

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (OncoBFC) et du Grand Est (NEON), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au 7 mars 2022.

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, **ENDOCAN-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 2019 qui distingue :
 - les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées
 - et les carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés (Cf. [Classification OMS 2017](#)). Cela a un impact pronostique 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 2019 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

- En cas de suspicion de tumeurs neuroendocrines fonctionnelles telles que l'insulinome, le Syndrome de Zollinger-Ellison, le VIPome, le glucagonome et l'hypercorticisme, il est recommandé d'orienter le patient vers un centre expert car il s'agit de situations rares, difficiles à diagnostiquer.
- 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 préopératoire 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. Anatomicopathologie

3.1. Classification OMS 2019

(Klöppel, 2017)

- La classification OMS 2019 distingue, en fonction de l'index de prolifération :

Grades	Nombre de mitoses (10 champs à fort grossissement)	Ki67 Index
G1	<2	<3 %
G2	2 - 20	3 - 20 %
G3	>20	>20 %

	Grade	Différenciation
TNEG1	G1	Bien différencié
TNEG2	G2	Bien différencié
TNEG3	G3	Bien différencié
CNE	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixte neuroendocrine - non neuroendocrine

- 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 2 000 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 anatomicopathologique 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

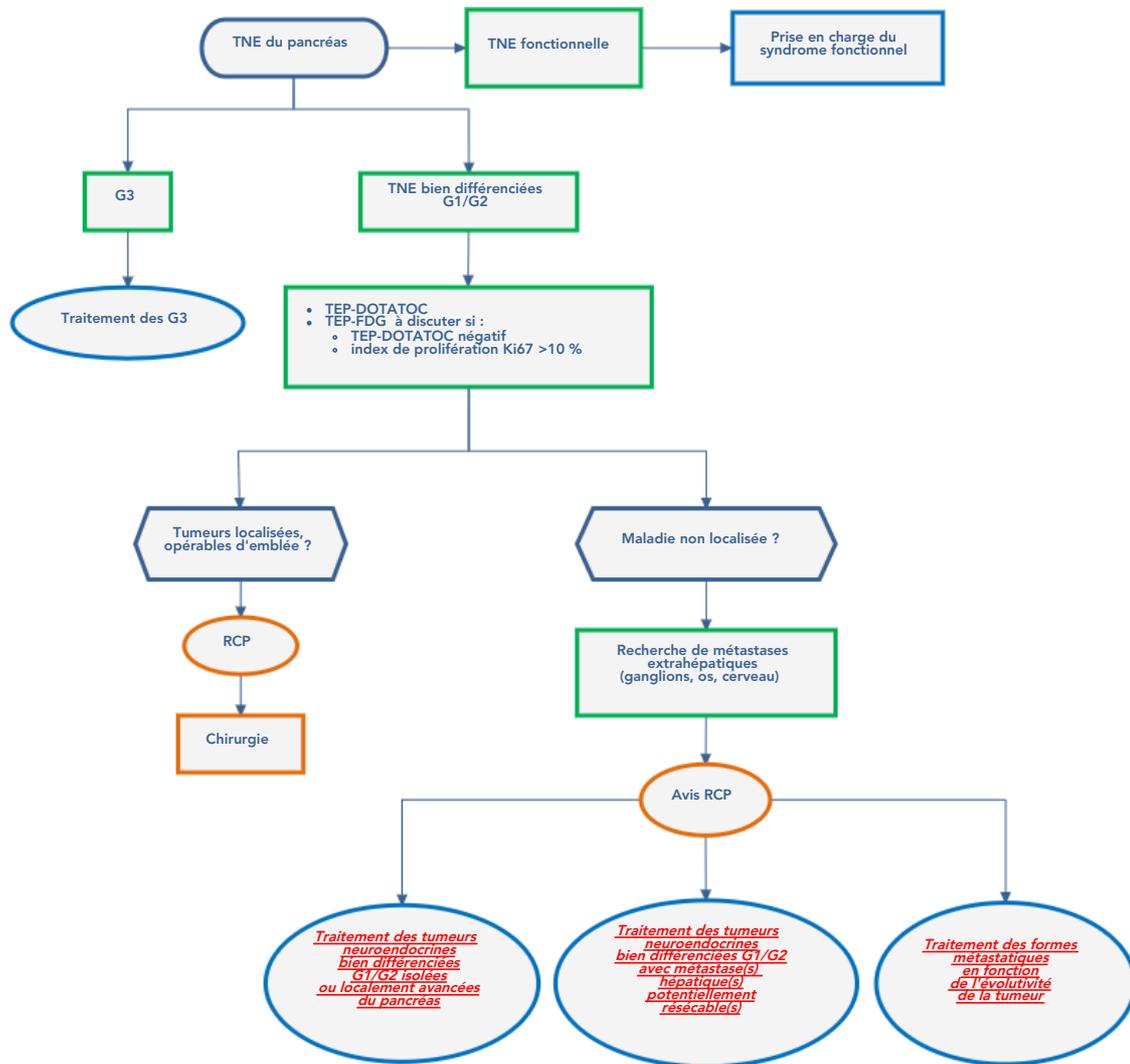
- Données socio-démographiques.
- État général.
- Symptômes cliniques ou non (liés à la sécrétion).
- Résultats du bilan d'extension tel qu'il est prévu par la référence, les explorations biologiques étant orientées par les données cliniques.
- Comorbidités.
- Histoire personnelle et familiale - recherche NEM 1 (tumeur hypophyse, hyperparathyroïdie primaire, tumeur surrénale, 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

- **Manifestations cliniques et/ou biologiques**
- **Bilan biologique :**
 - Systématique :
 - Chromogranine A (résultats à intégrer en fonction du contexte, des prises médicamenteuses...)
 - Calcémie
 - Parathormone
 - Orienté par la glycémie :
 - Insuline / glycémie
 - Peptide c
 - Gastrine
 - Somatostatine
 - VIP
 - Glucagon
 - Calcitonine
- **TDM thoraco-abdomino-pelvien**
- IRM en complément si besoin
- Biopsie : en l'absence d'argument biologique ou radiologique.
- 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

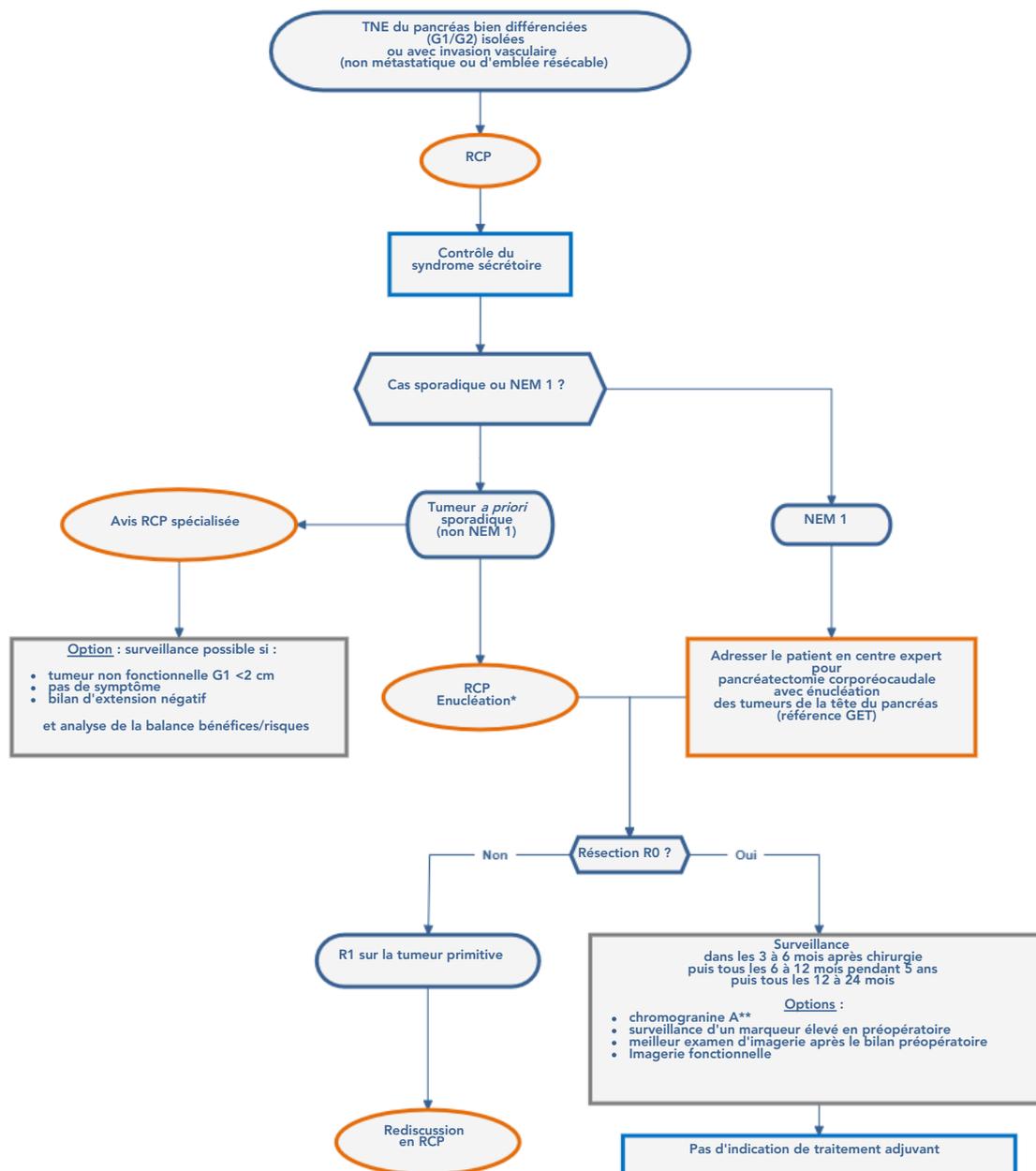
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM-TAP) :** avec temps artériel tardif (30 secondes) puis portal (70 secondes) ; les TNE bien différenciées sont très vascularisées.
- **IRM hépatique :**
 - est plus sensible que la TDM pour détecter les métastases hépatiques
 - doit comporter obligatoirement des séquences de diffusion.
- **Pour les TNE du pancréas bien différenciées G1/G2 :**
 - Choix des imageries fonctionnelles (**à discuter en RCP**)
 - Scintigraphie des récepteurs à la somatostatine
 - En option, imagerie fonctionnelle TEP-FDG si :
 - index de prolifération Ki67 >10 %
 - si cela ne retarde pas le traitement
- Afin de déterminer :
 - l'éventuelle agressivité de la maladie
 - la progression ou non
 - l'envahissement tumoral hépatique > ou <50 %.
- **Pour les TNE du pancréas peu différenciées G3 :** TEP-FDG.
Option : imagerie fonctionnelle (TEP-DOPA ou TEP-DOTATOC 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 avec invasion vasculaire



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

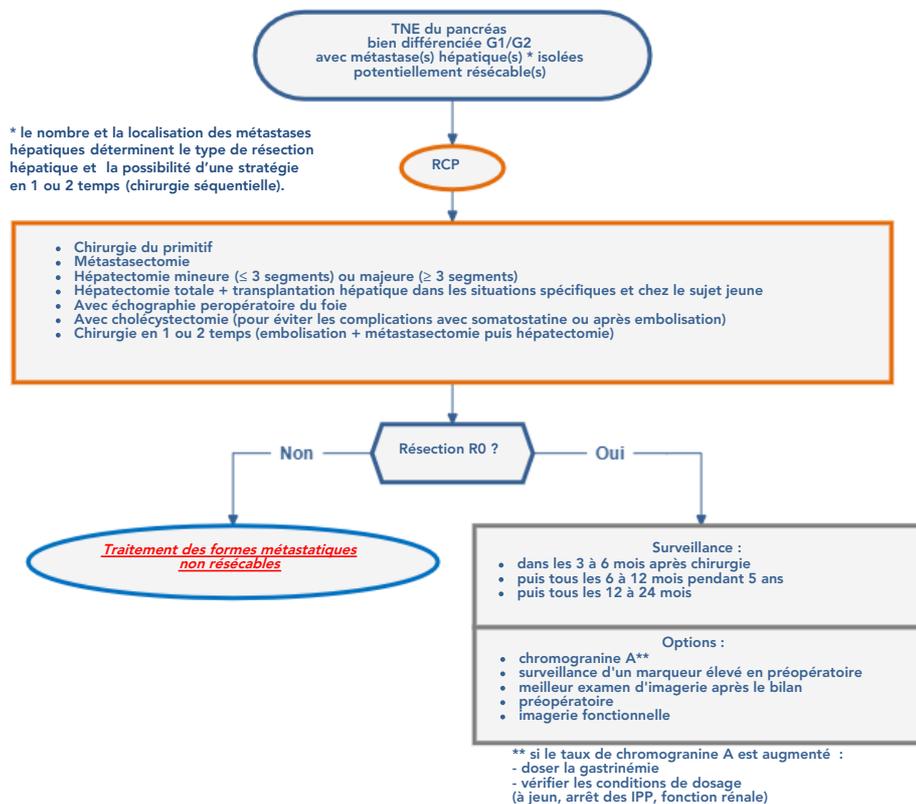
- ** Si le taux de chromogranine A est augmenté :
- doser la gastrinémie
 - vérifier les conditions de dosage (à jeun, arrêt des IPP, fonction rénale)

- Chirurgie des TNE pancréatiques sporadiques : résection R0 : chirurgie souvent lourde, bien évaluer la balance bénéfice-risque pour les lésions d'évolution lente.
 - Si risque d'envahissement ganglionnaire faible :
 - Enucléation si distance avec le canal de Wirsung suffisante
 - DPC si lésion céphalique
 - Pancréatectomie distale si lésion caudale
 - Si risque d'envahissement ganglionnaire élevé :
 - DPC si lésion céphalique
 - Pancréatectomie gauche avec splénectomie si lésion caudale.
- Chirurgie des TNE pancréatiques dans la NEM1 :
 - A mettre en perspective avec les autres atteintes de la NEM1 et leur pronostic
 - Stratégie d'épargne parenchymateuse pancréatique
 - Possibilité de réaliser des interventions sur différents organes en même temps (ex : parathyroïdes et pancréas).
- Surveillance des G1 de moins de 2 cm ne présentant aucun signe de gravité.
- Place de l'électroporation irréversible des lésions pancréatiques à la place de l'enucléation. Inconvénient : absence d'anatomo-pathologie.

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

- Dans la situation très rare d'une néoplasie G3 isolée ou localement avancée, la chirurgie n'a pas fait la preuve de son intérêt et retarde le traitement par chimiothérapie.

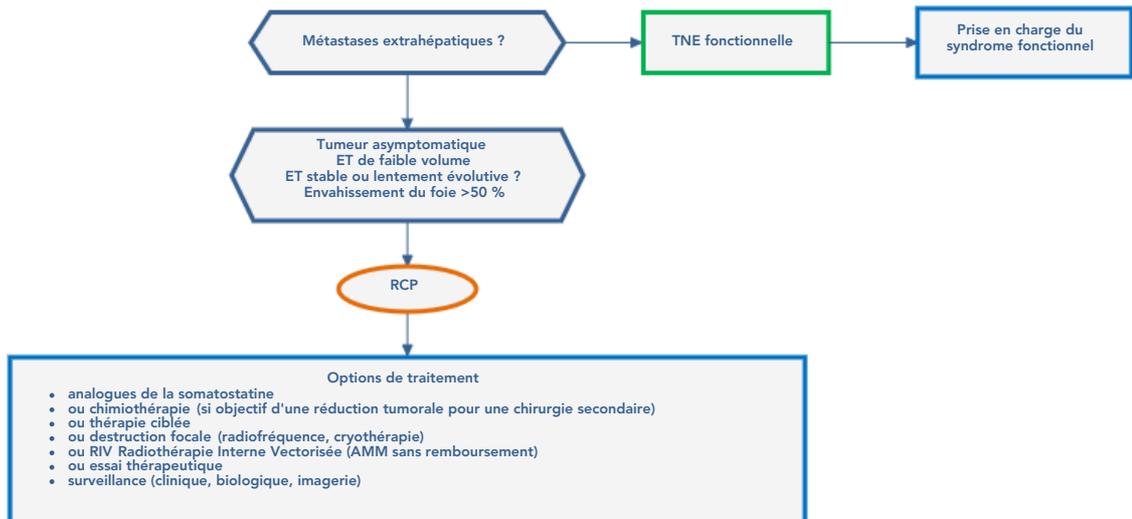
7.3. Traitement d'une tumeur neuroendocrine bien différenciée G1/G2 avec métastases hépatiques isolées potentiellement résécables



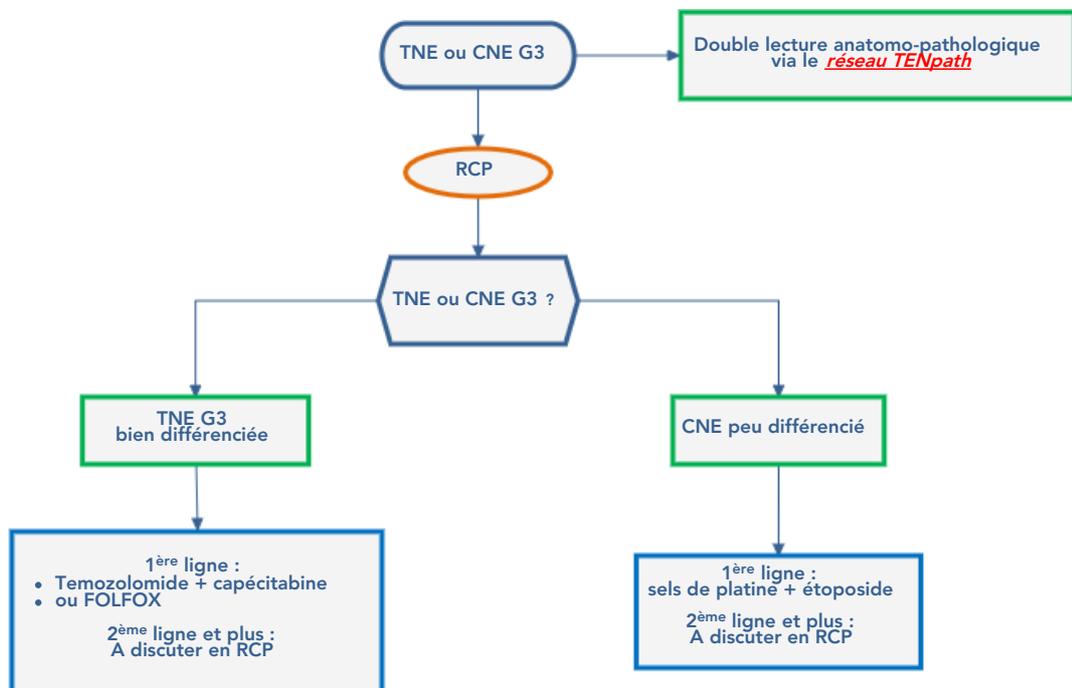
- La chirurgie doit être systématiquement discutée en présence de métastases exclusivement hépatiques car c'est le seul traitement potentiellement curatif si une chirurgie R0 est envisageable.
- La chirurgie du foie peut être réalisée en même temps que la chirurgie de la tumeur primitive (généralement 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.

7.4.3. Traitement systémique

- Les chimiothérapies systémiques :
 - Cisplatine - étoposide
 - Carboplatine - étoposide
 - Temcap
 - FOLFOX
 - FOLFIRI
 - XELOX
 - 5-Fluorouracile - streptozocine
 - 5-Fluorouracile - adriamycine
- Transplantation hépatique (indications restreintes).

8. Thésaurus des traitements médicaux anticancéreux

8.1. 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, Ćwikła 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.

8.2. 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.
 - Mityr 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.
- **TEMCAP**
 - Témazolomide PO : 200 mg/m² x1 /j de J10 à J14 (Précautions à la première cure : commencer témazolomide 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.

- **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 :

- Brix-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.

- **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

Tumeurs neuroendocrines du pancréas

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

9. Essais cliniques

Cf. le site du GTE.

- **AcSé pembrolizumab : Accès sécurisé au pembrolizumab pour des patients adultes porteurs de certains types de cancers rares.**
 - Status : Ouvert (05-07-2017 - 31-12-2023)
 - Promoteur : UNICANCER
- **ARABICA : Etude évaluant la mesure ambulatoire de l'activité physique au cours des cancers du pancréas**
 - Statut : Ouvert (16-10-2018 - 31-07-2021)
 - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire Dijon
- **BETTER2 : étude de phase 2 randomisée comparant deux chimiothérapies avec ou sans bévacicumab chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine du pancréas bien différenciée**
 - Status : Ouvert (30-12-2017 - 30-12-2020)
 - Promoteur : Institut Gustave Roussy
- **MGMT-NET : étude de phase 4 randomisée évaluant l'apport du statut de la méthylation de MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase) comme facteur prédictif de l'efficacité d'agents alkylants, chez des patients ayant une tumeur neuroendocrine localement avancée ou métastatique.**
 - Status : Ouvert (18-03-2019 - 01-07-2021)
 - Promoteur : Hospices Civils de Lyon
- **NIPINEC : Etude de phase II randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie et celles du nivolumab en association avec de l'ipilimumab chez des patients ayant un carcinome neuroendocrine pulmonaire ou gastroentéropancréatique peu différencié de stade avancé et ayant précédemment reçu un traitement.**
 - Status : Ouvert (15-09-2018 - 15-10-2021)
 - Promoteur : Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT)
- **PRODIGE 69 - FOLFIRINEC : Etude de phase II évaluant l'efficacité du mFOLFIRINOX vs platine - etoposide chez les patients atteints de carcinomes neuro-endocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entero-pancréatiques et de primitif inconnu avec l'établissement d'un profil moléculaire à la recherche de cibles thérapeutiques**
 - Statut : Ouvert (30-09-2020 - 01-09-2024)
 - Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive

10. Bibliographie

- AL-TOUBAH, Taymeyah, PELLE, Eleonora, VALONE, Tiffany, et al.
Efficacy and Toxicity Analysis of Capecitabine and Temozolomide in Neuroendocrine Neoplasms.
Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2021, vol. 1, no aap, p. 1-8.
- 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.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C *et al.*
TNM classification of malignant tumours, 8th Edition
eds. Wiley-Blackwell, Chichester 2017:272 p.
- 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.
- Cadiot G, Baudin E, Couvelard A *et al.*
«Tumeurs neuroendocrines».
Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 12-10-2017
- Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB *et al.*
Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors.
N Engl J Med. 2014 ;371:224-33.

- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN.
8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers.
Ann Surg Oncol. 2017
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- Klöppel G, La Rosa S.
Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms
[published correction appears in Virchows Arch. 2017 Dec 26;]. Virchows Arch. 2018;472(3):341-349.
- Lloyd, Osamura, Kloppel, Rosai
IARC WHO classification of tumours of neuroendocrine organs,
4th edition, vol 10, 2017.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Scoazec JY, Couvelard A (Réseau Tenpath).
Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: what must the pathologist know and do in 2014?.
Ann Pathol. 2014 ;34:40-50.
- Sorbye H, Strosberg J, Baudin E *et al.*
Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma.
Cancer. 2014 ;120:2814-23.
- 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.
- Thésaurus national de Cancérologie Digestive
TNCD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive
- WHO Classification of Tumours. 2019
Digestive System Tumours. IARC, Lyon.
- Yao JC, Shah MH, Ito T *et al.*

Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors.
N Engl J Med. 2011;364:514-23