

NÉOPLASIES NEUROENDOCRINES :

UNE NOUVELLE ÈRE A L'APOGÉE DE LA MULTIDISCIPLINARITÉ !

LOUSBERG L (1), COLLIGNON J (1), TROISFONTAINE F (1), PAULUS A (2), VAILLANT F (2), JADOUL A (*)
DELANNOY P (3), PETIGNOT S (3), PETROSSIANS P (3), ROHMER V (3), BECKERS A (3)

RÉSUMÉ : Les néoplasies neuroendocrines sont définies histologiquement par un phénotype cellulaire neuroendocrine commun. Ces néoplasies sont toujours considérées comme des tumeurs rares, bien que leur incidence soit en constante augmentation. L'hétérogénéité est omniprésente, que ce soit dans la localisation du cancer primitif, la présentation clinique, la classification histologique, le pronostic ainsi que dans les diverses options thérapeutiques, justifiant impérativement une prise en charge pluridisciplinaire spécialisée. Cette hétérogénéité et cette rareté expliquent que les connaissances soient parcellaires. Grâce à une majoration d'incidence, une volonté d'uniformisation de classification ainsi que l'arrivée d'avancées thérapeutiques majeures, telles que la radiothérapie interne vectorisée, l'avenir des néoplasies neuroendocrines semble plus que prometteur et palpitant. En pratique clinique quotidienne au CHU de Liège, nous espérons apporter notre pierre à l'édifice en recensant un maximum de cas dans des bases de données nationales et/ou internationales, en centralisant les discussions thérapeutiques au sein de concertations multidisciplinaires dédiées et en participant à des protocoles d'études cliniques multicentriques.

MOTS-CLÉS : *Néoplasie neuroendocrine - Hétérogénéité - Classification - Radiothérapie interne vectorisée - Avenir*

NEUROENDOCRINE NEOPLASMS : A NEW ERA TO THE TOP OF MULTIDISCIPLINARITY !

SUMMARY : Neuroendocrine neoplasms are histologically defined by a common neuroendocrine cellular phenotype. These are still considered as rare tumours even though their incidence is increasing. Heterogeneity is everywhere whether in the localization of the primitive cancer, the clinical presentation, the histological classification, the prognosis, as well as in therapeutic options, which clearly justifies specialized multidisciplinary care. Heterogeneity and scarcity explain the still fragmented nature of knowledge in this domain. Thanks to an increase in incidence, a desire for standardization of classification as well as the arrival of major therapeutic advances, such as vectorized internal radiotherapy, the future of neuroendocrine neoplasia seems more than promising and exciting. In our daily clinical practice at CHU Liège, we hope to bring our stone to the building by listing as many cases as possible in national and/or international databases, by centralizing therapeutic discussions within specific multidisciplinary concertations and by participating in multicenter study protocols.

KEYWORDS : *Neuroendocrine neoplasia - Heterogeneity - Classification - Vectorized internal radiotherapy - Future*

INTRODUCTION

Il a fallu attendre un peu moins d'un siècle entre la première description morphologique d'une tumeur neuroendocrine appendiculaire par von Merling en 1838 et son identification en tant qu'entité tumorale distincte des adénocarcinomes par Oberndorfer en 1907 (1). Le terme de système (neuro)endocrinien diffus n'a fait son apparition qu'en 1938 sous l'impulsion de Friederich Feyrter (1, 2), qui s'est basé sur l'observation de rares cellules retrouvées dans la plupart des organes, aux propriétés de coloration similaires et spécifiques. Ces cellules au phénotype particulier étaient supposées exercer une fonction cellulaire spécifique (2). Il est maintenant prouvé que les cellules neuroendocrines exercent une fonction régulatrice à distance sur des organes cibles (fonction endocrine), mais

également à un niveau local (fonction paracrine), et dont le rôle bien spécifique demeure souvent inconnu (3).

Depuis lors, les dénominations et classifications de ces entités tumorales n'ont cessé d'évoluer. Initialement dénommées «argentaffinomes» (4), elles ont, ensuite, reçu l'appellation «APUDomes» (Amine Precursor and Uptake Decarboxylation) (5). Ce n'est qu'en 1995 que Capella et coll. ont suggéré le terme «tumeur neuroendocrine» pour désigner toute tumeur développée aux dépens du système (neuro)endocrinien diffus (6).

En 2019, une nouvelle classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé a vu le jour, dans le but d'uniformiser une nomenclature rendue complexe par la multitude d'organes impliqués et par un très large spectre phénotypique tumoral (7, 8).

Il est donc simple, au vu de cet historique, de comprendre que les connaissances en termes de néoplasies neuroendocrines (NNE) sont parcellaires et en pleine explosion à l'heure actuelle à mesure que de nouvelles entités sont encore décrites et que leur incidence est en augmentation constante.

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service d'Endocrinologie, CHU Liège, Belgique.

(*) Service de Médecine nucléaire, CHU Liège, Belgique

DÉFINITION

Les NNE sont définies par un phénotype neuroendocrine, c'est-à-dire exprimant des marqueurs de différenciation neuroendocrine générale, à savoir la synaptophysine et les peptides du gène de la chromogranine. Les NNE peuvent s'observer dans des organes endocriniens (hypophyse, parathyroïde, thyroïde, surrénales) ainsi que dans tous les organes comprenant le système cellulaire (neuro)endocrinien diffus (peau, système respiratoire, sein, système digestif, arbre urinaire et organes reproductifs). Les NNE présentent une morphologie distincte et unique, similaire dans tous les organes et non attribuable à un organe donné si des antigènes spécifiques du site ne sont pas recherchés (hormones, facteurs de transcription) (3). Les NNE digestives sont les plus fréquentes, suivies des pulmonaires. Les autres entités sont nettement plus rares.

La majorité des tumeurs neuroendocrines sont sporadiques. Toutefois, elles peuvent s'intégrer dans des syndromes héréditaires dont les plus connus sont les NNE multiples de types 1 et 2 (NEM 1 et 2), la maladie de Von Hippel-Lindau, la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse de Bourneville. La probabilité d'un syndrome héréditaire sous-jacent varie selon la localisation tumorale : 10 % pour les tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (essentiellement les tumeurs pancréatiques et les gastrinomes duodénaux), 25 % pour les tumeurs bronchiques/thymiques, 25 % pour les carcinomes médullaires de thyroïde, et jusqu'à 40 % au moins pour les phéochromocytomes/paragangliomes (9).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques officielles sur les tumeurs neuroendocrines en Belgique sont assez pauvres. Les seules données accessibles figurent dans le Registre du Cancer et concernent la région flamande entre 2001 et 2010. L'incidence est évaluée à 6,21 nouveaux cas par 100.000 habitants (10). Cependant, et pour des raisons demeurant incertaines, tant l'incidence que la prévalence des NNE sont en forte augmentation ces dernières années. Ainsi, selon une étude rétrospective récente du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), l'incidence des NNE tous sites confondus est passée de 1,09 cas par 100.000 habitants en 1973 à 6,98 cas par 100.000 habitants en 2012, soit 6,4 fois plus en 40 ans (11). L'augmentation d'incidence est significative dans tous les sites et à tous les stades tumoraux (12).

La prévalence est également en hausse. Ainsi, aux Etats-Unis en 2012, elle est évaluée à 0,5 % de la population, soit plus de 170.000 cas (11).

CLASSIFICATION

La nomenclature actuelle des NNE contient des définitions historiques qui se rapportent à des caractéristiques spécifiques du site tumoral. Cette classification peut donc générer de la confusion et induire une prise en charge thérapeutique non optimale. C'est la raison pour laquelle les experts en histopathologie des NNE proposent actuellement une classification uniformisée pour tous les sites tumoraux, à l'exception des paragangliomes/phéochromocytomes qui conservent une classification spécifique (8). On distingue deux classes tumorales, les tumeurs neuroendocrines (TNE), bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE), peu différenciés, à petites ou grandes cellules (**Tableau I**). Un grade est alors attribué selon la prolifération cellulaire (Ki67 et index mitotique). Les carcinomes neuroendocrines sont d'office de grade 3, le grade le plus élevé, mais les tumeurs neuroendocrines peuvent être de grade 1, 2 ou 3. Cette classification est validée et utilisée pour les tumeurs neuroendocrines digestives (7). Pour les autres sites, elle est proposée par les experts, mais non encore validée. La prise en charge thérapeutique est très différente selon le grade et la différenciation tumorale (8). On comprend donc aisément le rôle central du pathologiste dans le parcours thérapeutique du patient.

Une entité rare doit également être mentionnée : il s'agit des MINENs (Mixed Neuroendocrine- Non-neuroendocrine Neoplasms, anciennement dénommés MANEC). Ces tumeurs sont rares. Elles associent un contingent neuroendocrine, le plus souvent un car-

Tableau I. Classification histologique OMS 2019 des néoplasies neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques.

Néoplasies neuroendocrines bien différenciées = TNE (tumeurs neuroendocrines)	
TNE grade 1	< 2 mitoses/10 HPF ET Ki67 < 3 %
TNE grade 2	2-20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 3-20 %
TNE grade 3	> 20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 > 20 %
Néoplasies neuroendocrines peu différenciées = CNE (carcinomes neuroendocrines)	
CNE à petites cellules	> 20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 > 20 %
CNE à grandes cellules	> 20 mitoses/10 HPF et/ou Ki67 > 20 %
HPF : High Power Field	

cinome, à un contingent non neuroendocrine, généralement un adénocarcinome; les deux composants représentent au moins 30 % de la totalité tumorale. Le pronostic est intermédiaire entre celui des deux composants. La prise en charge est généralement dictée par le contingent le plus agressif (13).

PRONOSTIC

Le pronostic des NNE est très hétérogène. Logiquement, il y a autant de pronostics qu'il existe d'entités tumorales. Sur base de données parues en 2008, on estime que 48 % des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine métastatique bien différenciée de grades 1 et 2 sont en vie à 3 ans du diagnostic et 17 % sont encore en vie à 10 ans du diagnostic. La situation est radicalement différente pour les carcinomes neuroendocrines métastatiques puisque seuls 25 % des patients sont en vie après un an et 7 % à 3 ans du diagnostic (12).

PRÉSENTATION CLINIQUE

Il existe plusieurs modes de présentation des NNE. Environ 60 à 65 % de ces néoplasies sont «non fonctionnelles». Elles sont souvent découvertes de façon fortuite ou se manifestent par des symptômes non spécifiques (nausées, perte de poids, inconfort abdominal), voire un syndrome de masse. Par contre, 35 à 40 % des néoplasies neuroendocrines sont fonctionnelles. Dans ce cas, la symptomatologie sera intimement liée à la production hormonale (14). Les syndromes les plus connus sont le syndrome carcinoïde et les syndromes hormonaux liés aux NNE pancréatiques et duodénaux. N'oublions pas non plus le cas particulier des paragangliomes/phéochromocytomes sécrétants, générant une hypersécrétion de catécholamines, celle-ci pouvant être responsable de manifestations cardiovasculaires sévères (poussées hypertensives, palpitations, dissections aortiques,...).

SYNDROME CARCINOÏDE

La prévalence du syndrome carcinoïde chez tous les patients atteints d'une NNE serait d'environ 20 %. D'un point de vue physiopathologique, on l'attribue à la sécrétion de substances vasoactives par la néoplasie dont la sérotonine, mais également les tachykinines, l'histamine, la kallikréine, les prostaglandines, les catécholamines et la motiline. Les patients atteints d'un syndrome carcinoïde présentent, généralement, des métastases hépatiques, expliquant alors que la produc-

tion intrahépatique surpasse le métabolisme de ces substances. Les manifestations cliniques principales sont une diarrhée sécrétoire chez plus de 80 % des patients, des flushs cutanés chez 50 à 85 % des patients, des douleurs abdominales liées à une fibrose mésentérique chez 40 % des patients, un prurit, un rash cutané, des palpitations et un bronchospasme (14).

Les complications principales sont la crise carcinoïde, potentiellement mortelle et liée à une libération très rapide des hormones vasoactives (par exemple, en cas de chirurgie d'exérèse), ainsi que les complications fibrotiques telles que le cœur carcinoïde et la fibrose mésentérique (14).

Le cœur carcinoïde est provoqué par un dépôt fibreux sur les valves cardiaques droites ainsi qu'un épaississement de l'endocarde, aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. Le seul traitement reste chirurgical. Son pronostic est mauvais avec 30 % de survie à 3 ans. Le facteur de risque principal actuellement reconnu est un taux élevé d'acide 5-hydroxyindolacétique ou 5-HIAA urinaire (métabolite urinaire de la sérotonine). Il est crucial de le dépister par une échocardiographie annuelle chez les patients présentant une élévation des 5-HIAA urinaires. Certains experts suggèrent un dosage bisannuel des NT-proBNP (Brain Natriuretic Peptide, partie N-terminale), avec réalisation d'une échocardiographie si la valeur est supérieure à 260 ng/ml (14, 15).

La fibrose mésentérique est associée à la présence de métastases ganglionnaires mésentériques et peut aboutir à une obstruction intestinale, une occlusion vasculaire mésentérique ou encore une hydronéphrose. Afin de limiter le risque de complications liées à la fibrose mésentérique, la résection d'une NNE grêle et des métastases ganglionnaires doit toujours être discutée même dans le cas de tumeurs multimétastatiques et ce, bien que l'impact sur la survie demeure débattu (14).

TUMEURS FONCTIONNELLES PANCRÉATIQUES ET DUODÉNALES

La présentation clinique est liée ici à la production hormonale. Les tumeurs pancréatiques et duodénales fonctionnelles les plus connues sont l'insulinome, responsable d'hypoglycémies, et le gastrinome, à l'origine d'ulcères gastriques multiples ou de diarrhée (16).

SYNDROMES PARANÉOPLASMIQUES DIVERS

De façon générale, les NNE peuvent sécréter tout un panel hormonal, variable, expliquant une diversité sémiologique majeure. Ainsi, des syn-

dromes paranéoplasiques, tels que le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) ou SIADH (fréquemment objectivé dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules), le syndrome de Cushing par sécrétion d'ACTH (Adreno CorticoTropic Hormone) ou de CRF (Corticotropin-Releasing Factor) ou encore des manifestations cutanées paranéoplasiques, ne sont pas exceptionnels.

DIAGNOSTIC

La stratégie diagnostique repose, comme pour toute néoplasie, sur une localisation tumorale avec évaluation précise de l'extension, ainsi que sur un diagnostic histologique rigoureux au moyen d'une biopsie afin de pouvoir préciser la différenciation et le grade tumoral. Une cytologie seule est insuffisante pour répondre à ces questions. La particularité de la mise au point diagnostique des NNE repose sur l'apport majeur et spécifique de la médecine nucléaire.

La plupart des NNE bien différenciées expriment des récepteurs à la somatostatine. Ainsi, le développement, ces dernières années, d'une tomographie à émission de positons utilisant des analogues de somatostatine couplés à un traceur radioactif (marqué au Gallium 68) nous a offert la méthode d'imagerie moléculaire la plus sensible et la plus spécifique des NNE bien différenciées. La tomographie à émission de positons au fluorodésoxyglucose (FDG) conserve un intérêt non négligeable pour les néoplasies à haut index prolifératif, pour les cancers médullaires thyroïdiens agressifs ainsi que les phéochromocytomes/paragangliomes métastatiques liés à une mutation du gène de la succinate déshydrogénase B (SDHB) (17). Elle peut également aider dans la prise de décision thérapeutique des NNE pancréatiques. Enfin, le traceur fluorodopamine (f-DOPA) s'avère très utile pour les cancers médullaires de la thyroïde, certaines formes héréditaires de phéochromocytomes/paragangliomes (18), ainsi que pour la localisation, parfois difficile, des tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle. Malheureusement, ce traceur n'est pas disponible en Belgique (19-21).

Certains marqueurs biologiques peuvent également être utilisés dans la mise au point diagnostique et le suivi. Le métabolite urinaire de la sérotonine, le 5-HIAA, est particulièrement utile pour le diagnostic des NNE intestinales et dans le cadre d'un syndrome carcinoïde. La chromogranine A est un marqueur sérique, présent dans les granules neurosécrétoires des cellules neuroendocrines, et pouvant être élevée dans le cas de néoplasies fonctionnelles ou non. En

Belgique, l'analyse est à charge du patient et coûte un peu moins de 40 euros. Son utilité est débattue en raison de multiples facteurs perturbant son dosage. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons en est l'exemple le plus connu. La «Neuron Specific Enolase» (NSE) est utilisée dans les carcinomes neuroendocrines (dont le carcinome pulmonaire à petites cellules est le plus fréquent). Une majoration des catécholamines urinaires sera recherchée dès suspicion de paragangliome. La thyrocalcitonine est le marqueur de choix des carcinomes médullaires de la thyroïde. Enfin, des hormones diverses telles que l'insuline, le glucagon, le peptide vasoactif intestinal (VIP), la gastrine, le cortisol urinaire, l'ADH, seront dosés sur base d'une suspicion clinique de tumeur fonctionnelle (22).

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

De multiples options thérapeutiques, très hétérogènes, sont disponibles, dont de récentes techniques extrêmement prometteuses. Plus que dans tout autre domaine oncologique, la prise en charge repose sur un diagnostic histologique très précis et nécessite une discussion multidisciplinaire attentive et spécialisée, basée sur des guidelines établis par les sociétés expertes, principalement l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) ainsi que l'ESMO (European Society of Medical Oncology). Même en situation métastatique, l'espérance de vie peut être très longue et justifie le recours à diverses options locorégionales, y compris chirurgicales. Nous ne discuterons pas ici de la prise en charge des néoplasies hypophysaires, des paragangliomes ainsi que des carcinomes médullaires de thyroïde, qui sont rares et nécessitent une prise en charge en centre endocrinologique expert. Notre objectif ici est uniquement de présenter les principes généraux de la prise en charge et d'exposer les différentes options. Comme les NNE demeurent rares, seules quelques études prospectives de grande ampleur, de phase 3, à forte puissance statistique, existent. La plupart des guidelines reposent donc sur des avis d'experts.

RÉSECTION CHIRURGICALE (19, 23-25)

La chirurgie demeure la pierre angulaire du traitement curatif des NNE. La chirurgie doit toujours être considérée dans le cas d'une maladie résécable, à l'exception de certaines petites tumeurs neuroendocrines pancréatiques qui peuvent faire l'objet d'une simple surveillance. Après une résection à visée curative, aucun traitement adjuvant n'est validé à ce jour, quel que

soit le type de NNE, mais un suivi plus ou moins rapproché est conseillé au long cours.

En cas de maladie non résécable, la chirurgie peut être également discutée dans deux situations :

- le débulking (réduction de la masse tumorale), lorsque plus de 70 % de la néoplasie est résécable en cas de tumeur fonctionnelle non contrôlée ou en cas de maladie stable avec une masse symptomatique;
- très rarement, une transplantation hépatique chez des jeunes patients hautement sélectionnés (< 55 ans, maladie stable sur au moins 6 mois, moins de 50 % d'envahissement hépatique, Ki67 < 5 %, primitif intestinal réséqué complètement, absence de maladie extrahépatique).

THERAPIES LOCORÉGIONALES (19, 23-25)

Il n'existe aucune étude prospective concernant les thérapies locorégionales. Leur utilisation repose sur des avis d'experts et dépend de l'histologie de la tumeur, de son évolution, ainsi que de l'expertise du centre ! Elles doivent être envisagées rapidement en cas de tumeur fonctionnelle non contrôlée et non résécable. En outre, elles peuvent être considérées fréquemment dans l'évolution d'une maladie métastatique bien différenciée et lente, en alternative ou en complément au traitement systémique, principalement mais non exclusivement dans le cas des carcinomatoses hépatiques. Il peut s'agir d'embolisation artérielle, de chimioembolisation, de radioembolisation, de radiofréquence ou encore de cryothérapie.

ANALOGUES DE SOMATOSTATINE (19, 23-25)

Les analogues de somatostatine à longue durée d'action (octréotide ou lanréotide) ont révolutionné l'approche médicale initiale des TNE et sont utilisés dans deux situations :

- le contrôle symptomatique des tumeurs fonctionnelles à un intervalle de 4 semaines ou moins selon la nécessité clinique. Des analogues à courte durée d'action peuvent être ajoutés durant les 10 premiers jours en cas de symptômes sévères;
- le traitement antitumoral de première ligne des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grades 1 et 2 à un intervalle de 4 semaines. L'efficacité antitumorale de l'octréotide et du lanréotide a été validée dans deux études de phase 3 (26, 27).

Le traitement est d'administration simple. Il existe même des formulations préremplies qui peuvent être injectées par le patient lui-même,

en sous-cutané profond. La tolérance est généralement excellente. Les effets secondaires principaux sont de la diarrhée et des douleurs abdominales qui s'estompent après quelques jours, l'apparition de lithiases vésiculaires ainsi qu'une bradycardie. Une attention particulière doit être portée aux patients déjà sous bêta-bloquants.

CHIMIOTHÉRAPIES (19, 23-25)

La chimiothérapie est le traitement principal des carcinomes neuroendocrines métastatiques. Le schéma utilisé est un doublet à base de platine-étoposide. Le carcinome pulmonaire à petites cellules en est l'exemple le plus connu.

Une bonne différenciation cellulaire et un plus faible taux de prolifération (Ki67 < 55 %) sont prédictifs d'une mauvaise réponse sous platine-étoposide. Dès lors, les TNE bien différenciées de grade 3, qui ont le plus souvent un Ki67 entre 20 et 50 %, devraient probablement être traitées comme des TNE bien différenciées de grade 2 (20).

Dans le cas des tumeurs neuroendocrines bien différenciées, l'utilisation de la chimiothérapie est plus débattue. Elle repose sur de petites séries de patients, non randomisées, souvent rétrospectives. Le taux de réponse semble plus important pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques. L'indication doit être discutée en concertation multidisciplinaire spécialisée. Les régimes les plus utilisés sont : streptozotocine-5-fluorouracil (5FU), dacarbazine-5FU, témozolomide-capécitabine, streptozotocine-doxorubicine. La streptozotocine reste la drogue de premier choix dans les tumeurs pancréatiques, mais elle n'est plus disponible en Belgique à l'heure actuelle. Il est intéressant de noter qu'un déficit en O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase ou MGMT (expression altérée ou méthylation du promoteur) semble être un biomarqueur de bonne réponse aux agents alkylants. À l'inverse, une surexpression du MGMT semble liée à une mauvaise réponse aux agents alkylants (28). En seconde intention, des doublets de chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan peuvent également être envisagés, sur base d'avis d'experts.

INTERFÉRON-ALPHA (19, 23-25)

Il peut être rarement utilisé en complément des analogues de somatostatine pour les tumeurs fonctionnelles insuffisamment contrôlées, ou alors, à visée antitumorale lorsqu'il n'y a aucune autre drogue envisageable, principalement dans le cas des néoplasies intestinales bien différenciées. Son utilisation ne repose sur aucune don-

née prospective solide. Le traitement est assez toxique, avec essentiellement de la fièvre, des frissons et une myélosuppression.

TÉLOTRISTAT ÉTIPRATE (19, 23-25)

Ce traitement récent est un inhibiteur oral de la synthèse de sérotonine. Son utilisation a été validée en complément des analogues de somatostatine dans les diarrhées réfractaires des syndromes carcinoïdes non contrôlés. En Belgique, il est remboursé dans cette indication depuis 2019.

ÉVÉROLIMUS (19, 23-25)

La voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) est fréquemment évoquée dans les mécanismes de carcinogenèse des NNE. L'inhibiteur de mTOR, l'évérolimus, a démontré son efficacité clinique dans deux études de phase 3, pour le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grades 1 et 2 digestives et pulmonaires, progressives (29, 30). Dans cette indication, il est prescrit à la dose quotidienne de 10 mg. Les effets secondaires principaux sont la mucite, la diarrhée, le rash cutané, les infections, la fatigue. On peut également observer une anémie, une neutropénie, des hyperglycémies et, plus rarement, une pneumopathie médicamenteuse potentiellement grave.

SUNITINIB (19, 23-25)

Les NNE expriment le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et les récepteurs au VEGF. Ainsi, le sunitinib a été testé pour son action antiangiogénique, via l'inhibition des récepteurs au VEGF 1, 2 et 3. Son efficacité a été confirmée dans une étude de phase 3 pour les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (uniquement) bien différenciées, de grades 1 et 2 (avec un Ki67 < 20 %), progressives (31). Dans cette indication, il est prescrit à la dose quotidienne de 37,5 mg. Les effets secondaires principaux observés sont l'hypertension artérielle, la diarrhée, les nausées, les vomissements et l'asthénie.

RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE (19, 23-25)

La PRRT («Peptide Receptor Radionuclide Therapy») est une radiothérapie interne vectorisée utilisant des analogues de somatostatine couplés à un émetteur β^- , souvent du lutétium. Cet émetteur exerce donc une toxicité très sélective sur les cellules exprimant fortement les récepteurs à la somatostatine. Il s'agit de LA révolution thérapeutique en ce qui concerne

les NNE. Son efficacité majeure a été confirmée dans une étude de phase 3 chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée, intestinale uniquement, et progressive sous analogues de somatostatine (32). On observe une réduction du risque de progression de 79 %. Le bénéfice du traitement est observé, quels que soient les facteurs de stratification et les facteurs pronostiques (l'intensité de fixation des analogues de somatostatine marqués, le grade 1 ou 2, l'âge, le sexe et les taux de marqueurs tumoraux). La toxicité est très faible avec, essentiellement, une myélosuppression significative chez moins de 10 % des patients. Le traitement s'administre en intraveineux, à raison de 4 injections toutes les 8 semaines. Les patients sont hospitalisés et hydratés avec une solution néphroprotectrice et leurs déchets sont récoltés.

Il n'y a pas d'étude de phase 3 réalisée pour d'autres tumeurs primitives, mais le traitement semble tout aussi efficace, notamment dans le pancréas (33).

Sur base de ces résultats spectaculaires, le traitement a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 2018. Il est actuellement remboursé dans plusieurs pays européens dont la France et les Pays-Bas. Nous sommes malheureusement toujours dans l'attente de son remboursement en Belgique. La gestion des déchets nucléaires semble poser problème.

CONCLUSION

Les connaissances sur les NNE ne cessent de se développer. Espérons qu'avec une majoration de leur incidence, une uniformisation de leur nomenclature, ainsi qu'un recensement dans d'importantes bases de données nationales et internationales, nous assisterons à la conduite d'études cliniques de plus grande ampleur, permettant des avancées thérapeutiques majeures, comme cela est actuellement le cas avec la radiothérapie interne vectorisée. L'hétérogénéité tumorale, les longs parcours thérapeutiques ainsi que la multitude de systèmes impliqués justifient impérativement une prise en charge multidisciplinaire spécialisée. C'est dans cette optique que nous avons créé, au CHU de Liège, une concertation oncologique multidisciplinaire destinée aux néoplasies neuroendocrines, quel qu'en soit le cancer primitif. Nous participons également au recensement de nos cas dans une base de données nationale belge et internationale française, qui est, à ce jour, la plus grande base de données européennes de NNE. Les perspectives futures

sont extrêmement intéressantes. Puissent nos autorités le comprendre et prendre en compte la majoration d'incidence de ces néoplasies pour autoriser le remboursement élargi de la radiothérapie interne vectorisée, symbole de LA révolution thérapeutique dans ce domaine oncologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klöppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol* 2007;**18**:141-4.
2. Arnold R. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;**19**:491-505.
3. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer* 2020;**27**:R211-R8.
4. Masson P. Carcinoids (argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Am J Pathol* 1928;**4**:181-212.
5. Pearse AG. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;**17**:303-13.
6. Capella C, Heitz PU, Höfler H, et al. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;**425**:547-60.
7. Klimstra DS, Klöppel G, La Rosa S, Rindi G. Classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. Dans : *WHO classification of tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours*. 5th ed. WHO;2019:16-22.
8. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 2018;**31**:1770-86.
9. O'Shea T, Druce M. When should genetic testing be performed in patients with neuroendocrine tumours ? *Rev Endocr Metab Disord* 2017;**18**:499-515.
10. Belgian Cancer Registry. En ligne : www.kankerregister.org - Dernière consultation le 16/03/2021.
11. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;**3**:1335-42.
12. 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.
13. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, et al. Digestive system mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2017;**105**:412-25.
14. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol* 2020;**2020**:8341426.
15. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, et al. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:1288-304.
16. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;**95**:98-119.
17. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;**46**:2112-37.
18. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers (Basel)* 2019;**11**:1505.
19. Société nationale française de gastroentérologie. Thésaurus national de cancérologie digestive. <http://www.tncc.org> - Dernière consultation le 16/03/2021.
20. de Mestier L, Deguelle-Lardière S, Brixi H, et al. Digestive neuroendocrine tumors. *Rev Med Interne* 2016;**37**:551-60.
21. Balogova S, Talbot JN, Nataf V, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;**40**:943-66.
22. O'Toole D, Grossman A, Gross D, et al. ENETS Consensus Guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;**90**:194-202.
23. Pavel M, O'Toole D, Costa F, 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.
24. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;**31**:844-60.
25. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;**S0923-7534(21)00011-9**.
26. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;**371**:224-33.
27. 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.
28. de Mestier L, Couvelard A, Blazevic A, et al. Critical appraisal of MGMT in digestive NET treated with alkylating agents. *Endocr Relat Cancer* 2020;**27**:R391-R405.
29. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;**364**:514-23.
30. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;**387**:968-77.
31. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;**364**:501-13.
32. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;**376**:125-35.
33. Ramage J, Naraev BG, Halfdanarson TR. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2018;**45**:236-48.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Lousberg, Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.
Email : laurence.lousberg@chuliege.be