

Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Chapitre : Tumeurs endocrines digestives

Date de cette version :

10/01/2008

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



11. Tumeurs endocrines digestives

11.1. Tumeurs endocrines digestives : introduction

Modifié le : 21/12/2007

- Le terme « tumeur endocrine », employé dans ce document, remplace les autres dénominations de ces tumeurs: carcinoïde, neuro-endocrine, APUDome...
- D'un point de vue pratique, on distingue les tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptômes liés à une production de peptides ou d'amines), les premières nécessitant un traitement symptomatique spécifique.
- L'obtention d'une preuve anatomopathologique (avec analyse selon la classification OMS 2000) par biopsie ou chirurgie est un objectif prioritaire ([annexe 1](#)). Pour la prise en charge, on distingue les tumeurs peu différenciées des autres.
- Certaines tumeurs peuvent s'intégrer dans des maladies pour lesquelles il existe une prédisposition génétique : néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1), exceptionnellement maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de Recklinghausen, sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Les tumeurs endocrines peuvent se situer dans tout le tube digestif, de l'œsophage au rectum.
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié et le stade, notamment les métastases hépatiques.
- La rareté de ces tumeurs explique le peu d'études publiées bien conduites ; de ce fait, sauf indication contraire, les recommandations proposées sont des avis d'experts.

11.2. Explorations préthérapeutiques des tumeurs endocrines digestives

Modifié le : 10/01/2008

Les explorations suivantes ne s'appliquent pas aux tumeurs bénignes ayant été réséquées en totalité d'emblée, notamment les tumeurs endocrines appendiculaires et rectales bien différenciées < 1 cm.

11.2.1. Examens morphologiques initiaux

REFERENCES

- Scanographie abdomino-pelvienne
- Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®)
- Echoendoscopie pour les tumeurs de siège gastrique, duodénal, pancréatique ou rectal, sauf si ne change pas la prise en charge (métastases hépatiques non résécables, tumeur invasive)

11.2.2. Examens morphologiques complémentaires

REFERENCES

- Imagerie complémentaire sur les foyers de fixation à l'Octréoscan®
- Si suspicion de syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) : gastroscopie avec examen attentif du duodénum (recherche de gastrinome) et examen attentif du fundus avec biopsies fundiques (hyperplasie des cellules ECL et ECLomes)
- En cas de métastases hépatiques non résécables : biopsie d'une métastase avant traitement antitumoral
- Recherche de métastases extra-hépatiques en cas de métastases hépatiques, surtout si chirurgie prévue : scanographie thoracique, scintigraphie osseuse standard si les tumeurs ne fixent pas l'Octréoscan® et IRM du rachis
- En cas de métastases hépatiques paraissant résécables : IRM hépatique
- En cas de métastases hépatiques endocrines avec primitif inconnu : si appendicectomie antérieure, vérifier l'absence de tumeur endocrine appendiculaire ; sinon échoendoscopie de la région duodéno pancréatique, gastroscopie avec examen attentif du duodénum et de la papille, coloscopie, entéroscanner; penser à un primitif non digestif (scanographie thoracique).

ALTERNATIVES

- En cas de suspicion de tumeur endocrine du grêle : entéroscanner
- En cas de métastases hépatiques endocrines avec primitif inconnu : fibroscopie bronchique
- Le TEP-scan n'a pas encore été évalué correctement. Il pourrait être indiqué en cas de carcinome endocrine avec Octréoscan® négatif.

11.2.3. Analyse anatomopathologique

- Selon la classification OMS 2000 [1], avec évaluation de la différenciation, du nombre de mitoses et de la prolifération (Ki67 ou MIB1) ([annexe 1](#))

11.2.4. Examens biologiques

REFERENCES

- Calcémie, phosphorémie, glycémie. Si hypercalcémie, doser PTH et, si PTH basse, doser PTHrp
- Chromogranine A sérique
- Si tumeur endocrine duodéno-pancréatique fonctionnelle : dosage du peptide en fonction de la symptomatologie fonctionnelle + tests dynamiques adaptés (test à la sécrétine si suspicion de SZE – attention au risque de décompensation du SZE lors de l'arrêt des antisécrétoires, épreuve de jeûne si suspicion d'insulinome)
- Si tumeur de l'intestin grêle et du côlon droit : 5HIAA urinaires de 24 h x 2 à 3 jours sous régime approprié
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde en cas de syndrome carcinoïde ou élévation des taux urinaires de 5HIAA
- Tumeurs endocrines fundiques: gastrinémie, rechercher gastrite atrophique fundique et maladie de Biermer (biopsies fundiques à distance + immunomarquage chromogranine A pour documenter une hyperplasie des cellules endocrines) ; en leur absence, rechercher SZE et NEM 1

ALTERNATIVES

- Tumeur duodéno-pancréatique: des dosages systématiques de gastrine, insuline, peptide C, glucagon, VIP, somatostatine, 5HIAA, calcitonine, sous-unité alpha des hormones glycoprotéiques, polypeptide pancréatique, ACTH sont préconisés par certains, mais leur utilité pour la prise en charge n'est pas démontrée pour les tumeurs non fonctionnelles

11.2.5. Recherche d'une prédisposition génétique

REFERENCES

En cas de tumeur duodéno-pancréatique ou gastrique, recherche systématique d'une NEM 1 (les recommandations de prise en charge des malades atteints ou suspects de NEM 1 sont accessibles sur le site Internet du [groupe des tumeurs endocrines](#) (GTE) :

- Interrogatoire personnel et recueil des antécédents familiaux
- Calcémie ionisée basale et PTH basale
- Etre attentif à tout foyer extra-digestif à l'Octréoscan®: loge thymique, hypophyse
- Dans les situations à risque élevé de NEM 1 : SZE, tumeurs duodéno-pancréatiques multiples, histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie ou toute autre atteinte pouvant être liée à la NEM 1 :
 - Faire faire en plus, avec l'aide d'un endocrinologue, une recherche d'hyperparathyroïdie, d'adénome hypophysaire, de tumeur surrénalienne, de tumeur endocrine bronchique ou thymique
 - Recherche de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé (cf recommandations du GTE)

ALTERNATIVES

- En cas de tumeur endocrine de la région duodéno-pancréatique apparemment sporadique: recherche systématique de mutations constitutionnelles du gène de la ménine après consentement éclairé et bilan exhaustif systématique de NEM 1 (cf situations à risque élevé de NEM 1)

11.3. Critères d'opérabilité des tumeurs endocrines digestives

Modifié le : 20/12/2007

- Recherche de co-morbidités
- Le contrôle optimal de l'hypersécrétion hormonale et de ses conséquences biologiques (tumeur et sécrétions associées – hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie par exemple) doit être obtenu avant la chirurgie. L'anesthésiste doit être prévenu d'éventuels traitements indispensables pendant les périodes per et post-opératoires (inhibiteur de la pompe à protons en cas de SZE, analogues de la somatostatine en cas de syndrome carcinoïde ou de VIPome, contrôle de la glycémie en cas d'insulinome...).
- Les indications chirurgicales peuvent dépendre de l'existence ou non d'une NEM 1
- Si métastases hépatiques bien différenciées, toujours envisager leur résection si possibilité de résection de la totalité de la masse tumorale primitive et secondaire, en s'aidant éventuellement d'autres techniques de destruction tumorale (radiofréquence ...) [2,3]

11.4. Traitement des tumeurs endocrines digestives

Modifié le : 22/12/2007

11.4.1. Traitement des symptômes

Le traitement des symptômes est prioritaire ; il doit être débuté dès la phase des explorations.

REFERENCES

- SZE : inhibiteur de la pompe à protons à doses adaptées à la réponse clinique, endoscopique et sécrétoire
- Insulinome : diazoxide
- Syndrome carcinoïde, diarrhée par VIPome, glucagonome symptomatique : analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide) à doses adaptées aux symptômes.

ALTERNATIVES

- Insulinome : si persistance des hypoglycémies ou intolérance au diazoxide: analogue de la somatostatine sous surveillance (risque d'hypoglycémie), perfusion continue de glucosé
- Syndrome carcinoïde : interféron alfa
- Traitement antitumoral en cas d'échec du traitement symptomatique, notamment chirurgie ou chimioembolisation

11.4.2. Traitement antitumoral en l'absence de métastases hépatiques

11.4.2.1. Tumeurs duodéno-pancréatiques

REFERENCES

- En l'absence de NEM 1 : indication de chirurgie, même en cas d'extension régionale, sauf risque opératoire trop élevé
- En cas de NEM 1 : indications de chirurgie limitées à des situations particulières: tumeurs de plus de 2 cm ou dont la taille augmente, insulinome, glucagonome, VIPome ou autre tumeur fonctionnelle symptomatique malgré le traitement symptomatique
- Explorations peropératoires systématiques : exploration de toute la cavité abdominale (tumeurs de site inhabituel), échographie hépatique et pancréatique, transillumination duodénale endoscopique si SZE

ALTERNATIVES

- En cas de NEM 1, la chirurgie peut concerner les tumeurs de toutes tailles
- SZE : duodénotomie systématique (diagnostic et résection des gastrinomes duodénaux)

11.4.2.2. Tumeurs du grêle

REFERENCE

- Chirurgie même si mésentérite rétractile et carcinose péritonéale (sauf si risque de grêle court ou en cas d'altération de l'état général), avec exploration de toute la cavité abdominale et de l'ensemble du grêle (multiplicité des tumeurs dans le grêle (20%), tumeurs exocrines associées (côlon))

11.4.2.3. Tumeurs du rectum

- ≤ 2 cm et bien différenciées et limitées à la muqueuse/sous-muqueuse et sans adénopathies périrectales (échoendoscopie) et moins de 2 mitoses par 10 grands champs: résection endoscopique (mucosectomie si possible avec capuchon, suivie de la pose de clips ou d'un tatouage pour retrouver la cicatrice si besoin) ou exérèse chirurgicale par voie trans-anale
- sinon : chirurgie carcinologique type adénocarcinome

11.4.2.4. Tumeurs appendiculaires

REFERENCES

- ≤ 1 cm : pas de traitement complémentaire après appendicectomie
- > 2 cm : colectomie droite après recherche de métastases
- Entre 1 et 2 cm : discussion de chirurgie complémentaire (colectomie droite) si base appendiculaire envahie, métastases ganglionnaires, extension dans le méso-appendice, embolies veineux ou lymphatiques ou si adénocarcinoïde.

11.4.2.5. Tumeurs gastriques

REFERENCES

- Dans le cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1
 - ≤ 1 cm : destruction ou résection endoscopique (mucosectomie si besoin)
 - > 1 cm ou extension au delà de la musculature (échoendoscopie): discussion de résection chirurgicale ou endoscopique ou antrectomie (uniquement si gastrite atrophique fundique) en fonction du terrain, de l'extension des tumeurs et de leur nombre. Très exceptionnellement gastrectomie totale.
- En dehors du cadre d'une gastrite atrophique fundique ou d'un SZE/NEM 1 : chirurgie carcinologique type adénocarcinome

ALTERNATIVES

- Tumeurs fundiques multiples avec gastrite atrophique fundique ou SZE/NEM 1 : analogue de la somatostatine (non validé)

11.4.2.6. Tumeurs coliques

REFERENCE

- Chirurgie carcinologique type adénocarcinome

11.4.2.7. Tumeurs peu différenciées quel que soit le siège

REFERENCE

- Pas de consensus entre les experts

ALTERNATIVES

- Soit chirurgie si paraît curative, suivie éventuellement d'une CT adjuvante par CDDP-étoposide
- Soit chimiothérapie d'emblée par CDDP-étoposide ± radiothérapie (cf infra)

11.4.3. Traitement antitumoral en présence de métastases hépatiques

- Résection des métastases : Il est recommandé de réséquer les métastases hépatiques synchrones ou métachrones des carcinomes bien différenciés si celles-ci et la tumeur primitive sont résécables en totalité, de croissance « lente », donc après un temps d'évaluation de la croissance tumorale, et en l'absence de métastases extra-hépatiques non résécables (*Niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*).
- En cas de carcinome bien différencié, le traitement des métastases hépatiques qui ne sont pas résécables est en général indiqué si elles sont évolutives selon les critères OMS ou RECIST (imagerie à 3 mois, puis tous les 6 mois par scanographie ou IRM) ou si elles restent symptomatiques malgré le traitement symptomatique. Il faut discuter un traitement antitumoral d'emblée en cas de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses) ou d'envahissement hépatique > 50%. Le type de traitement dépend entre autre de la localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique vs autre) et de la vitesse de croissance des métastases
- En cas de tumeur peu différenciée, il y a indication immédiate de chimiothérapie.
- Evaluation de l'effet antitumoral : la surveillance des traitements antitumoraux médicaux est clinique, biologique et morphologique ; elle est effectuée tous les 3 à 4 cycles pour les carcinomes bien différenciés et tous les 2 cycles pour les carcinomes peu différenciés. Le traitement est arrêté en cas de progression ou de toxicité ; arrêt à discuter en cas de stabilité prolongée.

11.4.3.1. Métastases hépatiques résécables

REFERENCE

- Résection chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases, éventuellement complétée par d'autres techniques de destruction tumorale
- Pas de traitement adjuvant à visée antitumorale

ALTERNATIVES

- Tumeurs duodéno-pancréatiques bien différenciées: CT (adriamycine-streptozotocine) [4] si contre-indication chirurgicale
- Destruction par voie percutanée des métastases hépatiques (radiofréquence)
- Chimioembolisation [5,6]

11.4.3.2. Métastases hépatiques non résécables

11.4.3.2.1. Carcinomes endocrines duodéno-pancréatiques bien différenciés métastatiques :

- Traitement de la tumeur primitive : indications très sélectionnées de chirurgie en fonction des complications potentielles et des possibilités ultérieures de transplantation
- Traitement des métastases hépatiques :

REFERENCES

- Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique < 50% : surveillance
- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique > 50% :
 - en l'absence de métastases extra-hépatiques (os ...):
 - CT (adriamycine-streptozotocine ou 5FU-streptozotocine si contre-indication à l'adriamycine) [4] (*niveau de la recommandation : grade B*)
 - ou chimioembolisation dans centre spécialisé [5,6] (*niveau de la recommandation : grade B*)
 - en présence de métastases extra-hépatiques : CT (adriamycine-streptozotocine ou 5FU-streptozotocine si contre-indication à l'adriamycine) [4]

ALTERNATIVES

- Analogues de la somatostatine à visée antitumorale (stabilisation obtenue dans environ 40% des cas de métastases évolutives) [7-10] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Interféron [11,12] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Pas d'indication à l'association analogue de la somatostatine-interféron [13] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Dacarbazine [14] associé ou non à d'autres drogues (5FU, épirubicine) [15] (*niveau de la recommandation : grade C*).
- Témzolomide per os (*niveau de la recommandation : grade C*) [27]
- Folfiri (*niveau de la recommandation : pas de consensus des experts*)
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
- Embolisation artérielle hépatique associée ou non à CT périphérique (adriamycine-dacarbazine et 5 FU-STZ en alternance) [17] (*niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*)
- Transplantation hépatique si métastases non évolutives, non résécables et en l'absence de métastases extra-hépatiques, si sujet jeune [18,19] (*niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*).
- Radiothérapie métabolique avec les analogues radioactifs de la somatostatine (non disponible en France, en ATU pour l'indium)

ESSAIS CLINIQUES

- Métastases hépatiques bien différenciées, évolutives ou non, d'une tumeur endocrine digestive ou pancréatique : Lanréotide Autogel 120 mg vs placebo (Ipsen) (Investigateur principal : P Ruzsniwski)
- Métastases hépatiques évolutives en première ligne : Essai de phase II ML20383/BETTER (Roche) : 5FU-streptozotocine-bevacizumab (Investigateurs principaux : E Mity et D O'Toole)
- Tumeurs pancréatiques avancées évolutives - Essai de phase III CRAD001C2324 (Novartis). RAD 001 + best supportive care vs placebo + best supportive care (Investigateur principal : Ph Rougier)

11.4.3.2.2. Autres carcinomes endocrines bien différenciés métastatiques digestifs

- Traitement de la tumeur primitive : résection de la tumeur primitive intestinale et de son extension ganglionnaire pour éviter des complications ultérieures, sauf contre-indication liée à l'état général
- Traitement des métastases hépatiques :

REFERENCES

- Métastases non progressives et non symptomatiques, envahissement hépatique < 50% : surveillance
- Métastases progressives et/ou symptomatiques malgré le traitement symptomatique et/ou envahissement hépatique > 50% :
 - en l'absence de métastases extra-hépatiques :
 - en l'absence de contre-indication à la chimioembolisation : chimioembolisation dans centre spécialisé [5,6] (*niveau de la recommandation : grade B*)
 - si contre-indication à la chimioembolisation : CT (5 FU-Streptozotocine) [20] ou interféron [11,12] (*niveau de la recommandation : grade C*)
 - en présence de métastases extra-hépatiques : CT (5 FU-Streptozotocine) [20] ou interféron [11,12] (*niveau de la recommandation : grade C*)

ALTERNATIVES

- Analogues de la somatostatine à visée antitumorale (stabilisation) [7-10] (*niveau de la recommandation : grade C*)
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
- Dacarbazine [21] associé ou non à d'autres drogues [15] (cf tumeurs de la région duodéno-pancréatique) (*Niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*)
- Embolisation artérielle hépatique (ou ischémie répétée par occluseur) associée ou non à CT périphérique (adriamycine-dacarbazine et 5-FU-STZ en alternance) [16,17] (*Niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*)
- Chimioembolisation même en cas de métastases extra-hépatiques
- Témzolomide per os (*niveau de la recommandation : Faible niveau de preuve*) [27]
- Radiothérapie métabolique (MIBG) si fixation franche [22] (*Niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*) ou avec un analogue radioactif de la somatostatine (non disponible en France, en ATU pour l'indium)

- Transplantation hépatique si métastases non évolutives, non résécables et en l'absence de métastases extra-hépatiques, si sujet jeune [18,19] (*Niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*)

ESSAIS CLINIQUES

- Tumeurs endocrines symptomatiques/sécrétantes progressives – Essai de phase II CRAD001C2325 (Novartis) : RAD 001 + Sandostatine LAR vs Sandostatine + placebo (Investigateur principal : E Baudin)
- Métastases hépatiques bien différenciées évolutives ou non d'une tumeur endocrine digestive ou pancréatique : Lanréotide Autogel 120 mg vs placebo (Ipsen) (Investigateur principal : P Ruzniewski)
- Métastases hépatiques évolutives en première ligne : Essai de phase II ML20383/BETTER (Roche) : capécitabine-bevacizumab (Investigateurs principaux : E Mitry et D O'Toole)
- Non encore ouvert (2008) : Protocole PHRC 2007 : Octréotate–lutétium 177 versus déticène : phase III dans les tumeurs endocrines métastatiques évolutives.

11.4.3.2.3. Carcinomes endocrines peu différenciés

REFERENCE

- CT (CDDP-étoposide) d'emblée [23,24]

ALTERNATIVE

- Irinotecan-CDDP [25] (*niveau de la recommandation : Faible niveau de preuves*)

11.4.3.3. Traitement des métastases osseuses

- Radiothérapie et chirurgie à discuter
- Traitement symptomatique

11.5. Surveillance post-thérapeutique

Modifié le : 20/12/2007

11.5.1. Métastases hépatiques

- Après résection, refaire scanographie ou IRM à 3 mois et Octréoscan® (si l'examen était initialement contributif) à 3-6 mois
- Imagerie (le choix entre scanographie et IRM dépend de leur capacité à bien visualiser les métastases chez le malade en question) [26] et marqueurs biologiques initialement anormaux tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois
- Diagnostic des métastases osseuses en cas de signes cliniques d'appel par scintigraphie osseuse ou Octréoscan® + imagerie complémentaire en fonction de la localisation
- Echographie cardiaque à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde tous les 6 mois en cas de syndrome carcinoïde ou d'augmentation des 5HIAA

11.5.2. En l'absence de métastases hépatiques

- Les métastases pouvant survenir très tardivement, le malade doit être informé de la nécessité d'une surveillance prolongée en fonction des facteurs pronostiques et du suivi inutile dans les situations sans risque de métastases ou de récurrence locale
- Après chirurgie à visée curative, refaire dans les 3-6 mois l'Octréoscan® si contributif initialement.
- L'échographie hépatique est l'examen de base de dépistage des métastases hépatiques (disponibilité, coût). Ses performances sont néanmoins plus faibles que celles des autres techniques d'imagerie (scanographie, IRM,

Octréoscan®)

- Tumeurs peu différenciées (toutes localisations): surveillance clinique rapprochée (1 à 3 mois) et, au moins tous les 3 mois, échographie hépatique + autres examens en fonction de la localisation et du traitement effectué
- Tumeurs rectales bien différenciées < 2 cm et n'atteignant pas la musculature et réséquées en totalité et sans métastases ganglionnaires et avec moins de 2 mitoses par 10 grands champs => pas de suivi
- Tumeurs appendiculaires < 1 cm ou 1 à 2 cm et base non envahie et absence de métastases ganglionnaires dans le méso-appendice et absence d'embolies veineuses ou lymphatiques et nature non adénocarcinoïde => pas de suivi
- Autres situations => suivi minimal annuel comprenant interrogatoire, examen clinique, contrôle de l'efficacité du traitement symptomatique éventuel + dosage des marqueurs initialement anormaux et chromogranine A (et 5HIAA x 2-3 jours si tumeur du grêle ou du côlon droit) + échographie hépatique + suivi local en fonction de l'organe. Si syndrome héréditaire, surveillance spécifique adaptée.
- L'intérêt de l'Octréoscan® à titre systématique pour la surveillance des malades opérés à visée curative n'est pas validé.

11.6. Traitement des récurrences des tumeurs endocrines digestives

Modifié le : 21/12/2007

REFERENCES

- Traitement symptomatique : prioritaire
- Mêmes traitements antitumoraux que les traitements indiqués ci-dessus en cas de métastases évolutives, après vérification de l'absence de contre-indications (toxicité cardiaque cumulée de l'adriamycine, toxicité rénale très fréquente induite par la streptozotocine ...)
- En cas de récurrence des métastases hépatiques, réévaluer les possibilités de résection chirurgicale
- Radiothérapie : os, décompression ...

Résumé des schémas thérapeutiques

5 FU-streptozotocine [4,20]=

- 5 FU 400 mg/m²/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5% + streptozotocine 500 mg/m²/j en perfusion de 2 h ds 250 ml de G 5% (en Y du 5 FU) de J1 à J5 tous les 42 j
- Attention au risque rénal lié à la streptozotocine

Interféron alpha-2b [12]=

- IntronA 3 à 5 millions d'unités en SC trois fois par semaine

Adriamycine-streptozotocine [4]=

- Adriamycine 50 mg/m²/j en iv stricte lente à J1 et J22 + streptozotocine 500 mg/m²/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5% tous les 42 jours de J1 à J5
- Attention au risque rénal lié à la streptozotocine

Dacarbazine [14,21]=

- Dacarbazine 250 mg/m²/j en perfusion de 30 min dans 100 ml de G 5% de J1 à J5 tous les 28 J [14]

ou

- Dacarbazine 650 mg/m² en perfusion de 30 min dans 500 ml sérum physiologique à J1 tous les 28 j [21]

Temozolomide [27]=

- 200 mg/m² per os pendant 5 jours toutes les 4 semaines

CDDP-étoposide [23,24]=

- Etoposide 100 mg/m²/j en perfusion de 2 h dans 250 ml de G 5% de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m² en perfusion de 2 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 21 jours [23]

ou

- Etoposide 120 mg/m²/j en perfusion de 1 h dans 250 ml de G 5% de J1 à J3 + CDDP 100 mg/m² en perfusion de 1 h dans 250 ml sérum physiologique à J2 tous les 28 jours [24] (très hématotoxique)

Irinotécan-CDDP [25]=

- Irinotécan 60 mg/m²/j en perfusion de 90 min dans 250 ml de G5% à J1, J8 et J15 + CDDP 60 mg/m² en perfusion de 1 h dans 250 ml de sérum physiologique à J1 tous les 28 jours

Chimioembolisation [5,6]=

- Contre-indications absolues : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère ; relatives : anastomose bilio-digestive ou prothèse biliaire
- Toutes les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation (minimum 2 cures)
- Choix du produit de chimiothérapie :
 - adriamycine (50 mg/m²)
 - streptozotocine (1500 mg/m²)
 - adriamycine (50 mg) + cisplatine (150 mg)
 - 5-FU (350 mg) + STZ (1000-2000 mg)
- Nécessité d'une anesthésie générale en cas d'utilisation de la STZ (douleurs intenses)
- Risque d'insuffisance hépatique : n'emboliser qu'un lobe à la fois (si envahissement hépatique > 60%)
- Hydratation suffisante
- En cas de syndrome carcinoïde, prévenir la crise carcinoïdienne par octréotide avant le geste et jusqu'à 48 h

REMERCIEMENTS AUX RELECTEURS : Michel Ducreux (Institut Gustave Roussy, Villejuif), Bruno Landi (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris), Didier Pillon (CH Bourg en Bresse).

11.7. Annexe 1

Modifié le : 17/12/2006

Classification OMS des tumeurs endocrines

La référence de la classification officielle est : Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. World Health Organization. International histological classification of tumours. Genève: Springer 2000.

	TE bien différenciée bénigne	TE bien différenciée à malignité incertaine	Carcinome endocrine bien différencié	Carcinome endocrine peu différencié
Différenciation histologique	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée
Atypies cellulaires	Aucune	Rares cellules	Inconstantes, modérées	Importantes
Nécrose	Absente	Possible, limitée	Possible, focale	Habituelle
Angioinvasion	Non	Possible	Possible	Possible
Taille	Estomac, intestin grêle : ≤ 1 cm	Estomac, intestin, grêle : > 1 cm	Estomac, intestin grêle : habituellement > 1	

Thésaurus National de Cancérologie

Version :10/01/2008

	Appendice : ≤ 2 cm Côlon, rectum : ≤ 2 cm Pancréas : < 2 cm	Appendice : > 2 cm Côlon, rectum : > 2 cm Pancréas : ≥ 2 cm	cm Côlon, rectum, pancréas, appendice : habituellement > 2 cm Pancréas : habituellement > 3 cm	
Index mitotique (nb de mitoses par 10 grands champs)	≤ 2	Pancréas > 2	Habituellement 2 à 10	Habituellement > 10
Index de prolifération (Ki67)	≤ 2 %	Souvent > 2 %	Habituellement 2 à 15 %	Habituellement > 15 %
Invasion locale	Tumeurs digestives : muqueuse/sous-muqueuse. Pancréas : intra-pancréatique	Tumeurs digestives : muqueuse/sous-muqueuse. Pancréas : intra-pancréatique	Tumeurs digestives (sauf appendice): Envahissement de la musculature ou au-delà Appendice : invasion du méso-appendice Pancréas : extension extra-pancréatique	
Métastases	Absentes	Absentes	Possibles	Possibles

[Remonter](#)

Chapitre : 11

Tumeurs endocrines digestives

Référence bibliographique

1. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological typing of endocrine tumours. Second edition. World Health Organization. International histological classification of tumours. Genève: Springer 2000.
2. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet JF, Dromain C, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery* 2003;133:375-82.
3. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995;169:36-42.
4. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
5. Ruszniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P, Sibert A, Hochlaf S, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer* 1993;71:2624-30.
6. Dominguez S, Denys A, Madeira I, Hammel P, Vilgrain V, Menu Y et al. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:151-7.
7. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, Heffernan B, Niedzwiecki D, Tao Y, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993;72:244-8.
8. Ducreux M, Ruszniewski P, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H et al. The antitumoral effect of the long-acting somatostatin analog lanreotide in neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3276-81.
9. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Gut* 1996;38:430-8.
10. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, Orlandini C, Ferdeghini M, Boni G et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2000;23:412-5.
11. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:92-7.
12. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1993;72:3099-105.
13. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y, Mansmann U, Golder W, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2689-96.
14. Altimari A, Badrinath K, Reisel H, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intraabdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987;102:1009-17.
15. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002;13:614-21.

16. Eriksson BK, Larsson EG, Skogseid BM, Löfberg AM, Lörelius LE, Öberg KE. Liver embolizations of patients with malignant neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Cancer* 1998;83:2293-301.
17. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, Martin JK, Nagorney DM, Kvols LK, et al. The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 1994;120:302-9.
18. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-64.
19. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
20. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;85:593-6.
21. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F, Ramadori G. Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *Am J Gastroenterol* 1995;90:627-31
22. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996 ;14 :1829-38.
23. Mityr E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351-5.
24. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-32.
25. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:85-91.
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.
27. Ekeblad et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.