

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **22 décembre 2017**.

1. Généralités

- **Les TNE du pancréas** sont des tumeurs développées au niveau pancréatique avec une différenciation neuroendocrine prédominante.
- Le terme "neuroendocrine" remplace les autres dénominations de ces tumeurs.
- Dans son acception la plus restreinte, le terme de *carcinoïde* est réservé actuellement aux tumeurs neuroendocrines digestives bien différenciées associées à un syndrome carcinoïde clinique dû à l'hypersécrétion de sérotonine (tumeurs dites fonctionnelles).
- Les néoplasies peuvent se situer dans tout l'appareil digestif, incluant le tube digestif, le pancréas et le foie.
- On distingue les tumeurs fonctionnelles (responsables de symptômes liés à une production tumorale de peptides ou d'amines) des tumeurs non fonctionnelles (sans symptôme lié à une production de peptides ou d'amines), les premières nécessitant un traitement symptomatique spécifique.
- L'analyse anatomo-pathologique de la tumeur doit être obtenue (biopsie, chirurgie) avant tout traitement médical.
- Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont le caractère peu différencié de la tumeur, le grade élevé (indice de prolifération, index mitotique) et le stade métastatique.
- Tous les dossiers de malades atteints de tumeurs neuroendocrines (TNE) doivent être discutés en RCP régionale dans le cadre du réseau national spécifique aux tumeurs neuroendocrines, **RENATEN**, agréé par l'INCa.
- Les TNE du pancréas incluent :
 - les **tumeurs neuroendocrines bien différenciées G1 et G2** (de bas grade et de grade intermédiaire). Les tumeurs neuroendocrines peuvent être associées à des symptômes cliniques caractéristiques liés à une hypersécrétion hormonale (tumeur neuroendocrine fonctionnelle) ou elles peuvent être non fonctionnelles.
 - les **G3**, avec nouvelle classification OMS/IARC 2017 qui distingue :
 - les tumeurs neuroendocrines (TNE), bien différenciées
 - et les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés (Cf. Classification OMS 2017). Cela a un impact pronostic et thérapeutique.
 - les **carcinomes adénonéuroendocrines mixtes (MENEN** (ou MiNEN) : Mixed Endocrine -NonEndocrine Neoplasm) présentent 2 contingents à la fois exocrine et neuroendocrine. Chaque composante étant représentée à plus de 30 %.
- Diagnostic positif : la morphologie et l'expression immunohistochimique des marqueurs neuroendocrines chromogranine A et synaptophysine.
Elles doivent être classées selon la classification OMS 2017 commune aux TNE digestives. En pratique, il est également nécessaire de préciser la différenciation tumorale même pour les G3.
- En fonction des caractères cliniques, l'étude immunohistochimique des sécrétions peptidiques peut être utile pour confirmer un diagnostic de tumeur fonctionnelle.
- La dénomination tumorale basée sur les syndromes (insulinome, gastrinome) est réservée aux tumeurs fonctionnelles s'accompagnant du syndrome clinique correspondant. Elle ne doit pas être utilisée pour les tumeurs non fonctionnelles même si les hormones sont détectées dans les cellules tumorales en immunohistochimie et/ou dans le sérum.
- Elles s'intègrent dans un tableau de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) dans 15 à 25 % des cas :
 - calcémie et parathormone à doser systématiquement
 - évaluation biomoléculaire NEM 1 :
 - si âge ≤ 50 ans
 - si histoire familiale évocatrice
 - si atteinte de deux organes (hypothalamus, surrénale, hypophyse, thymus/bronche, duodéno pancréas).
- La chromogranine A sérique, connaissant les limites de son dosage, est utile avant traitement pour évaluer la masse tumorale et l'évolutivité de la tumeur après traitement (dans le suivi).
- La localisation des tumeurs neuroendocrines du pancréas est pancréatique pour toutes les tumeurs sauf pour :
 - insulinome : 98 % pancréas et 2 % ailleurs (pancréas aberrant, duodénum, antre, hile de la rate)
 - gastrinome : 45 % pancréas, 45 % paroi duodénum et 10 % ailleurs (ganglion, estomac, pylore, jéjunum, foie, vésicule, capsule rénale, mésentère, cœur, épiploon).
- Voir aussi le [site du GTE](#) (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines).

2. Traitement des sécrétions hormonales dans les TNE fonctionnelles

- La prise en charge du syndrome sécrétoire doit être une des premières étapes de la prise en charge d'un patient porteur d'une TNE lorsqu'elle est fonctionnelle (c'est-à-dire que la sécrétion est responsable de manifestations cliniques) car il peut parfois mettre en jeu rapidement le pronostic vital et a toujours un impact sur les symptômes et la qualité de vie.
- La réduction du volume tumoral ("debulking") peut permettre de contrôler le syndrome sécrétoire. La méthode est à discuter : chirurgie, radiologie interventionnelle, chimiothérapie à visée cytoréductive, radiothérapie métabolique....

2.1. Insulinome

- La priorité est de contrôler les hypoglycémies, en pré-opératoire pour les insulinomes bénins et au long cours pour les insulinomes malins, par :
 - 1^{ère} intention : diazoxide : action rapide, à débiter entre 200 et 400 mg/j et augmenter progressivement jusqu'à contrôle des glycémies.
 - 2^{ème} intention : analogues de la somatostatine : introduction prudente car risque possible d'aggravation paradoxale des hypoglycémies.
 - évérolimus (inhibiteur mTOR) : option intéressante pour les insulinomes malins car possède une efficacité antitumorale et un effet hyperglycémiant.
 - autres mesures : fractionnement des repas, perfusion de sérum glucosé 30 %, corticoïdes... (à utiliser de façon adjuvante ou dans l'attente de l'efficacité des autres traitements).

2.2. Syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à fortes doses : à ne jamais arrêter car les complications liées peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

2.3. Vipome

- Analogues de la SMS efficaces contre les diarrhées et les troubles hydro-électrolytiques
- Réduction du volume tumoral souvent nécessaire.

2.4. Glucagonome

- Analogues de la SMS efficaces sur l'atteinte cutanée et les troubles digestifs.

2.5. Hypercorticisme par sécrétion d'ACTH

- Les différents traitements disponibles peuvent :
 - inhiber la sécrétion tumorale d'ACTH
 - bloquer la synthèse surrénalienne de cortisol
 - bloquer le récepteur du cortisol
- Les traitements peuvent être associés entre eux dans les formes sévères. Dans les formes très sévères, une surrénalectomie bilatérale de sauvetage est parfois nécessaire, à discuter en milieu spécialisé pour ne pas retarder le traitement antitumoral.

2.6. Hypercalcitonémie

- Rarement symptomatique, il n'existe pas de molécule bloquant spécifiquement la sécrétion ou l'effet de la calcitonine.
- Les analogues de la SMS sont inefficaces.

3. Anato-pathologie

3.1. Classification OMS 2017

(Klöppel, 2017)

- La classification OMS 2017 distingue, en fonction de l'index de prolifération :

Classification OMS 2017		Ki67	Index mitotique nombre de mitoses pour 10 champs
Tumeurs Neuro-Endocrines (TNE) bien différenciées	TNE G1	<3 %	<2/10 HPF
	TNE G2	3-20 %	2-20/10 HPF
	TNE G3	>20 %	>20/10 HPF
Carcinomes Neuro-Endocrines (CNE) peu différenciés G3		>20 %	>20/10 HPF
Carcinomes adénoendocrines mixtes (MENEN)			

- L'évaluation de l'index mitotique nécessite une lecture sur 50 champs x 400 (1 champs x 400 = 0,2 mm²). L'index de prolifération se calcule sur 500 à 2000 cellules dans les zones où le nombre de noyaux marqués est le plus élevé.
- Il existe des carcinomes neuroendocrines de grade 3 bien différenciés dont le diagnostic est difficile et doit faire envisager une relecture par le Réseau National de référence anato-pathologique de prise en charge des Tumeurs Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires : TENpath et dont la prise en charge nécessite une stratégie thérapeutique différente.

3.2. Classification TNM des TNE du pancréas : édition UICC (2017)

(Brierley, 2017)

T. Tumeur endocrine primitive	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur limitée au pancréas* <2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas* de taille 2 à 4 cm
T3	Tumeur limitée au pancréas* de taille >4 cm ou envahissant le duodénum ou le canal biliaire
T4	Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi des gros vaisseaux (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure)
Noter m si tumeurs multiples quel que soit T	
N. Adénopathie(s) régionale(s)	

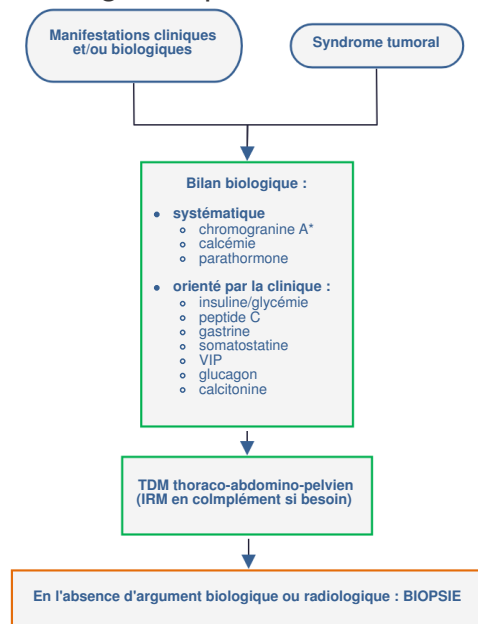
Nx	Adénopathie(s) régionale(s) non évaluable(s)
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	Adénopathie(s) régionale(s) métastatique(s)
M. Métastase(s)	
Mx	Métastase(s) à distance non évaluable(s)
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance :
M1a	métastases hépatiques
M1b	métastase dans au moins un site extra-hépatique (poumon, ovaire, ganglion non régional, péritoine, os)
M1c	métastases hépatiques et osseuses

* limitée au pancréas : pas d'invasion des organes adjacents ni de la paroi des gros vaisseaux ; l'extension du tissu adipeux péripancréatique n'est plus un critère de la classification TNM.

4. Informations minimales pour présenter un dossier de TNE du pancréas en RCP

- Données socio-démographiques.
- État général.
- Symptômes cliniques ou non (liés à la sécrétion).
- Résultats du bilan d'extension tel qu'il est prévu par le référentiel, les explorations biologiques étant orientées par les données cliniques.
- Comorbidités.
- Histoire personnelle et familiale - recherche NEM 1 (tumeur hypophyse, hyperparathyroïdie primaire, tumeur endocrine thymique et/ou bronchique).
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique avec TNM et grade (si malade déjà opéré), nombre de mitoses, Ki67 et différenciation tumorale.
- Résultat des biopsies (le cas échéant).

5. Conduite à tenir diagnostique



* Les résultats du dosage de la chromogranine A sont à intégrer en fonction du contexte, des prises médicamenteuses...

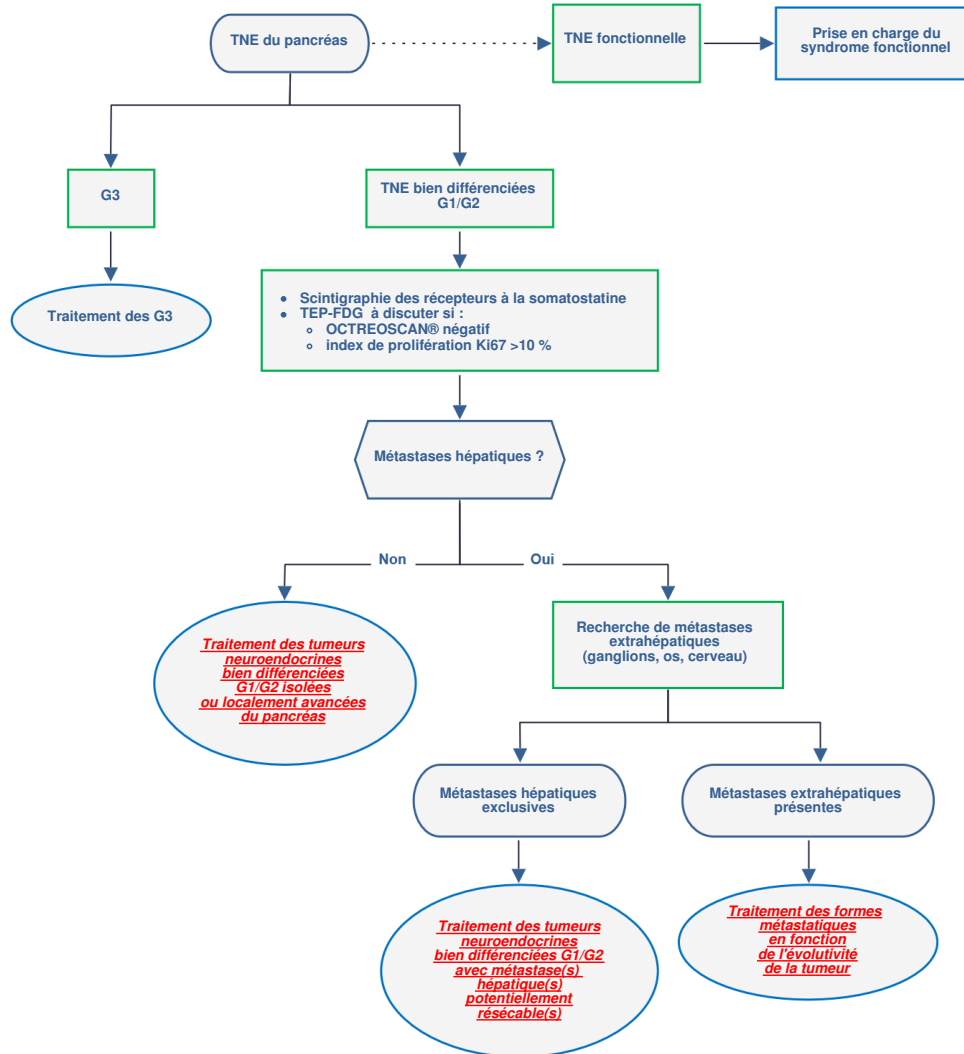
- L'échoendoscopie pratiquée par un opérateur entraîné est recommandée. Elle permet la réalisation de ponction/biopsie en cas de doute diagnostique.
- L'échoendoscopie est à réaliser systématiquement en cas de gastrinome car elle explore la paroi du duodénum et la tête du pancréas.

6. Bilan pré-thérapeutique

- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM-TAP)** : avec temps artériel tardif (30 secondes) puis portal (70 secondes) ; les TNE bien différenciées sont très vascularisées.
- **IRM hépatique** :
 - est plus sensible que la TDM pour détecter les métastases hépatiques
 - doit comporter obligatoirement des séquences de diffusion.
- **Pour les TNE du pancréas bien différenciées G1/G2** :
 - scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (OCTREOSCAN®)
 - TEP-FDG à discuter si :
 - OCTREOSCAN® négatif

- index de prolifération Ki67 >10 %.

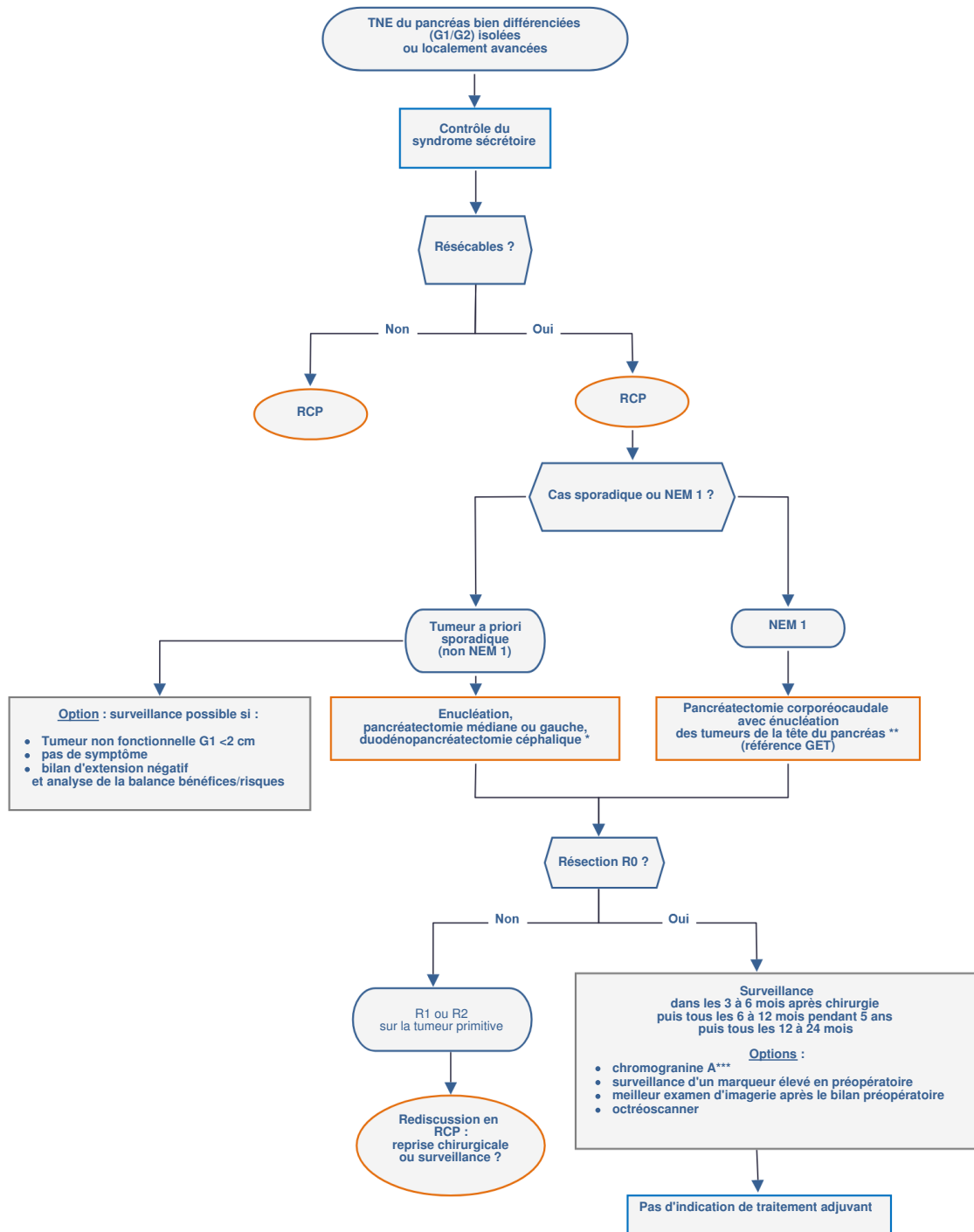
- Pour les TNE du pancréas peu différenciées G3 : TEP-FDG.
- Recherche des métastases osseuses : si les tumeurs ne fixent pas l'OCTREOSCAN®
 - scintigraphie osseuse (avec acquisition complémentaire couplée) et
 - IRM du rachis si autres examens négatifs et patient symptomatique.
- **Option** : imagerie fonctionnelle (TEP-FDOPA ou TEP-GALLIUM selon disponibilité) : à discuter avec le service de médecine nucléaire.



7. Traitement

(Cf. TNCD)

7.1. Traitement d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1/G2 du pancréas isolée ou localement avancée

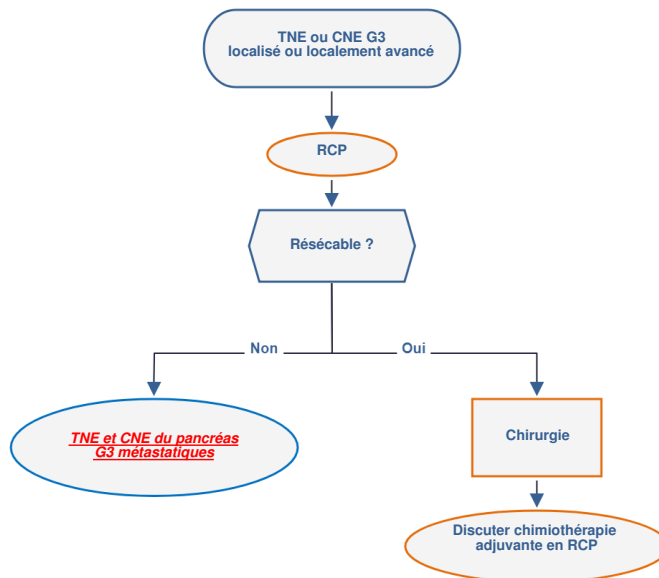


* En fonction de la nature, taille et rapport au canal pancréatique principal.
Chirurgie étendue aux organes de voisinage si nécessaire (but résection R0)

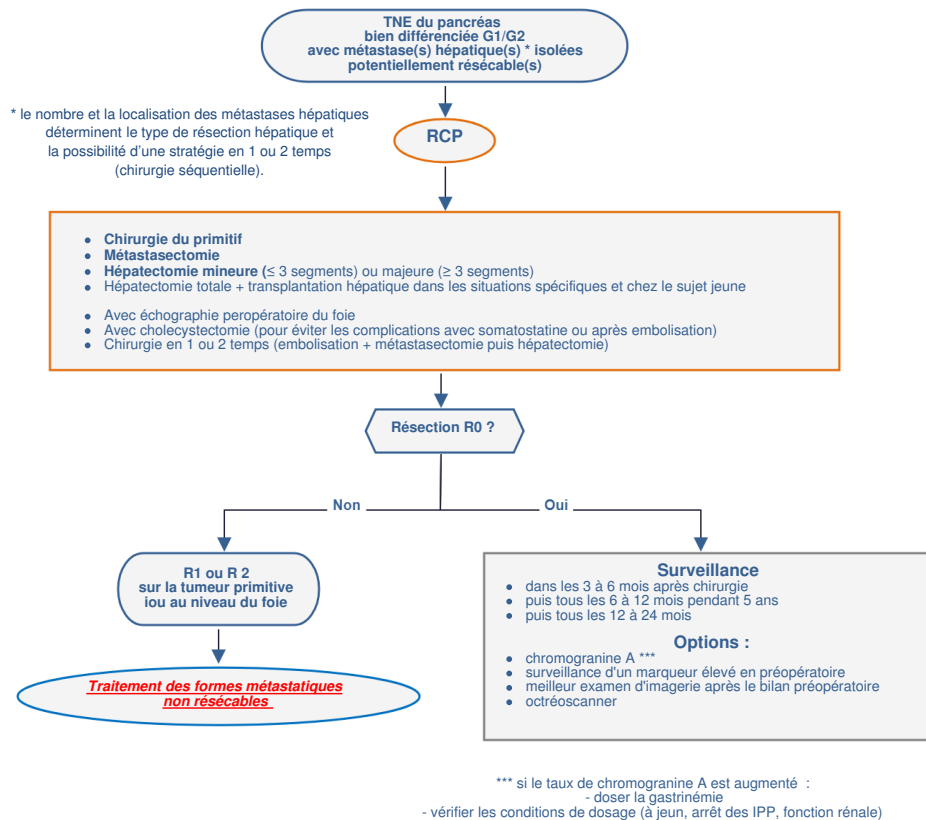
** Chirurgie controversée car syndrome avec tumeurs d'autres organes (hypophyse, parathyroïde, surrénale) et autres tumeurs synchrones ou métachrones dans le pancréas.
Indication opératoire si taille < 2 cm ou si tumeurs rapidement évolutives entre deux examens.
Sauf insulinome (tumeur fonctionnelle à opérer quelle que soit la taille)
et glucagonome, vipome, somatostatinoïde (tumeurs plus agressives à opérer quelle que soit la taille)

*** Si le taux de chromogranine A est augmenté :
• doser la gastrinémie
• vérifier les conditions de dosage (à jeun, arrêt des IPP, fonction rénale)

7.2. Traitement d'une néoplasie G3 du pancréas isolée ou localement avancée



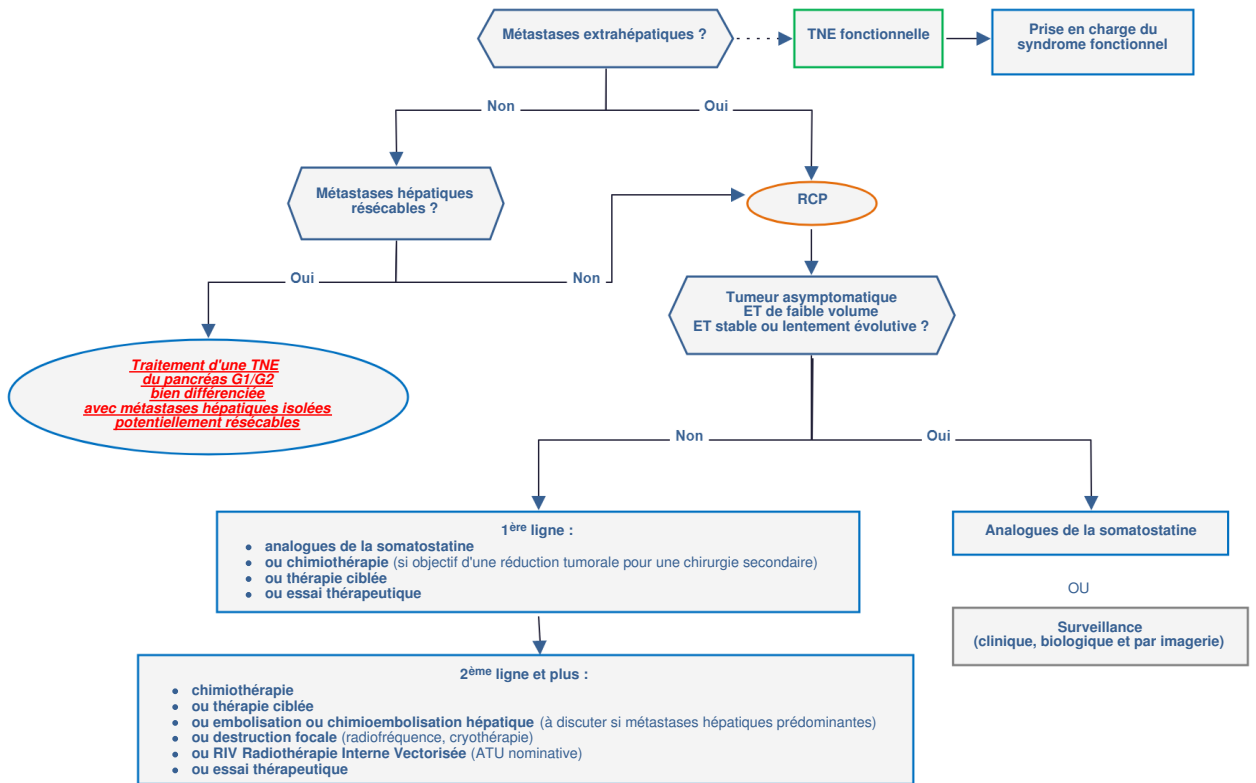
7.3. Traitement d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1/G2 avec métastases hépatiques isolées potentiellement résecables



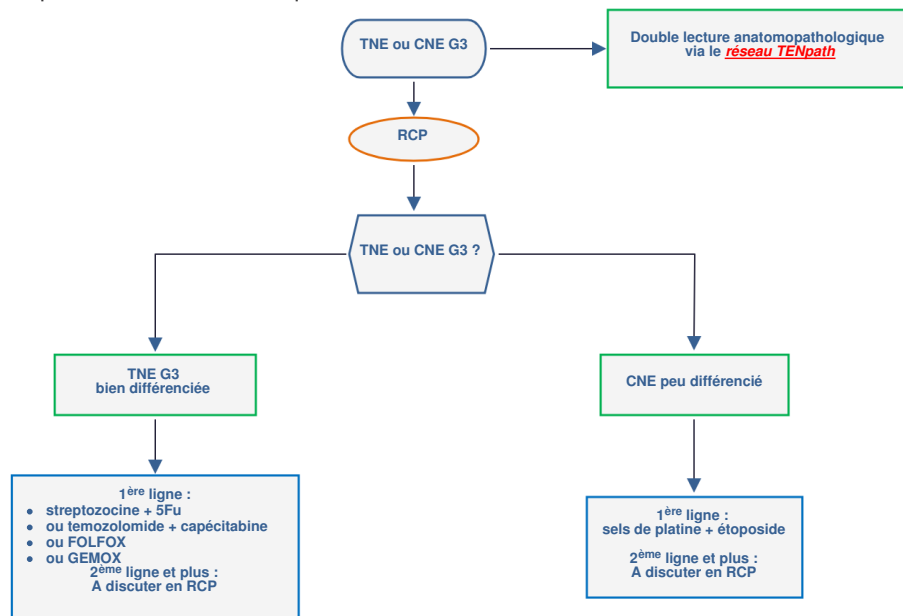
- La chirurgie doit être systématiquement discutée et proposée en présence de métastases exclusivement hépatiques car c'est le seul traitement potentiellement curatif pour ces malades.
- La chirurgie du foie peut être réalisée en même temps que la chirurgie de la tumeur primitive (généralement lorsqu'il s'agit d'une hépatectomie mineure <3 segments du foie) ou dans un deuxième temps opératoire.

7.4. Traitement des formes métastatiques non résecables

7.4.1. TNE bien différenciées du pancréas G1/G2 métastatiques



7.4.2. TNE et CNE du pancréas G3 métastatiques



- En l'absence de larges séries homogènes prospectives randomisées, l'efficacité et la chronologie des différents traitements non chirurgicaux restent controversées.
- Le cumul des toxicités est à prendre en compte.

8. Essais cliniques

Cf. le site du [GTE](#).

9. Bibliographie

- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C *et al.*
TNM classification of malignant tumours, 8th Edition
eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2017:272 p.
- Cadiot G, Baudin E, Couvelard A *et al.*
«Tumeurs neuroendocrines».
[Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 12-10-2017, \[En ligne\]](#)
- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN.

- Ito T, Hijjoka S, Masui T *et al.*
Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan.
[J Gastroenterol. 2017 ; 52:9-18](#)
- Lloyd, Osamura, Kloppel, Rosai
IARC WHO classification of tumours of neuroendocrine organs,
4th edition, vol 10, 2017.
- 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.](#)
- Scoazec JY, Couvelard A (Réseau Tenpath).
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014?
[Ann Pathol. 2014 ;34:40-50.](#)

10. Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux

10.1. Thérapies ciblées

- **Sunitinib PO** : 37,5 mg/jour en continu
 - Référence :
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.](#)
- **Everolimus PO** : 10 mg/jour en continu
 - Référence :
Yao JC, Shah MH, Ito T *et al.*
Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.
[N Engl J Med. 2011;364:514-23.](#)
- **Somatuline LP, SC profonde : 120 mg/mois**
 - Référence :
Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB *et al.*
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.
[N Engl J Med. 2014 ;371:224-33.](#)
- **Sandostatine LP, IM : 30 mg/mois**
 - Référence :
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.](#)

10.2. Chimiothérapies

- **Cisplatine + étoposide IV**
 - cisplatine : 100 mg/m²/j à J1
 - étoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3

Reprise à J22
 - Références :
 - Sorbye H, Strosberg J, Baudin E *et al.*
Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma.
[Cancer. 2014 ;120:2814-23.](#)
 - Mitry E, Baudin E, Ducreux M *et al.*
Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin.
[Br J Cancer. 1999 ;81:1351-5.](#)
- **Carboplatine + étoposide IV**
 - carboplatine : AUC (4 ou 5) à J1
 - étoposide : 100 mg/m²/j de J1 à J3

Reprise à J22
- Référence :
Sorbye H, Welin S, Langer SW *et al.*
Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advancedgastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study.
[Ann Oncol. 2013 ;24:152-60.](#)

- **Irinotécan + cisplatine IV**

- cisplatine : 60 mg/m² à J1
- irinotécan : 60 mg/m² à J1, J8 et J15

Reprise à J29

- Référence :

Nakano K, Takahashi S, Yuasa T *et al.*

Feasibility and efficacy of combined cisplatin and irinotecan chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinomas.

[Jpn J Clin Oncol. 2012 ;42:697-703.](#)

- **FOLFOX IV**

- oxaliplatine : 85 mg/m² à J1
- acide folinique : 400 mg/m² à J1
- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J15

- Référence :

Hadoux J, Malka D, Planchard D *et al.*

Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma.

[Endocr Relat Cancer. 2015 ;22:289-98.](#)

- **FOLFIRI IV**

- Irinotecan 180 mg/m² à J1
- Acide folinique : mg/m² à J1
- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J15

- Références :

- Brixi-Benmansour H, Jouve JL *et al.*

Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma.

[Dig Liver Dis. 2011 ;43:912-6.](#)

- Hentic O, Hammel P, Couvelard A *et al.*

FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3.

[Endocr Relat Cancer. 2012 ;19:751-7.](#)

- **TEMCAP**

- Témzolomide PO : 200 mg/m² x1 /j de J10 à J14 (Précautions à la première cure : commencer témzolomide à 150 mg/m² x1 /j de J10 à J14 pour évaluer la tolérance)
- Capécitabine PO : 750 mg x2/j de J1 à J14

Reprise à J29

- Référence

Strosberg JR, Fine RL, Choi J *et al.*

First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas.

[Cancer. 2011 ;117:268-75.](#)

- **XELOX**

- Capécitabine PO : 1000 mg/m² x2/j, 2 semaines sur 3 (J2 à J15)
- Oxaliplatine IV : 130 mg/m²

Reprise à J22

- Référence :

Bajetta E, Catena L, Procopio G *et al.*

Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours?

[Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59:637-42.](#)

- **GEMOX IV**

- Gemcitabine: 1000 mg/m² à J1
- Oxaliplatine: 100 mg/m² à J1

Reprise à J15

- Référence :

Dussol AS, Joly MO Vercherat C *et al.*

Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice.

[Cancer. 2015 ;121:3428-34.](#)

- **Streptozotocine + 5FU IV**

- Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5.
- 5FU : 400 mg/m²/j de J1 à J5

Reprise à J43

- Référence

Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S *et al.*

Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.

[N Engl J Med. 1992 ;326:519-23.](#)

- **Streptozocine + adriamycine**

- Streptozotocine : 500 mg/m²/j de J1 à J5.
- Adriamycine : 50 mg/m²/j à J1 et J22

Reprise J43

- Référence :

Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S *et al.*

Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma.

[N Engl J Med. 1992 ;326:519-23.](#)

- **Dacarbazine + 5FU**

- Acide folinique : 400 mg/m² à J1
- 5FU bolus : 400 mg/m² à J1
- 5FU continu (sur 24h) : 1200 mg/m²/j à J1 et J2
- Dacabazine : 400 mg/m²/j à J1 et J2

Reprise à J21

- Référence :

Bajetta E, Ferrari L, Procopio G *et al.*

Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours.

[Ann Oncol. 2002 ;13:614-21.](#)