

Prise en charge des tumeurs carcinoïdes du tube digestif

Objectifs pédagogiques

- Connaître la définition
- Connaître les principales localisations et leurs conséquences
- Connaître le bilan préthérapeutique

Introduction

Les tumeurs carcinoïdes (TC) ne représentent qu'une faible proportion des tumeurs du tube digestif (2 %) [1]. Leur incidence annuelle est estimée à 3-4 pour 100 000. Toutefois, des données récentes [2] montrent que leur prévalence cumulée à 29 ans est très élevée, de l'ordre de 35/100 000, ce qui les classe au second rang des tumeurs digestives, juste après les cancers colorectaux. Ceci est la conséquence de leur lenteur évolutive dans la majorité des cas ; celle-ci rend également compte d'un pronostic beaucoup plus favorable que celui des tumeurs exocrines, y compris au stade métastatique. Les problèmes posés par les TC sont de difficulté variable selon leur siège et leur agressivité. Comme pour d'autres types de tumeurs, le thésaurus national de cancérologie digestive, et des consensus européens ont récemment mieux codifié la démarche diagnostique et thérapeutique pour les principales localisations.

Définitions et classifications

Le terme « carcinoïde » introduit en 1907 par le pathologiste allemand

Oberndorfer pour désigner une tumeur « ressemblant à un carcinome », désigne aujourd'hui par excès des entités très différentes. Il ne devrait plus être utilisé ; les recommandations de l'OMS sont d'ajouter au terme « tumeur endocrine », le siège et le degré de différenciation auxquels on ajoute l'existence d'une sécrétion hormonale ou le type cellulaire. Ainsi, une tumeur carcinoïde du grêle est par exemple une « tumeur endocrine bien différenciée de l'iléon, sécrétant de la sérotonine ». Une tumeur carcinoïde gastrique peut correspondre à « une tumeur endocrine bien différenciée de l'estomac, développée aux dépens des cellules ECL ».

Deux classifications sont principalement utilisées : la classification OMS et celle de l'ENETS, plus récemment publiée et en cours de validation [3, 4]. Cette dernière associe une stadification TNM (qui, il faut le souligner, présente la particularité d'inclure des tumeurs bénignes) et l'évaluation du grade tumoral, fondée sur le compte des mitoses et/ou l'estimation de l'index de prolifération cellulaire Ki 67, au moyen de l'anticorps MIB 1.

Dans tous les cas, la différenciation cellulaire joue un rôle pronostique majeur, et l'on oppose les tumeurs ou carcinomes bien différenciés (groupes 1 et 2 de l'OMS) aux carcinomes peu différenciés (groupe 3). Les tumeurs bien différenciées sont le plus souvent de croissance lente, de faible index mitotique et prolifératif (grade 1

P. Ruzsniowski

ou 2 de la classification ENETS). Inversement, les tumeurs peu différenciées ont un phénotype endocrine incomplet ou immature, un index de prolifération cellulaire et un potentiel métastatique élevés.

Il convient enfin d'insister sur la signification de l'expression « tumeur endocrine fonctionnelle ». Celle-ci est réservée aux tumeurs responsables de symptômes liés à l'hypersécrétion hormonale, et non à la simple élévation d'un marqueur sérique ou urinaire (acide 5 hydroxyindoleacétique – 5HIAA par exemple).

Tumeurs endocrines originaires de l'intestin moyen (midgut) : jéjunum, iléon, valvule iléocœcale, côlon droit, appendice

Diagnostic clinique [5]

Ce sont les plus fréquentes des TE digestives. Elles peuvent être non fonctionnelles, surtout lorsqu'elles sont de petite taille (< 2 cm), découvertes fortuitement sur une pièce d'appendicectomie lors d'une iléocoloscopie. Toutefois, ces tumeurs sont à l'origine du syndrome carcinoïde (SC), celui-ci ne s'observant presque jamais lors des autres localisations (estomac, duodéno-pancréas, côlon transverse et gauche, rectum). La présence d'un SC signe soit une très

■ P. Ruzsniowski (✉)

Service de gastro-entérologie – pancréatologie, Hôpital Beaujon, 92110 Clichy

E-mail : philippe.ruzsniowski@bjn.aphp.fr

volumineuse tumeur primitive, dont la sécrétion de sérotonine dépasse les capacités de métabolisation hépatiques, soit surtout la présence de métastases hépatiques. Le SC associe différents symptômes, dominés par la diarrhée et les flushes, principalement dus à la production tumorale de sérotonine (mais aussi de bradykinine [flushes], d'histamine, de tachykinines et de prostaglandines). La diarrhée (70 % des patients) est de type moteur et sécrétoire, pouvant s'accompagner de crampes abdominales. Les flushes (90 %) consistent en une coloration rouge ou violacée du visage et de la partie supérieure du tronc ; ils durent en règle quelques minutes (mais des flushes permanents sont possibles), d'apparition brutale, déclenchés par l'émotion, la prise d'alcool ou d'aliments riches en tryptamine (chocolat, bananes, fruits secs). Ils ne doivent pas être confondus avec les bouffées de chaleur liées à la ménopause, qui s'accompagnent souvent de sueurs. La cardiopathie carcinoïde (40 %), qui atteint principalement le cœur droit et surtout la valve tricuspide, est due à des plaques de fibrose épaississant l'endocarde. Elle se manifeste par une insuffisance tricuspidiennne, et parfois par un rétrécissement tricuspide, une insuffisance ou une sténose pulmonaires. Les autres manifestations possibles du SC sont les téglangiectasies (25 %), la bronchoconstriction et la pellagre. La crise carcinoïde se manifeste par un collapsus tensionnel, une tachycardie, une arythmie cardiaque, un wheezing et des flushes. Elle est rarement spontanée, survenant essentiellement lors d'une anesthésie et surtout d'une « manipulation » tumorale (chirurgicale, radiologique ou chimiothérapique), et doit être systématiquement prévenue dans ces circonstances (cf. infra). Les TC peuvent enfin être révélées par un syndrome sub-occlusif voire lors d'une laparotomie pour occlusion.

Le diagnostic de syndrome carcinoïde impose une double démarche, biologique (fonctionnelle) et morpholo-

gique, afin d'identifier la (les) tumeur(s) responsable(s). Le processus tumoral est presque toujours localisé dans le tube digestif (midgut) à l'exception notable du cancer médullaire de la thyroïde, seule autre affection susceptible de provoquer les symptômes décrits plus haut.

Le *diagnostic biologique* est simple et associe deux dosages, à l'exclusion de tout autre. Le dosage du 5 HIAA sur les urines de 24 h (ou mieux sur 3 jours consécutifs) après régime adapté (excluant les aliments riches en tryptophane) est très spécifique (N < 42 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$) ; sa sensibilité est de 60-70 %. Le dosage des précurseurs plasmatiques (sérotonine sanguine ou sur plasma déplaqueté) est peu spécifique et doit être abandonné ; il ne figure plus dans aucune recommandation des sociétés savantes (TNCD, ENETS). Le dosage de la chromogranine A sérique est systématique ; il s'agit d'un marqueur commun à toutes les tumeurs endocrines, digestives ou non. Sa sensibilité varie entre 60 et 100 % selon le volume et le type tumoral. Sa spécificité varie entre 70 et 100 % ; les faux positifs sont avant tout dus à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Le *diagnostic morphologique* offre des difficultés variables selon le siège de la tumeur primitive et l'existence de métastases hépatiques. Les deux examens-clés chez les patients porteurs d'un SC sont la scanographie abdominale avec remplissage intestinal à l'eau par entérolyse, ou au mannitol per os (entéroscanner), et la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®).

La scanographie a une excellente sensibilité pour la détection des métastases hépatiques et de la masse ganglionnaire mésentérique avec rétraction fibreuse du mésentère (complexe mésentérique). C'est toutefois le remplissage intestinal qui permet le plus souvent d'identifier la(les) tumeur(s) primitive(s) (multiplicité : 1/3 des cas), des résultats récents montrant une sensibilité > 90 % (Fig. 1) [6].



Figure 1. Entéroscanner montrant 2 tumeurs iléales primitives, 2 masses ganglionnaires calcifiées et la rétraction fibreuse du mésentère

L'Octréoscan®, avec coupes tomographiques et couplé à la scanographie, a également une excellente sensibilité (85 %) pour le bilan d'extension tumoral. Sa valeur localisatrice précise pour la tumeur primitive est améliorée par le couplage tomodynamométrique.

L'iléocoloscopie permet le diagnostic des tumeurs iléales terminales, valvulaires et coliques, et la réalisation de biopsies. La place de l'entéroscopie à double ballon et de la vidéocapsule (précédée par une capsule délitable en raison du risque d'incarcération) n'est pas actuellement bien précisée. Les tomographies par émission de positons (TEP) utilisant de l'octroétide marqué au $^{68}\text{gallium}$, et surtout la DOPA, ont une excellente sensibilité et spécificité [7], mais ne sont pas encore facilement disponibles. La TEP au fluorodésoxyglucose paraît surtout utile pour les TE peu différenciées.

La confirmation histologique du diagnostic est indispensable ; elle est souvent obtenue sur la pièce opératoire, car l'exérèse de la tumeur primitive est la règle, même en cas de métastases hépatiques inopérables. Chez les malades non opérés (âge, tares viscérales, maladie très évoluée ou très diffuse), une biopsie (presque toujours hépatique) est impérative afin de préciser les caractéristiques tumorales utiles à la thérapeutique (différenciation, index KI 67, etc.).

Tableau 1. Efficacité des analogues de la somatostatine sur les symptômes carcinoïdes

Études	n	Analogue	Flushes/diarrhée	Réponse hormonale*
Arnold, 2005	14	Oct 600 µg/j	83 %/57 %	33 %
O'Toole, 2000	25	Oct < 600 µg/j	48 %/79 %	50 %
Saltz, 1993	34	Oct < 750 µg/j	71 %	33 %
Rubin, 1999	26	Oct < 900 µg/j	58 %	-
Di Bartolomeo, 1996	15	Oct < 1 500 µg/j	50 %/31 %	77 %
Ruszniewski, 2004	71	Lan Gel ⁶⁰⁻¹²⁰ /M	65 %/18 %	30 %
O'Toole, 2000	25	Lan ³⁰ /10 j	41 %/89 %	58 %
Wymenga, 1999	29	Lan ³⁰ /7-14 j	43 %/42 %	47 %
Ricci, 2000	12	Lan ³⁰ /14 j	65 %	42 %
Rubin, 1999	20	Octréotide long-acting 20 mg/28 j	71 %	-
Bajetta, 2006	24	Octréotide long-acting 30 mg/28 j	43 %	46 %

* 25 à 50 % de diminution des 5HIAA selon les études.

Oct : octréotide ; Lan : lauréotide ; Lan Gel : lauréotide autogel.

Prise en charge thérapeutique

Traitement symptomatique

Les analogues de la somatostatine (octréotide [Sandostatine®], octréotide retard [Sandostatine LP® 10, 20, 30 mg par voie intramusculaire], lanréotide 30 mg [Somatuline®] et lanréotide retard [Somatuline Autogel® 60, 90 et 120 mg par voie sous-cutanée]) constituent la base du traitement du syndrome carcinoïde. L'interféron a une efficacité équivalente, mais sa moins bonne tolérance ne le fait généralement pas choisir en première intention. L'efficacité des analogues de la somatostatine est meilleure sur les flushes que sur la diarrhée (Tableau 1). Cette dernière peut aussi être améliorée par les ralentisseurs du transit, la cholestyramine (surtout en cas de résection intestinale), les enzymes pancréatiques voire l'antibiothérapie (pullulation microbienne associée). La valvulopathie tricuspide peut nécessiter un traitement symptomatique propre. L'effet des analogues de la somatostatine sur l'atteinte cardiaque est mal démontré et incertain. En cas d'atteinte cardiaque sévère, une chirurgie de remplacement valvulaire doit être proposée avant le traitement antitumoral si le terrain le permet.

Traitement antitumoral

Il ne se conçoit qu'après traitement efficace des symptômes (en dehors des

formes sans syndrome carcinoïde, révélées lors d'une laparotomie pour syndrome occlusif). Seuls les grands principes de ce traitement seront rappelés ici ; le lecteur est renvoyé aux recommandations de l'ENETS pour une description plus complète [5].

- La résection chirurgicale de la (des) tumeur(s) est le traitement le plus efficace et doit toujours être envisagée. Elle comprend l'exérèse du complexe mésentérique (tumeur(s) du grêle et masse ganglionnaire mésentérique, qui peut nécessiter un sacrifice intestinal d'étendue variable), voire des éventuelles métastases hépatiques, si elles sont peu nombreuses ou prédominent dans un lobe. Des hépatectomies en deux temps (résection première des métastases du lobe gauche et ligature portale droite, suivie 6 semaines plus tard d'une hépatectomie droite après obtention d'une hypertrophie compensatrice du lobe gauche) donnent d'excellents résultats [8]. La transplantation hépatique a de rares indications, fonction de l'âge, de la biologie tumorale, de la nature des traitements antérieurs et de la certitude de l'absence de localisation extrahépatique et extraganglionnaire intestinale.
- En cas de métastases hépatiques diffuses, il est de règle de réséquer la tumeur primitive pour prévenir les complications mécaniques. Les exceptions concernent les patients

en mauvais état général et ceux porteurs de métastases diffuses. Une cholécystectomie est réalisée dans le même temps pour faciliter les traitements locorégionaux ultérieurs des métastases hépatiques.

- Le traitement médical antitumoral pose des problèmes difficiles. Aucune chimiothérapie systémique n'a fait la preuve de son efficacité, contrairement aux tumeurs endocrines pancréatiques. C'est notamment le cas des associations streptozotocine-5-FU ou streptozotocine-doxorubicine. Le témozolamide (Témodal®), seul ou associé à la capécitabine (Xéroda®), peut permettre une stabilisation tumorale [9], mais son efficacité dépend de l'activité d'une enzyme réparatrice de l'ADN, la MGMT. Or, celle-ci est le plus souvent intacte dans les TE intestinales, rendant le témozolamide inefficace, au contraire des TE pancréatiques [10].
- Les analogues de la somatostatine ont un effet antitumoral direct et indirect (inhibition de facteurs de croissance et d'hormones activant la réplication cellulaire). La méta-analyse récente de la quinzaine d'études rétrospectives publiées [11] a montré qu'une stabilisation de la croissance tumorale est observée chez la moitié des malades traités pour des lésions progressives à l'inclusion, pour des durées de quelques mois. Surtout, la très

Tableau 2. Efficacité de la chimioembolisation des métastases hépatiques des tumeurs endocrines digestives

Auteurs	Cytotoxique	N	RO %	PROG %
Ruszniewski Cancer, 1993	ADR (50 mg)	18: Carc 5 : TEP	33 0	17 40
Therasse Radiology, 1993	ADR (40-80 mg)	23 : Carc	35	12
Tomassetti, 1994	ADR (40-80)	15 : Carc 12 : TEP	78	-
Diacio Am J Surg, 1995	ADR-MMC- CDDP Octreotide 5-FU IA	10 : Carc	100	10
Ruszniewski Eur J Gastroenterol Hepatol, 2000	STZ 1,5 g/m ²	8 : Carc 7 : TEP	53	33
Kress Digestion, 2003	ADR (20-40 mg)	10 : Carc 16 : Autres	8	27
Roche Hepatogastroenterol, 2004	ADR 25-120 mg)	15 : Carc 49 : Autres	40 durée : 16 mois	11
Ruszniewski Br J Cancer, 2007	ADR 50 mg : n = 23 STZ : 1,5 g/m ² : n = 44	27 : Carc 40 : Autres	37* durée : 27 mois Temps jusqu'à progression : 14,5 mois	27

RO : réponse objective ; PROG : progression tumorale ; Carc : carcinoïde ; TEP : tumeurs endocrines pancréatiques ; ADR : Adriamycine® ; STZ : streptozotocine.
*Critères RECIST.

récente étude randomisée multi-centrique allemande PROMID montre un allongement significatif de la survie sans progression (médiane : 14,3 mois sous octréotide LAR 30 mg vs 6 mois sous placebo). Cet effet est surtout marqué chez les patients avec faible (< 10 %) envahissement métastatique hépatique, et chez ceux dont la tumeur primitive a été résectionnée [12].

Les nouvelles thérapies ciblées (antiangiogéniques : bévacizumab [Avastin®], antityrosine kinases, et notamment sunitinib [Sutent®], inhibiteurs de mTOR : évérolimus [Afinitor®]) sont d'efficacité encore mal évaluée au cours des TE intestinales, alors que certaines de ces molécules sont efficaces dans les TE pancréatiques.

- Les traitements locorégionaux des métastases hépatiques sont dominés par l'embolisation et la chimioembolisation. Même si aucune étude n'a comporté de grands effectifs ni n'est randomisée, la chimioembolisation donne les taux de réponse objective les plus élevés [11] (Tableau 2). Elle permet aussi un contrôle des symptômes dans > 80 % des cas. Elle est contre-indiquée en

cas de thrombose portale complète et d'insuffisance hépato-cellulaire ; elle doit être faite avec prudence, lobe par lobe, en cas d'envahissement hépatique diffus. L'administration d'octréotide IV est systématique pendant et au décours de la procédure, afin de prévenir une crise carcinoïde. L'administration de microsphères chargeables en chimiothérapie, ou radiomarquées à l'yttrium 90, est en cours d'évaluation. La destruction des métastases par radiofréquence peut être utile notamment en peropératoire ou en cas de récurrence après chirurgie.

- La radiothérapie métabolique par injection d'octréotide marqué à l'yttrium 90 et surtout au ¹⁷⁷lutetium est une thérapie d'avenir en France, déjà très utilisée à l'étranger. Elle est d'autant plus efficace que les lésions captent intensément l'¹¹¹In-octréotide sur la scintigraphie diagnostique. Les taux de réponses objectives et de contrôle tumoral sont de 30 et 80 %, respectivement. La toxicité rénale et hématologique doit faire l'objet d'une surveillance attentive notamment chez les

malades lourdement prétraités et/ou polymétastatiques (os).

- *En conclusion*, la stratégie thérapeutique consiste en un contrôle des symptômes par les analogues de la somatostatine, puis en l'évaluation des possibilités de résection chirurgicale complète. Si cette dernière est impossible, la résection de la tumeur primitive est le plus souvent proposée. En l'absence d'un envahissement hépatique > 50 %, il est souhaitable de déterminer la pente évolutive spontanée par deux examens scanographiques réalisés à 6 mois d'intervalle, et de s'abstenir de thérapie agressive en l'absence d'évolutivité. La (chimio) embolisation est le traitement le plus efficace des métastases hépatiques progressives ; deux cures sont habituellement réalisées, espacées de 3-6 mois. La radiothérapie métabolique est surtout indiquée en cas de maladie diffuse ou échec de la chimioembolisation. L'évaluation de l'efficacité des thérapies ciblées est en cours (essais BETTER avec le bévacizumab, RADIANT 2 avec l'évérolimus). Les analogues de la somatostatine sont utiles en cas de faible masse tumorale hépatique.

Tableau 3. Caractéristiques des tumeurs endocrines gastriques [d'après (13)]

	Type 1	Type 2	Type 3
Proportion (%)	70-80	5-6	14-25
Caractéristiques tumorales	petite taille (< 1-2 cm), multiples, polypoïdes	petite taille (< 1-2 cm), multiples, polypoïdes	unique, souvent < 2 cm, polypoïdes et ulcérées
Contexte	gastrite chronique atrophique (Biermer++)	gastrinome + NEM 1	aucun
Différenciation	bonne	bonne	bonne ou modérée
Gastrinémie	élevée (origine antrale)	basse (origine tumorale)	normale
pH gastrique	élevé	bas	normal
Métastases (%)	2-5	10-30	50-100
Mortalité spécifique (%)	0	< 10	25-30

Tumeurs endocrines gastriques [13]

Elles représentent environ 8 % des TED et sont le plus souvent asymptomatiques. Trois types tumoraux sont connus et leurs caractéristiques sont rappelées dans le tableau 3. Au plan thérapeutique, une simple surveillance est recommandée pour les ECLomes de type 1 et 2 lorsque leur taille est < 1 cm. Une endoscopie annuelle (type 2) ou biennale (type 1) paraît suffisante [13]. En cas de taille > 1 cm, une mucosectomie endoscopique est suffisante si la sous-muqueuse est indemne (examen échoendoscopique +++). Dans le cas contraire, les ECLomes de type 1 sont traités par résection locale associée à une antrectomie. Le traitement des tumeurs de type 3 ne diffère pas de celui des adénocarcinomes gastriques (gastrectomie partielle ou totale, curage ganglionnaire).

Tumeurs endocrines de l'appendice

Présentes sur 0,2 à 0,9 % des pièces d'appendicectomie, deux fois plus fréquentes chez la femme, les tumeurs endocrines de l'appendice sont localisées à la pointe dans 70 % des cas, et mesurent le plus souvent moins de 1 cm de diamètre. Leur pouvoir métastatique est faible et leur pronostic globalement excellent.

La question essentielle est de déterminer l'attitude à adopter en cas de découverte fortuite d'une telle tumeur sur une pièce d'appendicectomie. Si aucun consensus n'existe formellement, on peut proposer l'attitude suivante [14] :

- tumeurs < 2 cm de diamètre, résection complète, musculature intacte, absence de perforation : pas de traitement complémentaire ; pas de suivi (sauf un dosage de chromogranine A sérique 6 à 12 mois après l'intervention ;
- tumeurs > 2 cm de diamètre ou envahissant la musculature, ou incomplètement réséquées, perforées ou s'accompagnant de métastases ganglionnaires : colectomie droite.

Tumeurs endocrines rectales

Elles représentent plus du quart des TE digestives, et 1 à 2 % des tumeurs rectales. La moitié d'entre elles sont asymptomatiques lors du diagnostic, découvertes par un examen endoscopique. Le pronostic est généralement favorable, car 80 % de ces tumeurs sont < 1 cm lors du diagnostic, limitées à la sous-muqueuse et sans extension loco-régionale. Ces paramètres sont au mieux évalués par l'échoendoscopie rectale. La résection endoscopique (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) est presque toujours possible.

Les tumeurs mesurant 1 à 2 cm sont également traitées par résection endoscopique, si la lamina propria est indemne, l'index de prolifération est faible et aucune adénopathie métastatique n'est présente. Dans les cas contraires, et pour toutes les tumeurs > 2 cm, le risque métastatique est élevé et une exérèse carcinologique par résection rectale antérieure doit être proposée.

Aucune surveillance n'est proposée après résection endoscopique complète d'une petite tumeur (< 2 cm sans aucun critère péjoratif). Dans les autres cas, la surveillance annuelle est fondée sur la rectoscopie avec échoendoscopie rectale, et sur l'IRM pelvienne [15].

Références

1. Modlin IM, Zikusaka M, Kidd M, Latich I, Eick G, Romanyshyn J. The history and epidemiology of neuroendocrine tumours. In: Handbook of neuroendocrine tumours: their current and future management. Caplin M and Kvols L, eds. Bristol, BioScientifica, 2006;pp 7-36.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
3. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
4. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumor: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-62.
5. Eriksson B, Klöppel G, Krenning E et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors-well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008; 87:8-19.

6. Hentic O, Zappa M, Bretagnol F et al. L'entéroscanner : un examen clé dans la détection des tumeurs endocrines de l'intestin grêle. *Gastroenterol Clin Biol* 2011 (abstract) (in press).
7. Montravers F, Kerrou K, Nataf V et al. Impact of fluorodihydrophenylalanine - 18 F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1295-301.
8. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg* 2008;247:659-65.
9. Maire F, Hammel P, Faivre S et al. Temozolomide: a safe and effective treatment for malignant digestive endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009;90:67-72.
10. Kulke MH, Horick JL, Fraumeni C et al. Six methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide - based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin Can Res* 2009;15:338-45.
11. Modlin M, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:169-88.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.
13. Ruzniewski P, Delle Fave G, Cadiot G et al. Well-differentiated gastric Tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.
14. Plöckinger U, Couvelard A, Falconi M et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:20-30.
15. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31-9.

Les 5 points forts

- ❶ La différenciation tumorale, le grade ENETS et la présence de métastases, surtout hépatiques, sont les principaux facteurs pronostiques chez les patients atteints de tumeurs carcinoïdes du tube digestif.
- ❷ Chez un patient porteur d'une tumeur carcinoïde intestinale symptomatique (syndrome carcinoïde), les seuls marqueurs à doser sont la chromogranine A sérique et les 5 HIAA urinaires des 24 heures sous régime approprié.
- ❸ En cas de métastases hépatiques endocrines bien différenciées d'origine non pancréatique, diffuses et inopérables, la (chimio)embolisation est la méthode thérapeutique associée au plus fort taux de réponse objective.
- ❹ Le premier essai thérapeutique randomisé comparant un analogue de la somatostatine (octréotide) au placebo chez des patients atteints de tumeurs endocrines carcinoïdes intestinales métastatiques a été récemment publié. Il montre un double de la survie sans progression sous octréotide (6 vs 14 mois), principalement chez les malades à faible masse tumorale hépatique (< 10 %).
- ❺ Les plus fréquentes des tumeurs endocrines gastriques sont des ECLomes développés dans le contexte d'une gastrite atrophique fundique, surtout biermerienne, associés à une hypergastrinémie. Seules les tumeurs > 1 cm justifient une résection, très souvent endoscopique. Compte tenu d'une faible fréquence de la malignité (métastases), le pronostic est généralement excellent.