

# Tumeurs neuroendocrines : Thésaurus de chimiothérapie

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 **15 octobre 2015**.

## Tronc commun à l'ensemble des tumeurs neuroendocrines digestives

- [Généralités](#)
- [Anatomopathologie](#)
- **Thésaurus de chimiothérapie**

## Spécificités de la prise en charge par pathologie

- [Tumeurs neuroendocrines du pancréas](#)
- [Tumeurs neuroendocrines du grêle](#)

## 1. Thésaurus de chimiothérapie

*Préambule : le thésaurus de chimiothérapie ci-dessous décrit les protocoles utilisés en cas de maladie métastatique ou de maladie localement avancée.*

### 1.1. TNE bien différenciées du pancréas

#### 1.1.1. Référence

##### 1.1.1.1. 1ère ligne

- Adriamycine-streptozotocine

**Doxorubicine** 50 mg/m<sup>2</sup> IV lente à **J1** et à **J22**

**Streptozocine** 500 mg/m<sup>2</sup>/jour IV en perfusion de 1 h de **J1** à **J5**

**Reprise du cycle à J43**

*Recherche de protéinurie des 24 h avant chaque cycle de streptozocine.*

*Surveillance de la fraction d'éjection systolique.*

*ECG avant doxorubicine.*

#### Référence

- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG *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 ± 5-FU (LV5FU2-dacarbazine)
- Témazolomide ± 5-FU oral
- FOLFOX

##### 1.1.1.2. 2ème ligne

- Sunitinib (37,5 mg/j)
- Evérolimus (10 mg/j)
- [Chimioembolisation](#) si maladie prépondérante au niveau du foie

### 1.1.2. Options (en tenant compte du cumul des toxicités)

- Thérapies ciblées en 1<sup>ère</sup> intention (évérolimus/sunitinib)
- Analogues de la somatostatine à dose antitumorale
- [Interféron alpha - Interféron pégylé](#)
- FOLFIRI
- GEMOX
- XELOX
- 5-FU – Streptozotocine
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
- [Chimioembolisation](#)
- Radiothérapie métabolique
- Transplantation hépatique.
- Capécitabine + bévacizumab (Ducreux, 2013)
  - Référence :  
Ducreux M, Dahan L, Smith D, *et al.*  
Efficacité et tolérance du bevacizumab en association à la chimiothérapie pour le traitement de patients atteints de tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques bien différenciées progressives localement avancées/métastatiques (étude BETTER) (abstract).  
[JFHOD 2013. P93.](#)

## 1.2. TNE bien différenciées du grêle

### 1.2.1. Référence

#### 1.2.1.1. Chimioembolisation

- En cas de syndrome carcinoïde, prévenir la crise carcinoïdienne par octréotide avant le geste et 48 h au delà.
- Sous anesthésie générale si utilisation de Streptozotocine.  
**Contre-indications** : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère rétionnel, anastomose bilio-digestive ou prothèse biliaire.
- Toutes les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation (minimum 2 cures) ; risque d'insuffisance hépatique : n'emboliser qu'un lobe à la fois (si envahissement hépatique >60 %).
- Choix du produit de chimiothérapie :
  - Adriamycine (50 mg/m<sup>2</sup>)
  - Adriamycine (50 mg) + cisplatine (150 mg)
  - Streptozotocine (1500 mg/m<sup>2</sup>)
  - Particules chargées (doxorubicine)
  - Hyperhydratation jusqu'au lendemain si cisplatine
  - ECG si adriamycine.

#### Références

- Ruzniewski P, Rougier P, Roche A, Legmann P *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.

- de Baere T, Deschamps F, Teriittheau C *et al.*  
Transarterial chemoembolization of liver metastases from well differentiated gastroenteropancreatic endocrine tumors with doxorubicin-eluting beads: preliminary results.  
*J Vasc Interv Radiol.* 2008; 19(6):855-61 .
- Oberg K, Kvols L, Caplin M *et al.*  
Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropatic system  
*Ann Oncol* 2004; 15: 966-973.

#### 1.2.1.2. Interféron alpha-2b - Interféron alpha-2b pegylé

**Interféron alpha 3 à 5 millions d'unités en SC trois fois par semaine.**

##### Références

- Faiss S, Pape UF, Bohmig M, Dorffel Y *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; 21: 2689-96.
- Seitz JF, Dahan L, Rougier P, Raoul JL *et al.*  
Preliminary results of a randomized phase III trial comparing streptozotocin plus fluorouracil versus interferon for metastatic carcinoid tumors (FNCLCC - FFCD 9710).  
*J Clin Oncol* 2006; 24 (18S): 4090.

#### 1.2.1.3. 5FU-streptozotocine

**5-Fluorouracile** 400 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion de 2h de **J1 à J5**

**Streptozocine** 500 mg/m<sup>2</sup>/jour IV de **J1 à J5**

**Reprise du cycle à J36**

- Recherche de protéinurie des 24h avant chaque cycle de streptozocine.

##### Référence

- Moertel CG, Hanley JA.  
Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome.  
*Cancer Clin Trials* 1979;85:593-6.

#### 1.2.1.4. Dacarbazine

#### 1.2.1.5. LV5FU2-dacarbazine

#### 1.2.1.6. Témazolomide ± 5-FU oral

#### 1.2.1.7. FOLFOX

#### 1.2.1.8. Analogue de la somatostatine

### 1.2.2. Options

- Evérolimus (10 mg/j)
- 5-FU continu ou fluoropyrimidine orale
- Chimioembolisation même en cas de métastases extra-hépatiques
- GEMOX
- FOLFOX
- XELOX
- Transplantation hépatique

## 1.3. TNE peu différenciées (grade 3) du grêle ou du pancréas

### 1.3.1. Référence

#### 1.3.1.1. Cisplatine-étoposide

**Etoposide** 100 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion de 2h de J1 à J3  
**Cisplatine** 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2h à J1 (précédée et suivie d'une hyperhydratation)

**Reprise du cycle à J22**

#### Références

- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS *et al.*  
Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma.  
*Cancer. 2014 ;120:2814-23.*
- Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Ruffié P, Aparicio T *et al.*  
Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin.  
*Br J Cancer. 1999;81: 1351-5.*

### 1.3.2. Options

#### 1.3.2.1. Carboplatine-étoposide (CI cisplatine)

#### 1.3.2.2. Irinotécan-CDDP

#### 1.3.2.3. FOLFIRI en 2ème ligne ou CI à CDDP-étoposide

#### 1.3.2.4. XELOX

## 1.4. TNE métastatiques du pancréas

**Sunitumib** 37,5 mg/jour en continu

#### Référence

- Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, *et al.*  
Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.  
*N Engl J Med. 2011; 364(6):501-13.*

**Everolimus** 10 mg/jour per os

#### Référence

- Yao JC, Shah MH, Ito T *et al.*  
Everolimus versus placebo in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) (Radiant-3).  
*N Engl J Med 2011; 364:514-523.*

