

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 ² IV lente à J1 et à J22 Streptozocine 500 mg/m ² /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^{ère} 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/m²)
 - Adriamycine (50 mg) + cisplatine (150 mg)
 - Streptozotocine (1500 mg/m²)
 - 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/m²/jour en perfusion de 2h de **J1 à J5**

Streptozocine 500 mg/m²/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/m²/jour en perfusion de 2h de J1 à J3

Cisplatine 100 mg/m² 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, Rufié 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.

