) avec des clichés centrés sur la

région pancréatique (figures 2 et 3) [1,2,22]. Elle permet la détection de la tumeur primitive et des métastases ganglionnaires et / ou hépatiques. Le type de comportement vasculaire des métastases hépatiques est spécifique de l'origine de la tumeur primitive, les métastases hépatiques des TNEP étant plus souvent hypodenses au temps non injecté, hyperdenses au temps artériel et isodenses au temps portal en comparaison aux métastases de TNE intestinales (figure 3) [23]. La scanographie permet de mesurer la progression tumorale sous traitement, l'un des facteurs pronostiques les plus importants en pratique clinique. Enfin, la scanographie de perfusion

pourrait permettre d'étudier et de quantifier l'angiogenèse tumorale, corrélée aux facteurs histo-pronostiques ; elle pourrait donc servir à évaluer l'efficacité précoce des traitements anti-tumoraux, notamment anti-angiogéniques [24].

L'IRM pancréatique a une bonne sensibilité pour la détection des TNEP, notamment celles mesurant plus de 2 cm (figure 2). Bien que l'ajout des séquences de diffusion ait permis d'améliorer sa sensibilité pour des lésions de plus petite taille, sa sensibilité reste inférieure à celle de l'échoendoscopie dont elle est complémentaire [25]. L'IRM est plus

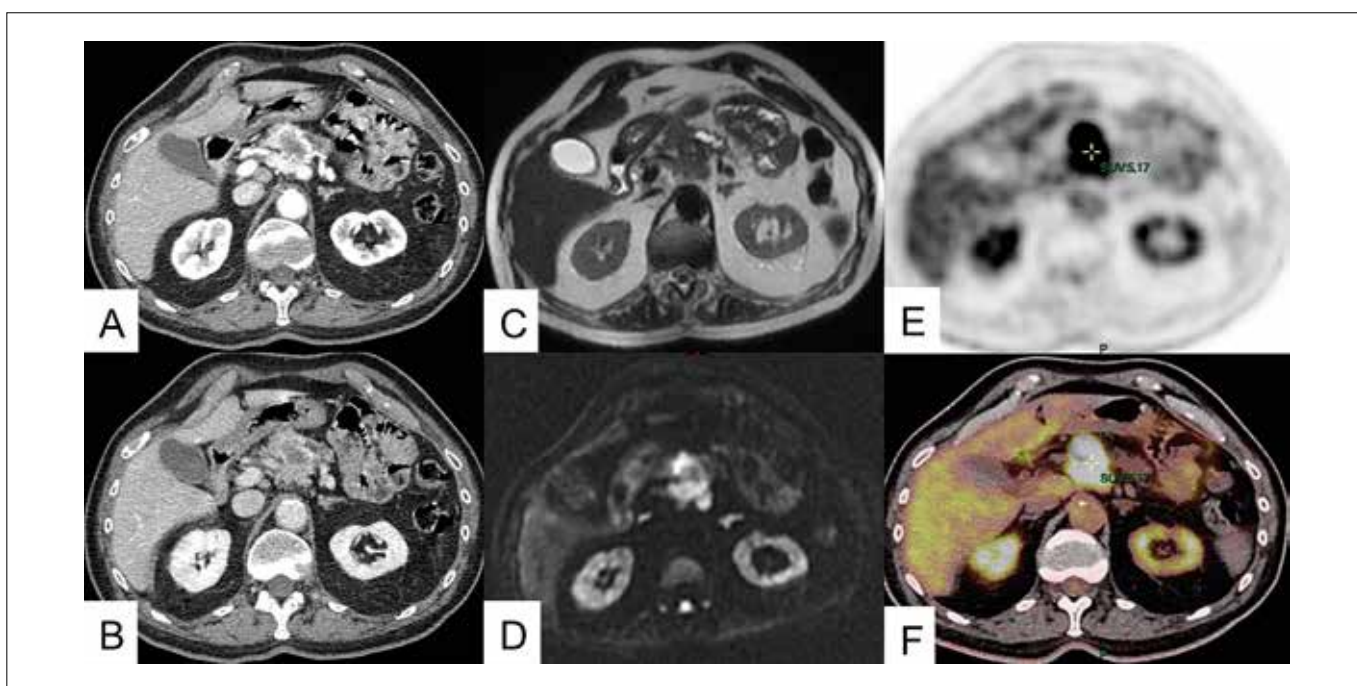


Figure 2

Tumeur neuroendocrine pancréatique bien différenciée de grade 2 (Ki67 18 %) associée à des métastases ganglionnaires, chez un patient de 68 ans. Aspect en tomodynamométrie avec injection de contraste aux temps artériel précoce (A) et portal (B), en IRM pondérée en T2 et en diffusion (D), et en tomographie par émission de positons au ¹⁸F-DG.



Figure 3

Tomodensitométrie hépatique sans injection de produit de contraste (A) et au temps artériel (B) et portal (C), permettant le bilan des MH. Celles-ci peuvent ne pas être visualisées en l'absence d'acquisition au temps artériel précoce (Dr M. Zappa, Hôpital Beaujon).

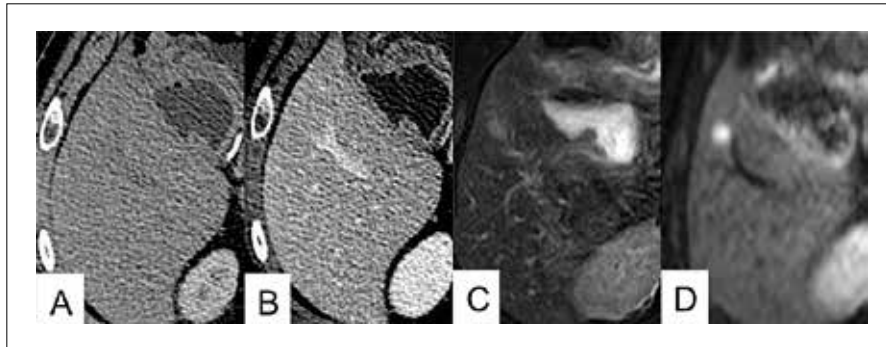


Figure 4

Tomodensitométrie hépatique aux temps artériel (A) et portal (B) et IRM hépatique pondérée en T2 (C) et en diffusion (D), réalisés dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEP. Mise en évidence sur l'IRM de diffusion d'une métastase non visible en tomodensitométrie (Dr M. Zappa, Hôpital Beaujon).

performante que la scanographie et la scintigraphie des récepteurs à la SST (SRS) pour la détection des lésions à distance, en particulier des métastases hépatiques. Dans une étude incluant 64 patients, ces trois techniques avaient permis de détecter respectivement 394, 325 et 204 MH [26]. En particulier, l'IRM comportant des séquences de diffusion est l'examen morphologique le plus sensible pour détecter les métastases hépatiques (**figure 4**). Dans une étude comportant 59 patients atteints de TNE digestives, l'IRM de diffusion avait une sensibilité de 71-72 %, contre 48 % à 56 % pour les séquences T2 et T1 + gadolinium [27].

L'IRM, et en particulier la séquence de diffusion, est la technique d'imagerie morphologique la plus sensible pour le bilan d'extension hépatique.

L'échoendoscopie digestive haute tient une place importante dans le bilan initial des TNEP localisées résécables (**tableau 5**). Elle a une excellente sensibilité de détection, notamment pour les tumeurs de moins de 2 cm, avec une sensibilité d'environ 85 % [2,25]. Elle permet de préciser les rapports de la TNEP

avec les structures avoisinantes (notamment canaux et vasculaires), cherche d'éventuelles adénopathies péri-pancréatiques et permet également de guider la réalisation transgastrique ou transduodénale de biopsies et/ou de cytoponctions à l'aiguille fine. Ces prélèvements

permettent le plus souvent d'obtenir le diagnostic de TNEP, mais également de mesurer l'indice de prolifération. Enfin, l'échoendoscopie avec injection de produit de contraste pourrait permettre d'identifier les TNEP malignes, qui auraient une prise de contraste hétérogène et retardée.

Imagerie isotopique des récepteurs de la somatostatine

La grande majorité des TNEP bien différenciées expriment à leur surface des récepteurs de la SST pouvant être visualisés par fixation d'un analogue de la SST radioactif. La SRS au ¹¹¹In-pentetreotide (Octréoscan®) possède une sensibilité et une spécificité de respectivement 90 % et 80 % pour le diagnostic des TNEP > 1 cm de diamètre. Néanmoins, sa sensibilité est faible pour les localisations tumorales de moins d'1 cm et sa résolution spatiale est médiocre. Elle peut être couplée à la scanographie, ce qui permet de localiser avec précision les foyers de fixation et de réduire les faux positifs (accumulation digestive / urinaire / vésiculaire, cancer du sein ou bronchique à petites cellules, foyers infectieux, pathologies thyroïdiennes, granulomatoses, rates accessoires). La SRS permet de réaliser une cartographie corps-entier des récepteurs de la SST et ainsi de mettre en évidence des fixations en rapport avec des métastases intra et extra-abdominales (**figure 5**). La SRS est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNEP bien différenciée (**tableau 5**) [1,2,22].

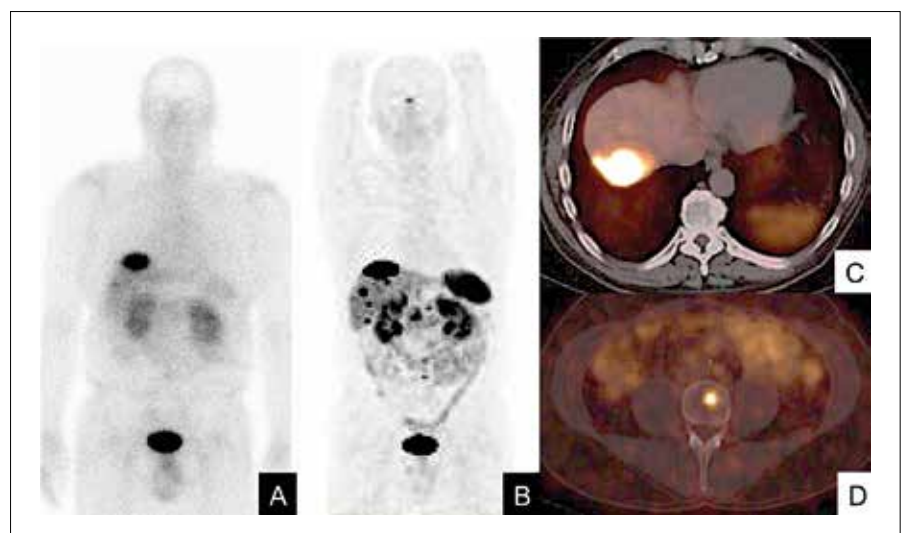


Figure 5

Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine au ¹¹¹In-pentetreotide (A) réalisée dans le cadre du bilan d'extension d'une TNEP, montrant une métastase du dôme hépatique. En comparaison, la TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC montre l'existence de multiples MH (B) en plus de celle du dôme (C), ainsi qu'une localisation rachidienne L4 (D).

De nouvelles techniques d'imagerie nucléaire des récepteurs de la SST ont été développées depuis le début des années 2000. Elles associent une tomographie par émission de positons (TEP) à de nouveaux radio-nucléides couplés à un analogue de la SST : ⁶⁸Gallium-DOTA-peptides (-TOC,-NOC,-TATE). La TEP au Gallium a une meilleure sensibilité (89-97 %) que la SRS grâce à une meilleure résolution spatiale liée à la TEP et à une meilleure affinité (multipliée par 10) de l'analogue pour les récepteurs de la SST, surtout SSTR2 (**figure 5**) [28]. La spécificité de ces nouvelles imageries est excellente dans la littérature (85-100 %) mais elle est probablement identique à celle de la SRS car toutes les lésions exprimant des récepteurs de la SST peuvent fixer et être faussement positives. De plus, en raison d'une excellente résolution, le pancréas normal peut fixer surtout au niveau du crochet, rendant difficile la localisation d'une éventuelle tumeur à ce niveau [28].

Aucune étude n'a réellement démontré la supériorité de l'une ou l'autre des TEP au Gallium (DOTATOC, DOTATE ou DOTANOC), même s'il existe quelques différences en termes d'affinité, d'élimination ou de distribution dans les tissus sains. Dans un avenir proche, elles remplaceront (probablement ?) la SRS pour le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des TNEP et avant radiothérapie vectorisée interne (RIV). En attendant une AMM et donc une accessibilité plus simple, la TEP au Gallium présente principalement un intérêt en cas de chirurgie lourde (hépatique en 2 temps, transplantation hépatique, DPC sur terrain à risque) afin de ne pas méconnaître des lésions extra-pancréatiques et/ou hépatiques dont la présence contre-indiquerait cette chirurgie, notamment des métastases osseuses (**tableau 5**).

Imagerie isotopique métabolique

La TEP au ¹⁸fluorodeoxyglucose (FDG) est spécifique du métabolisme tumoral. La place de la TEP au ¹⁸FDG dans le bilan des TNEP dépend essentiellement du degré de différenciation tumorale, les TNEP bien différenciées peu prolifératives captant peu le ¹⁸FDG. La rentabilité diagnostique est donc faible pour les TNEP de bas grade et est meilleure pour les tumeurs à indice de prolifé-

ration élevé n'exprimant pas ou peu les récepteurs de la SST (**figure 2**) [29]. La TEP au ¹⁸FDG est toutefois utile pour le bilan d'extension et le suivi des CNE peu différenciés et des TNEP bien différenciées ne fixant pas en SRS (**tableau 5**) [1,2]. La TEP au ¹⁸FDG n'est pas utilisée à titre pronostique dans les TNEP en routine. Toutefois, plusieurs études ont montré que la fixation du ¹⁸FDG était possible (indépendamment de la SRS) dans les TNEP de bas grade et qu'elle était associée à un pronostic péjoratif [29].

La TEP au ¹⁸fluoro-dihydroxyphénylalanine (FDOPA) mesure le métabolisme des transporteurs des acides aminés et l'activité des enzymes des décarboxylases, qui sont élevées dans les TNE et, en particulier, celles sécrétant de la sérotonine. Elle est donc particulièrement utile dans les TNE de l'intestin grêle et n'a pas été suffisamment étudiée dans les TNEP, dans lesquelles elle semble avoir une sensibilité insuffisante, pour pouvoir être réalisée en routine.

Facteurs pronostiques

Le principal facteur pronostique des TNEP est le stade tumoral et en particulier la présence de lésions à distance. Les TNEP sont découvertes à un stade localisé ou localement avancé dans environ 25 % chacun, et métastatique dans environ la moitié des cas [3,15]. Les données précises et récentes sur la survie des patients atteints de TNEP sont limitées et les données du registre américain (SEER) sont difficilement exploitables [3]. Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus était d'environ 50 % dans les principales études européennes [30] et jusqu'à 75 % dans une récente étude nationale espagnole [31]. Les fourchettes de taux de survie à 5 ans sont de 79-94 %, 62-89 % et 27-58 % chez les patients ayant respectivement une TNEP localisée, localement avancée et métastatique.

Les principaux facteurs pronostiques histologiques sont la différenciation tumorale et l'index de prolifération, permettant de déterminer le grade tumoral. Dans l'une des plus grandes séries récentes, le risque de mortalité chez les patients atteints de TNEP de G2 et G3 était multiplié

respectivement par 4,8 et 28,7 en comparaison aux TNEP G1 [32]. À stade tumoral égal, notamment dans les formes métastatiques, le volume tumoral global et la pente évolutive sont des facteurs pronostiques importants [2,3,22,33]. De façon concordante, des taux élevés de marqueurs tumoraux (chromogranine A, hormones spécifiques) sont associés à un pronostic péjoratif. Enfin, le sexe féminin, l'âge jeune et l'absence de symptômes lors du diagnostic initial, la résection de la tumeur primitive, une forte fixation en SRS et l'absence de fixation au TEP au ¹⁸FDG sont des facteurs de bon pronostic [22,33].

Le premier site de dissémination par ordre de fréquence est le foie, mais la présence de métastases extra-hépatiques, et en particulier péritonéales et / ou osseuses, est associée à un pronostic péjoratif [34].

Traitement des symptômes liés aux sécrétions hormonales

Parmi les étapes indispensables à la prise en charge thérapeutique des TNEP (**tableau 6**), le traitement des symptômes d'hypersécrétion hormonale est le plus urgent car ces symptômes peuvent être à l'origine de complications souvent graves et parfois mortelles. Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison fait appel aux inhibiteurs de la pompe à protons qui doivent être débutés en urgence dès le diagnostic suspecté après avoir réalisé les prélèvements de la gastrine et de la chromogranine A. À noter qu'il n'y a pas de posologie recommandée autre que celle permettant de contrôler les symptômes sans dose maximale à ne pas dépasser. Les agents hyperglycémisants (diazoxide, voire évérolimus) sont généralement efficaces pour contrôler une sécrétion d'insuline. Dans le cas contraire, on peut faire appel aux analogues de la somatostatine (aSST), qui représentent également le traitement de première intention des glucagonomes et des VIPomes [16]. Il ne faut pas oublier de chercher et prendre en charge d'éventuelles complications (troubles hydro-électrolytiques, diabète, dénutrition, thrombo-phlébite).

Tableau 6. Étapes indispensables avant la prise en charge thérapeutique de toute tumeur neuroendocrine pancréatique

Relecture histologique dans le cadre du réseau TENpath (différenciation, grade...)
Éliminer un syndrome de prédisposition génétique (NEM1 et VHL)
Rechercher et contrôler un éventuel syndrome d'hypersécrétion hormonale
Évaluer les comorbidités et en particulier avant chirurgie pancréatique/hépatique
Avoir une notion de l'évolutivité de la tumeur sur 3 à 6 mois
Réaliser un bilan d'extension exhaustif selon les caractéristiques de chaque TNE
Discuter de chaque cas en réunion multidisciplinaire dédiée aux TNE (RENATEN)

Les syndromes hormonaux disparaissent après résection chirurgicale des TNEP localisées. En cas d'inefficacité des traitements anti sécrétoires usuels dans les TNEP métastatiques, il est licite de discuter d'une (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique.

Traitement chirurgical de la tumeur primitive dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées

L'exérèse à visée « curative » a pour objectif de retirer toute la masse tumorale et par conséquent de guérir le malade ou au minimum de prolonger sa survie.

Types de procédures chirurgicales pour tumeurs neuroendocrines pancréatiques

La duodéno pancréatectomie céphalique est réservée aux tumeurs céphaliques, généralement malignes ou à potentiel malin, ou bénignes mais situées en profondeur à proximité du canal pancréatique principal. La pancréatectomie gauche est proposée pour les TNEP caudales. Parmi les chirurgies pancréatiques limitées, l'énucléation peut être proposée pour

les TNEP < 2 cm, présumées bénignes, notamment si elles sont fonctionnelles et situées à distance du canal pancréatique principal.

Un curage ganglionnaire peut y être associé, notamment pour les gastrinomes. Enfin, la pancréatectomie médiane est réservée aux TNEP localisées à l'isthme, non accessibles à une énucléation en raison de leur taille (> 2-3 cm) et / ou de leur proximité avec le canal pancréatique principal. Ces chirurgies d'épargne pancréatique ont une morbidité (insuffisances pancréatiques exocrine et endocrine) et une mortalité théoriquement plus faibles que la pancréatectomie gauche et la DPC, mais exposent le patient à un risque très élevé de fistule pancréatique postopératoire.

Le type de résection pancréatique doit tenir compte du fait que la présence d'une anastomose bilio-digestive, notamment après DPC, contre-indique la pratique future d'une (chimio)-embolisation intra-artérielle et l'utilisation de radiofréquence ou micro-ondes hépatiques, du fait de la colonisation microbienne de la bile par l'anastomose bilio-digestive et de la réduction de la vascularisation artérielle des voies biliaires [35].

Enfin, la technique coelioscopique s'est beaucoup développée ces dernières années pour la chirurgie des TNEP. De nombreuses études et plusieurs méta-analyses ont démontré qu'en

comparaison à la chirurgie ouverte, la chirurgie coelioscopique était mieux tolérée (moins de pertes sanguines, hospitalisations moins longues, morbidité réduite) et au moins aussi efficace (avec une tendance à réduire la survie sans récurrence) [2,36].

Morbidité de la chirurgie pancréatique

La chirurgie pancréatique reste responsable de taux significatifs de mortalité (5 % à 90 jours) et de morbidité post-opératoires, bien qu'elles tendent à diminuer notamment dans les centres à haut volume (**tableau 7**) [37]. La fistule pancréatique est la complication la plus fréquente, son incidence est plus élevée après chirurgie mini-invasive, les autres facteurs de risque étant l'âge > 75 ans, le sexe masculin, un index de masse corporelle > 25 kg/m², un pancréas mou, une durée opératoire longue.

Incidentalomes sporadiques de taille < 2 cm

Les incidentalomes sont découverts fortuitement et n'entraînent pas de symptôme lié à un syndrome fonctionnel ni à la masse tumorale. Leur incidence a augmenté grâce aux nouvelles techniques d'imagerie. Les objectifs de la chirurgie des TNEP primitives sont le soulagement des symptômes et le contrôle de l'évolutivité tumorale, voire la guérison. D'un autre côté, la morbidité de la chirurgie

Tableau 7. Principales complications postopératoires à 30 jours selon le type de chirurgie pancréatique pour tumeur neuroendocrine (adapté d'après la réf. [37])

Type de chirurgie pancréatique	Fistule pancréatique	Gastroparésie	Hémorragie	Mortalité hospitalière
Duodéno-pancréatectomie céphalique	14 %	18 %	6 %	6 %
Pancréatectomie gauche	14 %	5 %	4 %	4 %
Pancréatectomie médiane	58 %	16 %	4 %	4 %
Énucléation	45 %	5 %	4 %	3 %

pancréatique est souvent importante, alors que ces incidentalomes sont asymptomatiques et d'agressivité incertaine.

Par conséquent, il est licite de discuter d'une surveillance exclusive des TNEP sporadiques, asymptomatiques, de découverte fortuite et de diagnostic certain [1,2,38]. Parmi les critères à remplir, les TNEP doivent être bien différenciés et G1 ou G2 faibles, prouvées par une biopsie réalisée sous échocytoscopie, SRS positives et prise de contraste caractéristique au scanner et / ou à l'IRM. Le bilan d'extension doit être négatif, en particulier au niveau ganglionnaire et hépatique. La taille de 2 cm a été proposée comme *cut-off*. En dessous de ce seuil, le risque d'envahissement ganglionnaire est néanmoins de 10 %.

La décision finale d'opérer ou de surveiller doit être prise en RCP RENATEN et discutée avec le patient. Le suivi est alors réalisé par échocytoscopie, par IRM si la TNEP est parfaitement visible avec cet examen, ou à défaut par TDM, à 6 mois puis tous les ans. Une résection chirurgicale doit être discutée en cas d'augmentation de taille.

Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées métastatiques

Lorsque les métastases hépatiques sont résécables, leur résection chirurgicale est le traitement de référence, éventuellement remplacée ou associée à des gestes de destruction locale.

En cas de localisations métastatiques non résécables, de nombreux traitements peuvent être utilisés, avec une efficacité clinique prouvée pour la plupart d'entre eux mais peu ou pas de données comparatives. Un traitement anti-tumoral est indiqué si les métastases sont évolutives, si l'envahissement hépatique est > 50 % et / ou s'il existe des métastases extra-hépatiques associées notamment osseuses ou péritonéales, en présence d'un syndrome fonctionnel ou de symptômes liés aux tumeurs [1,34]. Les facteurs influençant le choix du type de traitement incluent l'importance du volume tumoral,

l'agressivité tumorale évaluée par la pente évolutive, la différenciation et le grade tumoral, l'espoir de résécabilité secondaire et l'état général du patient, ainsi que les effets secondaires et le risque de séquelles iatrogènes car la survie peut être prolongée chez ces patients. La **figure 6** illustre la position de chaque modalité thérapeutique selon les recommandations 2016 de l'ENETS.

Résection de la tumeur neuroendocrine pancréatique primitive dans les formes métastatiques

Cette indication est exceptionnelle pour les TNEP, par comparaison aux TNE de l'intestin grêle. Aucune étude à bon niveau de preuve ne permet de définir la place qu'il faut donner à cette option, bien que des études rétrospectives suggèrent un potentiel bénéfique en termes de survie [39]. Les TNEP entraînent des complications locales dans moins de 20 % des cas (hémorragie par envahissement duodénal, ictère, envahissement veineux avec hypertension portale segmentaire). La résection de la tumeur primitive permet de « limiter » la maladie tumorale au

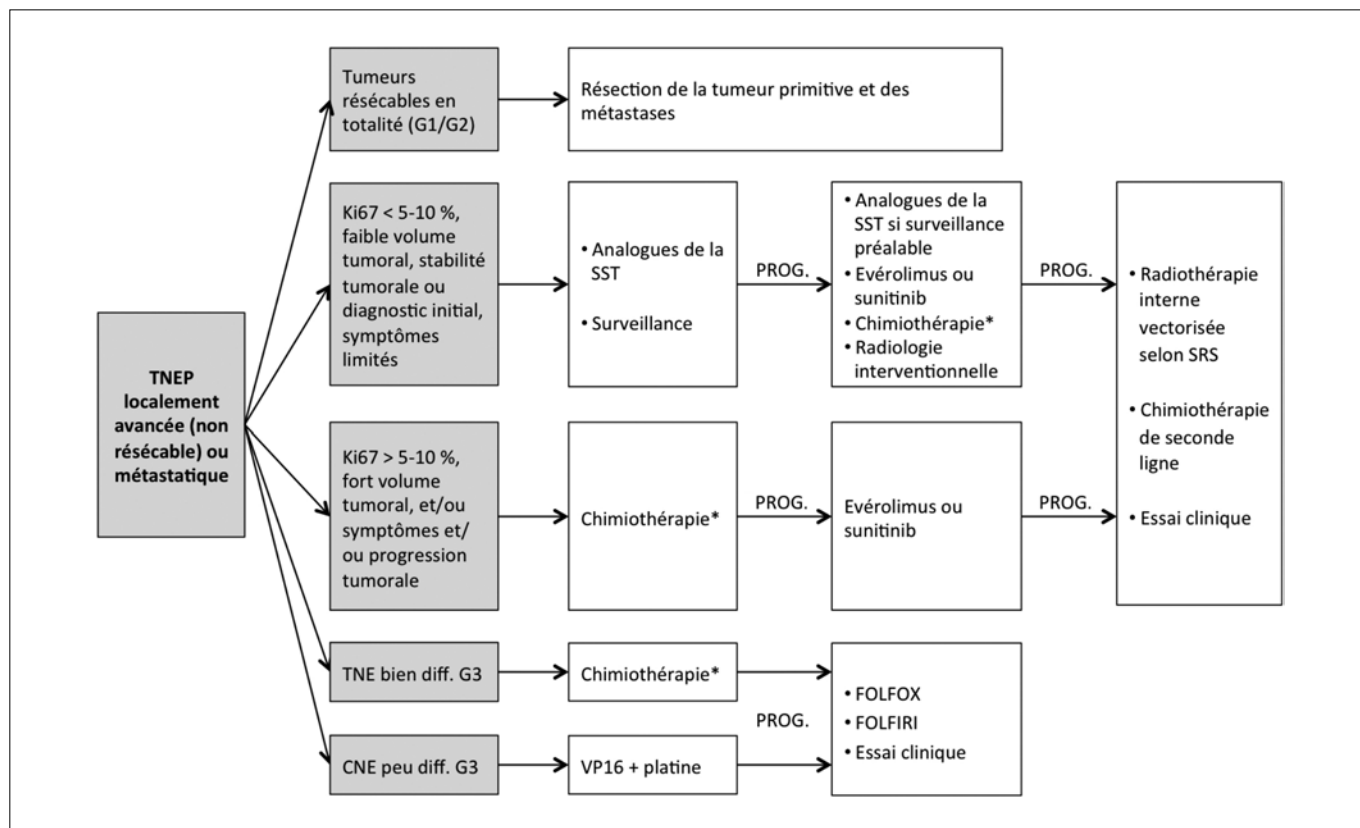


Figure 6. Algorithme de prise en charge thérapeutique des TNEP localement avancées ou métastatiques selon l'ENETS (Adapté d'après la réf. [34])

*les chimiothérapies recommandées en première ligne sont les associations streptozotocine-doxorubicine, streptozotocine-5fluorouracile et temozolomide-capécitabine.

foie et ainsi laisser la porte ouverte à une stratégie plus agressive pour cet organe (chimio embolisation et dans des cas très sélectionnés transplantation hépatique).

Traitement chirurgical des métastases hépatiques

Il doit être discuté en l'absence d'envahissement massif, d'emblée ou après un autre traitement cyto-réducteur, d'où l'importance de réévaluer la possibilité d'une résection chirurgicale en cas de réponse significative aux autres traitements anti-tumoraux. Néanmoins, aucune étude randomisée n'a, à ce jour, comparé la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques par rapport aux autres techniques telles que la radiofréquence et / ou la chimio-embolisation intra-artérielle.

La chirurgie est un traitement à visée curative lorsque les métastases hépatiques semblent résécables en totalité. Elle doit être envisagée si le volume hépatique restant est > 30 %, chez les patients ayant une maladie d'évolution lente et peu proliférative (Ki67 < 10-15 %), ayant une TNEP primitive réséquée ou résécable et en l'absence de métastases extra-hépatiques [1,34]. Si ces conditions sont remplies, le traitement chirurgical permet d'obtenir des taux de survie à 5 ans pouvant atteindre 60-80 %, bien que la plupart des patients récidivent. En effet, malgré le caractère exhaustif du bilan préopératoire, l'analyse anatomopathologique révèle jusqu'à 54 % de micro-métastases non vues sur les examens pré-opératoires, avant la généralisation de l'utilisation des séquences de diffusion en IRM [27,40].

L'exérèse des lésions hépatiques peut être faite en un ou deux temps selon le nombre de MH et leur localisation et aussi de la qualité et la quantité du parenchyme hépatique restant. Cette chirurgie peut se faire par des hépatectomies réglées, avec ou sans embolisation préalable de la veine porte pour induire une hypertrophie du foie restant, ou par des hépatectomies atypiques.

La chirurgie hépatique peut également être réalisée à visée cyto-réductive ou de « debulking », lorsque > 90 % de la masse tumorale est réséquée ou détruite. Elle peut être discutée en cas de syndrome hormonal réfractaire aux autres traitements systémiques et / ou locaux, dans le but d'améliorer la qualité de vie.

Transplantation hépatique

La transplantation hépatique peut constituer une option thérapeutique, exceptionnelle mais validée, chez les patients atteints de TNEP, en raison de leur faible agressivité et de leur évolution habituellement lente. Bien que les données soient limitées, la transplantation permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans d'environ 50 %, voire 60-80 % avec des critères de sélection plus stricts [41]. Les critères de sélection pour la transplantation hépatique ne sont pas clairement établis mais incluent probablement l'âge < 60 ans, une progression lente sur 2-3 ans après avoir reçu ≥ 2 lignes de traitement, une bonne différenciation tumorale et un Ki67 < 10 %, un envahissement hépatique < 50 % et l'absence de métastases extra-hépatiques (notamment en IRM corps entier et/ou en TEP au ⁶⁸Ga) [1,41]. Il semblerait néanmoins que le pronostic soit moins bon pour les TNEP que pour les tumeurs endocrines d'origine intestinale.

Analogues de la somatostatine à visée anti-tumorale

L'efficacité anti-tumorale des analogues de la SST dans les TNEP a été démontrée dans l'étude de phase III CLARINET. Dans cette étude, le lanréotide LP 120 mg prolongeait significativement la survie sans progression, en comparaison au placebo, chez les patients atteints d'une TNE entéro-pancréatique avancée de grade 1 ou 2 à Ki67 < 10 %, non progressives et d'envahissement hépatique < 50 % [42].

Les analogues de la SST à visée anti-tumorale (lanréotide LP 120 mg ou octréotide LP 30 mg tous les 28 jours) constituent ainsi une alternative à la surveillance chez les patients ayant une TNEP bien différenciée à Ki67 < 10 %, avec un faible volume tumoral (envahissement hépatique < 50 %), non progressives et non symptomatiques [1,22,43].

Chimiothérapie systémique

La chimiothérapie reste en 2017 le traitement de référence des TNEP bien différenciées métastatiques et progressives, si l'objectif thérapeutique principal est la réduction de la masse tumorale, notamment si une résection chirurgicale paraît secondairement envisageable.

Le traitement de référence est l'association de la streptozotocine avec la

doxorubicine ou le 5-fluorouracile, mais d'autres poly-chimiothérapies peuvent être utilisées en première ligne, car moins contraignantes et / ou moins toxiques, comme l'association du 5-fluorouracile (ou sa prodrogue orale : la capécitabine) à la dacarbazine (ou sa prodrogue orale : le témozolomide) ou à l'oxaliplatine (FOLFOX) [1]. Une forte expression tumorale de la méthylguanine DNA méthyltransférase (MGMT) semble corrélée à une moins bonne sensibilité au témozolomide et probablement à la dacarbazine et pourrait être utilisée comme biomarqueur utile à la décision thérapeutique. Ces schémas permettent en général d'obtenir des taux de réponse objective compris entre 40 % et 60 % et une médiane de survie globale supérieure à 2 ans [22,34].

Thérapies ciblées

La néo-angiogenèse tumorale est l'un des piliers des mécanismes de la cancérogénèse et de la progression tumorale des TNEP, ce qui rationalise l'utilisation de thérapies ciblées anti-angiogéniques. Le sunitinib est un inhibiteur des tyrosine kinases d'un grand nombre de récepteurs impliqués dans la néo-angiogenèse dont VEGFR, PDGFR, et c-Kit. Une étude de phase III a démontré que le sunitinib prolongeait significativement la survie sans progression chez des malades atteints de TNEP métastatiques et progressives, en comparaison au placebo (11,1 mois *versus* 5,5 mois ; HR 0,42 ; p < 0,001) [44].

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal ciblant VEGF. Bien qu'il n'existe pas actuellement de données solides démontrant son efficacité dans les TNEP, l'étude de phase II française BETTER a rapporté un taux de contrôle de la maladie de 90 % et un taux de survie à 2 ans de 88 % chez 34 patients ayant une TNEP métastatique traités par l'association du bévacizumab au 5-fluorouracile et à la streptozotocine [45].

La voie de signalisation Akt/mTOR est également essentielle pour la survie, la prolifération, le métabolisme et la dissémination des TNEP. L'étude de phase III RADIANT-3 a démontré une survie sans progression prolongée avec l'évérolimus en comparaison au placebo chez des malades atteints de TNEP métastatiques (11 mois vs 4,6 mois ; HR 0,35 ; p < 0,001) [46].

L'évérolimus et le sunitinib représentent donc des traitements validés

pour le traitement de première ou seconde ligne des TNEP bien différenciées métastatiques et progressives [1,22,34]. Du fait de leur faible taux de réponses objectives, mais de la survie sans progression prolongée, les thérapies ciblées sont généralement utilisées en seconde ligne après échec de la chimiothérapie, d'autant plus que l'objectif est une réduction du volume tumoral, à l'exception des insulinomes dans lesquels l'évérolimus peut être utilisé en première intention du fait de son effet hyperglycémiant [1,34].

Traitements de radiologie interventionnelle

La (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique est une modalité de traitement sélectif des métastases hépatiques consistant en l'embolisation radio-interventionnelle de l'artère hépatique éventuellement précédée de l'injection intra-artérielle de chimiothérapie [47]. Les études ayant évalué son intérêt sont hétérogènes et presque exclusivement rétrospectives, mais ont rapporté une réponse tumorale dans 35-74 % des cas, avec un taux de survie à 5 ans compris entre 40 % et 83 % et une réponse symptomatique comprise entre 60 % et 100 % [47]. L'intérêt de l'ajout d'une chimiothérapie intra-artérielle n'a jamais été démontré dans les TNEP mais présente un rationnel dans la mesure où celles-ci sont relativement chimio-sensibles, contrairement aux TNE provenant de l'intestin grêle. La chimiothérapie est le plus souvent la streptozotocine, associée dans une étude à un bénéfice de survie sans progression [48] et nécessite alors une anesthésie générale car l'injection intra-artérielle est généralement douloureuse.

La (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique présente une place plus limitée dans les TNEP que dans les TNE intestinales, du fait d'un plus grand nombre de contre-indications (thrombose portale, anastomose bilio-digestive...), d'une efficacité plus modérée et surtout du fait d'une plus grande efficacité des alternatives thérapeutiques et en particulier la chimiothérapie. Elle doit être réservée aux malades ayant une maladie limitée au foie avec un envahissement hépatique < 75 %, mais peut être proposée en seconde intention aux patients ayant des métastases extra-hépatiques associées pas / peu évolutives, asymptomatiques et de faible volume [1,22,34,47].

La radio-embolisation hépatique consiste en l'injection intra-artérielle hépatique sélective de particules d'embolisation microscopiques chargées avec un isotope radioactif, le ⁹⁰Yttrium. Elle suit le même rationnel de l'embolisation intra-artérielle hépatique et permet également la délivrance de fortes doses d'irradiation (> 100-120 Gy) aux tumeurs cibles tout en limitant l'irradiation du foie sain [47]. Elle nécessite au préalable une angiographie hépatique permettant d'emboliser d'éventuelles artères à destination extra-hépatique, puis une scintigraphie aux macro-agrégats d'albumine marqués au ^{99m}Tc afin de calculer la dose délivrée aux tumeurs, au foie sain et la fraction de shunt pulmonaire. La radio-embolisation permet d'obtenir une réponse objective tumorale dans 40 % à 65 % des cas [49]. L'efficacité est généralement moins bonne en cas de métastases > 5 cm, bilobaires et / ou avec un envahissement hépatique > 50 %. La tolérance de la radio-embolisation est généralement meilleure que celle de la (chimio)-embolisation. Aucune étude prospective n'a comparé ces différentes techniques qui semblent avoir une efficacité similaire. Néanmoins, la radio-embolisation est plus coûteuse. Elle pourrait avoir une place dans le traitement de seconde intention des petites métastases hépatiques progressives ayant une distribution miliaire ou bilobaire et / ou chez des patients ayant une insuffisance hépatique.

Des techniques de destruction locale, per-opératoire ou per-cutanée peuvent être également utilisées, éventuellement en complément voire en remplacement de la résection chirurgicale des métastases hépatiques [34,47]. Ces techniques sont dominées par la radiofréquence, mais incluent également la destruction par micro-ondes et la cryothérapie. Les indications sont similaires à celles de la résection chirurgicale. Ces traitements permettent d'obtenir des taux de survie à 5 ans d'environ 55 %, avec un taux de récurrence locale et à distance d'environ 20 % et 60 %, respectivement.

Radiothérapie interne vectorisée

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) cible les TNEP exprimant des récepteurs de la SST. Elle consiste en l'administration intraveineuse d'un analogue de la SST marqué au

¹⁷⁷Lu ou au ⁹⁰Y. La seule étude de phase III randomisée disponible à ce jour, NETTER, a démontré que la RIV au ¹⁷⁷Lu permettait d'obtenir une survie sans progression allongée en comparaison à l'octréotide double dose, chez des patients atteints d'une TNE métastatique et progressive d'origine intestinale (médiane non atteinte à 30 mois vs 8,4 mois ; HR 0,21 ; p < 0,0001) [50]. Il existait une différence de taux de survie globale à 2 ans (73 % vs 58 %, respectivement ; p < 0,019), ce qui, si confirmé dans la publication finale, ferait de la RIV le premier traitement à démontrer clairement un avantage en survie globale dans les TNE métastatiques.

L'efficacité de la RIV dans les TNEP avancées n'a été explorée que dans des études non randomisées dans lesquelles les taux de stabilisation et de réponses objectives étaient respectivement de 50-70 % et de 20-40 %, respectivement. Ainsi, en attendant une démonstration d'efficacité chez les malades atteints de TNEP bien différenciées avancées, la RIV au ¹⁷⁷Lu est disponible en ATU nominative dans cette population, et paraît particulièrement intéressante en cas d'envahissement hépatique < 50 % et / ou de métastases extra-hépatiques, avec fixation intense en SRS ou en TEP au ⁶⁸Ga, ayant progressé après au moins deux lignes de traitement dont les analogues de la SST. Chez les patients multi-traités au préalable et notamment par agent alkylant, la balance bénéfice-risque doit être bien évaluée en raison du risque de myélodysplasie secondaire.

Prise en charge thérapeutique des carcinomes neuroendocrines métastatiques

Le bilan d'extension des CNE peu différenciés doit comprendre un scanner cérébral et une TEP au ¹⁸FDG. Les CNE peu différenciés sont rarement diagnostiqués à un stade localisé. Dans ce cas, le traitement repose sur une exérèse chirurgicale complétée par une chimiothérapie adjuvante par étoposide + cisplatine ou carboplatine afin de retarder le plus possible la récurrence néanmoins presque inévitable [1,22].

La résection chirurgicale de la tumeur primitive ou des métastases n'est jamais recommandée en cas de CNE peu différencié métastatique et dans ce cas le traitement repose sur une chimiothérapie de type étoposide + sel de platine (cisplatine ou carboplatine) dont l'initiation est urgente une fois le diagnostic posé [1]. Ce traitement permet d'obtenir un taux de réponse significatif (40-60 %), bien qu'en général de courte durée (8-9 mois) [33].

En cas d'efficacité initiale, une interruption de traitement est envisageable, avec une reprise du traitement en cas de progression (sauf si celle-ci intervient dans les 3 premiers mois de pause). Le traitement de seconde ligne n'est pas consensuel, mais peut reposer sur une chimiothérapie associant le 5-fluorouracile et l'irinotécan [1].

Spécificités liées à la néoplasie endocrine de type 1

Les TNEP surviennent chez 50 à 80 % des patients atteints de NEM1 et représentent la première cause de mortalité liée à la NEM1. Les TNEP sont généralement multiples et de petite taille, classiquement fonctionnelles (gastrinomes dans 55-70 %, insulinomes dans 10-20 %) et parfois multi-sécrétantes, et associées à des TNEP non sécrétantes qui sont devenues les plus fréquentes [51]. La recherche d'une NEM1 devant une TNEP doit être systématique, et d'autant plus que le sujet est jeune (< 40-50 ans), qu'il existe des TNEP multiples, un syndrome de Zollinger-Ellison, une (des) autre(s) atteinte(s) évocatrice(s) de NEM1 et / ou des antécédents familiaux. En l'absence de lésion pancréatique initiale, il est recommandé de réaliser une imagerie abdominale annuelle (IRM si possible, sinon échocardiographie, voire scanographie) [51].

Chez les patients atteints de TNEP fonctionnelle, l'objectif est le soulagement des symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale par des traitements médicaux (inhibiteurs de la pompe à protons, analogues de la somatostatine, diazoxide) et une prise en charge chirurgicale lorsque cela est possible. En cas de tumeurs multiples, il est très

difficile de localiser en préopératoire les lésions responsables des sécrétions hormonales, ce qui rend difficile la chirurgie conservatrice. Le traitement des gastrinomes non métastatiques > 2 cm repose sur la chirurgie, qui est délicate et doit être réalisée en centre expert. Elle consiste en une tumorectomie si possible conservatrice, associée à une duodénectomie et un curage ganglionnaire, voire en une DPC en l'absence d'alternative [51].

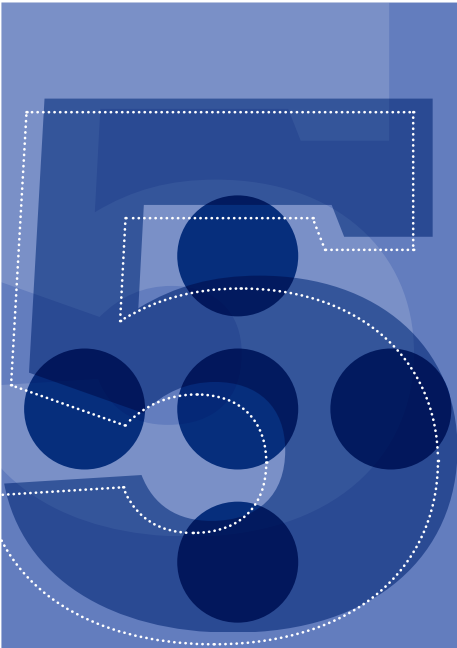
La plupart des petites TNE ≤ 2 cm stables peut être simplement surveillée car elles sont associées à un faible risque métastatique (< 10 % à 10 ans). À l'inverse, une résection chirurgicale peut être proposée pour les TNE > 2 cm ou augmentant significativement de taille sur un intervalle court (6 mois). Le traitement des TNEP métastatiques n'est pas différent des formes sporadiques.

Références

1. Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, Dromain C, Lepage C, Lombard-Bohas C, *et al.* "Tumeurs Neuroendocrines". Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 2016. Available on www.tncd.org. (consulted on August 22, 2017). nd.
2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, *et al.* ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-71. doi:10.1159/000443171.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, *et al.* One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.
4. Walter T, Scoazec J-Y, Lepage C. Epidemiology of digestive neuroendocrine tumors with focus on French data. *Hépatogastro* 2013;20:160-6. doi:10.1684/hpg.2013.0852.
5. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589-97. doi:10.1002/cncr.29099.
6. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2016;27:68-81. doi:10.1093/annonc/mdv505.
7. Scoazec J-Y, Couvelard A, pour Le Réseau Tenpath. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014? *Ann Pathol* 2014;34:40-50. doi:10.1016/j.annpat.2014.01.003.
8. Heetfeld M, Chougnet CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, *et al.* Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:657-64. doi:10.1530/ERC-15-0119.
9. Couvelard A, Deschamps L, Ravaud P, Baron G, Sauvanet A, Hentic O, *et al.* Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2009;22:273-81. doi:10.1038/modpathol.2008177.
10. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, *et al.* TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401. doi:10.1007/s00428-006-0250-1.
11. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. 2009. Chichester, West Sussex, UK ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.
12. Ellison TA, Wolfgang CL, Shi C, Cameron JL, Murakami P, Mun LJ, *et al.* A single institution's 26-year experience with nonfunctional pancreatic neuroendocrine Tumors: A validation of current staging systems and a new prognostic nomogram. *Ann Surg* 2014;259:204-12.
13. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, *et al.* DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011;331:1199-203. doi:10.1126/science.1200609.
14. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, O'Reilly E, Dhall D, Jih L, *et al.* Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2015. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0548.
15. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34. doi:10.1159/000335587.
16. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119. doi:10.1159/000335591.

17. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40:111-34. doi:10.1016/j.jeccl.2010.12.001.
18. Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187-96. doi:10.1530/ERC-12-0340.
19. Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St Peter J, et al. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3741-9. doi:10.1210/jc.2011-0666.
20. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, et al. Metachronous Hormonal Syndromes in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Series Study. *Ann Intern Med* 2015;162:682. doi:10.7326/M14-2132.
21. Modlin IM, Bodei L, Kidd M. Neuroendocrine tumor biomarkers: From monoanalytes to transcripts and algorithms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:59-77. doi:10.1016/j.beem.2016.01.002.
22. de Mestier L, Deguelte-Lardière S, Brixi H, Kianmanesh R, Cadiot G. [Digestive neuroendocrine tumors]. *Rev Med Interne* 2016;37:551-60. doi:10.1016/j.revmed.2016.01.012.
23. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruzsniowski P, et al. Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *Eur J Radiol* 2017;89:156-62. doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.007.
24. de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, Scoazec J-Y, Lassau N, Lebtahi R, et al. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R105-20. doi:10.1530/ERC-13-0365.
25. Barbe C, Murat A, Dupas B, Ruzsniowski P, Tabarin A, Vullierme M-P, et al. Magnetic resonance imaging versus endoscopic ultrasonography for the detection of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Dig Liver Dis* 2012;44:228-34. doi:10.1016/j.dld.2011.09.014.
26. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23:70-8. doi:10.1200/JCO.2005.01.013.
27. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Paradis V, Sauvanet A, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. *Radiology* 2013;268:390-9. doi:10.1148/radiol.13121628.
28. Deroose CM, Hindí E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taieb D, et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2016;57:1949-56. doi:10.2967/jnumed.116.179234.
29. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009;50:858-64. doi:10.2967/jnumed.108.057505.
30. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:691-703. doi:10.1016/j.bpg.2013.01.006.
31. Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain-Gomez A, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology* 2013;98:156-68. doi:10.1159/000355152.
32. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM Staging of Neoplasms of the Endocrine Pancreas: Results From a Large International Cohort Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012;104:764-77. doi:10.1093/jnci/djs208.
33. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Dokmak S, Hammel P, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer* 2011;18:51-9. doi:10.1677/ERC-09-0319.
34. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016;103:172-85. doi:10.1159/000443167.
35. Woo S, Chung JW, Hur S, Joo S-M, Kim H-C, Jae HJ, et al. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors. *Am J Roentgenol* 2013;200:1370-7. doi:10.2214/AJR.12.9630.
36. Tamburrino D, Partelli S, Renzi C, Crippa S, Muffatti F, Perali C, et al. Systematic review and meta-analysis on laparoscopic pancreatic resections for neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:65-73. doi:10.1080/17474124.2017.1253473.
37. Jilesen APJ, van Eijck CHJ, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J Surg* 2016;40:729-48. doi:10.1007/s00268-015-3328-6.
38. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4784-9. doi:10.1210/jc.2013-2604.
39. Bertani E, Fazio N, Botteri E, Chiappa A, Falconi M, Grana C, et al. Resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor in patients with unresectable liver metastases: possible indications for a multimodal approach. *Surgery* 2014;155:607-14. doi:10.1016/j.surg.2013.12.024.
40. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F, et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think... *Ann Surg* 2010;251:307-10. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bdf8cf.
41. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe: results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257:807-15. doi:10.1097/SLA.0b013e31828ee17c.
42. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33. doi:10.1056/NEJMoa1316158.
43. de Mestier L, Hentic O, Brixi H, Ruzsniowski P, Cadiot G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Hépatogastro Oncol Dig* 2014;21:835-44. doi:10.1684/hpg.2014.1090.
44. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13. doi:10.1056/NEJMoa1003825.
45. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, et al. 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 Oxf Engl* 1990 2014;50:3098-106. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.002.

46. 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;364:514-23. doi:10.1056/NEJMoa1009290.
47. Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme M-P, Ruzniewski P, Vilgrain V. Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 2012;7:107-16. doi:10.1007/s11523-012-0219-8.
48. Marrache F, Vullierme MP, Roy C, El Assoued Y, Couvelard A, O'Toole D, *et al.* Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br J Cancer* 2007;96:49-55. doi:10.1038/sj.bjc.6603526.
49. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJA, Techasith T, Banerjee A, Sze DY, *et al.* The Efficacy of Hepatic 90Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2014;55:1404-10. doi:10.2967/jnumed.113.135855.
50. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, *et al.* Phase 3 Trial of (177) Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-35. doi:10.1056/NEJMoa1607427.
51. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990-3011. doi:10.1210/jc.2012-1230.



LES CINQ POINTS FORTS

Le bilan d'extension des TNE pancréatiques comporte le dosage de la chromogranine A, les éventuels dosages hormonaux spécifiques, une scanographie et / ou une IRM abdominale et une imagerie nucléaire des récepteurs de la somatostatine.

Les principaux facteurs pronostiques sont la différenciation et le grade histologiques, le stade, l'évolutivité de la maladie et le degré d'envahissement hépatique.

Le traitement des tumeurs localisées repose sur la résection chirurgicale, à l'exception des incidentalomes G1 (ou G2 faibles) sporadiques, asymptomatiques, < 2 cm.

Les options du traitement des TNE pancréatiques bien différenciées métastatiques incluent la chirurgie, les analogues de la somatostatine, la chimiothérapie, les thérapies ciblées (sunitinib, évérolimus), la (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique et la radiothérapie interne vectorisée.

La prise en charge de tout patient atteint de TNE pancréatique doit être discutée dans le cadre du réseau national RENATEN.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les situations suivantes, laquelle n'est pas responsable d'une élévation du taux plasmatique de chromogranine A ?

- A. Insuffisance rénale
 - B. Gastrite à *Helicobacter Pylori*
 - C. Prise d'IPP < 4 semaines
 - D. Prise d'IPP au long cours
 - E. Cancer papillaire de la thyroïde
-

Question 2

Le principal facteur pronostique en cas de TNE pancréatique bien différenciée est :

- A. Le stade tumoral
 - B. L'index de prolifération KI67
 - C. Le caractère fonctionnel
 - D. La positivité de la TEP à la fluoroDOPA
 - E. Le pourcentage de cellules exprimant les récepteurs de la somatostatine
-

Question 3

En cas de TNE pancréatique bien différenciée, grade 2, métastatique et symptomatique, le traitement recommandé en première ligne par l'ENETS est :

- A. La surveillance active
- B. L'octréotide ou le lanréotide
- C. La chimiothérapie
- D. L'embolisation
- E. La radiothérapie interne vectorisée

Notes
