

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT) et de la Société Française de Radiologie (SFR).

Chapitre : 11

Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

Date de cette version :
17/03/2020

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org ou www.snfge.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site. Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



GROUPE DE TRAVAIL : G. Cadiot (Reims), coordonnateur, L. de Mestier (Clichy-la-Garenne), C. Lepage (Dijon), E. Baudin (Villejuif), R. Coriat (Paris), F. Courbon (Toulouse), A. Couvelard (Paris), C. Do Cao (Lille), E. Frampas (Nantes), S. Gaujoux (Paris), R. Gincul (Lyon), P. Goudet (Dijon), C. Lombard-Bohas (Lyon), G. Poncet (Lyon), D. Smith (Bordeaux), P. Ruzniewski (Clichy-la-Garenne), T. Walter (Lyon).

RELECTEURS : H. Brixi (Reims), J. Cros (Clichy-la Garenne), S. Deguelle (Reims), M. Ducreux (Villejuif), A.-P. Gimenez-Roqueplo (Paris), S. Giraud (Paris), B. Goichot (Strasbourg), O. Hentic (Clichy-la-Garenne), F. Huguet (Paris), S. Laboureau (Angers), C. Lepere (Paris), V. Rohmer (Angers), A. Sauvanet (Clichy-la-Garenne), J.-Y. Scoazec (Villejuif).

Comment citer ce chapitre ?

De Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruzniewski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G, Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Dig Liver Dis 2020; Mar 28.

<https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.02.011> [Epub ahead of print]

11.1. CONSIDERATIONS GENERALES ET EPIDEMIOLOGIE

- Les Néoplasies Neuroendocrines (NNE) primitives peuvent se développer aux dépens de n'importe quel organe du système digestif. D'après les données les plus récentes du registre épidémiologique Nord-Américain (SEER), les NNE digestives les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle ou du rectum (taux d'incidence normalisé selon l'âge d'environ 1,2/100 000/an chacun), du pancréas (environ 0,8/100 000/an) et de l'estomac ou de l'appendice (environ 0,4/100 000/an chacun) (Dasari *et al.* 2017). Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles. L'incidence des NNE digestives a connu une augmentation constante lors des dernières décennies, possiblement en rapport avec de meilleures méthodes diagnostiques, les nouvelles classifications de l'OMS et une meilleure connaissance de ces tumeurs (Hallet *et al.* 2015).
- Les NNE digestives sont caractérisées par une hétérogénéité marquée, notamment concernant le stade au diagnostic, l'existence ou non d'une prédisposition héréditaire, le statut fonctionnel et l'expression des récepteurs de la somatostatine (SST). Leur pronostic est très variable et est notamment

influencé par la différenciation histologique (par définition, les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) sont peu différenciés), l'index de prolifération Ki67 et le stade tumoral (Dasari *et al.* 2017). Il n'existe néanmoins pas de classification pronostique au stade métastatique, hormis la distribution de l'extension métastatique (Bierley *et al.* 2017).

- La plupart des patients ayant une TNE ont une survie prolongée (> 5-20 ans). Cela doit être pris en compte dans leur prise en charge. Alors que le suivi repose sur la réalisation répétée d'imageries, l'irradiation répétée liée à la scanographie doit être évitée, en particulier chez les patients ayant une TNE non ou faiblement progressive et/ou liée à une prédisposition héréditaire. Des techniques d'imagerie non irradiantes et en particulier l'IRM doivent être privilégiées, en alternance avec la scanographie.
- Les principaux objectifs thérapeutiques doivent être établis au cas par cas et partagés avec le patient à chaque étape de la prise en charge : guérison, augmentation de la durée de vie, contrôle local, contrôle symptomatique, amélioration de la qualité de vie, etc.
- La rareté et l'hétérogénéité des NNE rend leur prise en charge difficile et explique le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve associé. Les dossiers de tous les patients doivent impérativement être discutés lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) spécialisées, en France dans le cadre du réseau RENATEN (http://www.reseau-gte.org/index.php?section=article&id_article=510). Promouvoir les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques doit être une priorité, même dans les situations où il existe des recommandations thérapeutiques. Une liste des études en cours, régulièrement mise à jour, est disponible en ligne (<https://www.reseau-gte.org/protocoles-du-gte>).

11.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

Sauf indication contraire, les recommandations suivantes correspondent à un accord d'experts.

11.2.1. Surveillance post-thérapeutique

11.2.1.1. Imagerie conventionnelle en coupes

REFERENCES

- **Scanographie abdominopelvienne avec injection de produit de contraste**, avec des acquisitions au temps artériel tardif (30 secondes) puis au temps veineux portal (70-90 secondes), car certaines TNE fortement vascularisées ne sont visibles qu'à l'une ou l'autre de ces deux phases (Ronot *et al.* 2017; Sundin *et al.* 2017).

- **Scanographie thoracique** en cas de tumeur métastatique ou localement avancée (T4, N1), si la tumeur primitive n'est pas connue, en cas de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1), ou si des effets secondaires pulmonaires peuvent survenir ultérieurement.
- **IRM avec injection de gadolinium et séquences de diffusion**, qui est plus sensible que la scanographie pour la détection des métastases hépatiques et osseuses (Dromain *et al.* 2005; d'Assignies *et al.* 2013). Une IRM abdominopelvienne est recommandée en association une scanographie thoraco-abdominopelvienne afin de réaliser une recherche exhaustive de métastases. Si les métastases hépatiques ne peuvent être visualisées qu'en IRM, alors elle peut être utilisée comme principale modalité de suivi (Sundin *et al.* 2017).
- Une **IRM (ou une scanographie) cérébrale** est recommandée en présence de symptômes évocateurs de métastases cérébrales, qui sont néanmoins rares dans les NNE, même en cas de CNE (4% des patients (Sorbye *et al.* 2013)). Bien que recommandée par l'ENETS, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale dans le bilan initial des CNE métastatiques n'est pas consensuelle (Garcia-Carbonero *et al.* 2016).

OPTIONS

- Une **IRM rachidienne ou corps-entier** peut être réalisée chez les patients ayant des métastases hépatiques, afin d'identifier d'autres localisations métastatiques (en particulier osseuses ou péritonéales) (Moryoussef *et al.* 2016). Sa principale limite est son accessibilité réduite. Ses performances diagnostiques semblent similaires à celles de la tomographie par émission de positons (TEP) au Ga-DOTA (respectivement 91% vs. 92%) mais pourraient être supérieures concernant les métastases hépatiques (respectivement 99% vs. 92%) et les métastases osseuses (respectivement 96% vs. 82%) (Schraml *et al.* 2013).

11.2.1.2. Endoscopie digestive

REFERENCES

- Une **endoscopie œsogastroduodénale** est recommandée :
 - Chez les patients ayant une TNE gastrique, afin de réaliser de multiples biopsies antrales et fundiques dans le cadre du bilan étiologique (aspect d'atrophie fundique avec hyperplasie des cellules neuroendocrines en cas de maladie de Biermer, arguments pour un syndrome de Zollinger-Ellison (SZE), présence d'*Helicobacter pylori*) ;
 - Chez les patients ayant un SZE, à la recherche de gastrinomes duodénaux et de TNE fundiques de type 2, et pour vérifier la guérison des érosions et ulcères peptiques ;
 - Chez les patients ayant une NEM1, à la recherche d'arguments pour un SZE et des TNE gastriques et/ou duodénales.

- Une **iléo-coloscopie** est recommandée chez tous les patients ayant une TNE iléale, colique ou rectale, en raison du risque de TNE digestive et/ou d'adénome/adénocarcinome colique ou rectal synchrones (Kamp *et al.* 2012).
- **L'échoendoscopie (EE)** est recommandée dans les situations suivantes, en l'absence de métastases :
 - TNE gastriques d'allure résécable, à l'exception des petites TNE fundiques de type 1 < 10 mm, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux (Delle Fave *et al.* 2016; Vanoli *et al.* 2018) ;
 - TNE duodénales ou périampullaires, quelle que soit la taille, d'allure résécable, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux (Delle Fave *et al.* 2016; Vanoli *et al.* 2017) ;
 - Les TNE rectales paraissant résécables, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux avant résection ; ou en bilan d'extension après une résection d'emblée, afin d'évaluer les ganglions régionaux et la possibilité de tumeur résiduelle, à l'exception de celles mesurant ≤ 10 mm sans facteur prédictif de métastases (T1, G1, pas d'invasion lymphovasculaire) réséquées en totalité (Ramage *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a) ;
 - Les TNE pancréatiques paraissant résécables, afin d'évaluer la taille tumorale, les rapports de la tumeur aux vaisseaux et au canal pancréatique principal, la prise de contraste après injection de produit de contraste et pour guider des biopsies tumorales (Palazzo *et al.* 2018). Néanmoins, l'EE et la biopsie EE-guidée ne sont pas recommandées systématiquement dans les situations où leurs résultats ne sont pas susceptibles de faire changer la prise en charge ;
 - Syndrome sécrétoire (mis en évidence par la clinique et la biologie) évoquant une TNE duodéno-pancréatique fonctionnelle, avec une imagerie morphologique normale ;
 - Chez les patients ayant une NEM1 suspectée ou prouvée, à la recherche de TNE pancréatiques et/ou duodénales qui sont volontiers multiples, et de gastrinomes en cas de SZE.
- Une **iléo-coloscopie** est recommandée chez tous les patients ayant une TNE iléale, colique ou rectale, en raison du risque de TNE digestive et/ou d'adénome/adénocarcinome colique ou rectal synchrones (Kamp *et al.* 2012).

11.2.1.3. Imagerie nucléaire

REFERENCES

- **Imagerie des récepteurs de la somatostatine (SST)**
 - La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS) (Octreoscan®) ou préférentiellement une TEP au Ga-DOTA (-NOC, -TOC ou -TATE) si elle est disponible, est recommandée chez tous les

patients ayant une TNE métastatique, ou un risque de métastases régionales ou à distance ;

- La TEP au Ga-DOTA possède une meilleure sensibilité (97%) que la SRS (52%) et devrait lui être préférée, en particulier dans les situations où un bilan d'extension précis est indispensable (notamment avant chirurgie lourde) ; néanmoins, il n'existe pas d'argument fort pour recommander une technique de TEP plutôt qu'une autre (DOTATOC, DOTANOC ou DOTATATE) (Gabriel *et al.* 2007; Sundin *et al.* 2017) ;
- Elle est réalisée à la recherche de métastases à distance et pour évaluer l'expression tumorale des récepteurs à la SST afin de pouvoir poser l'indication de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) (Sundin *et al.* 2017) ;
- L'imagerie des récepteurs à la SST n'est pas indiquée en routine dans les CNE.

- **TEP au ¹⁸Fluorodéoxyglucose (FDG)**

- Une fixation intense du FDG est associée à un métabolisme et une agressivité biologique tumoraux élevés, bien que non spécifique des NNE. Dans les NNE, elle est corrélée à un plus haut grade et à un plus mauvais pronostic, indépendamment du grade et de la fixation en SRS (Bahri *et al.* 2014) ;
- La TEP-FDG est recommandée pour le bilan d'extension des CNE, en particulier avant chirurgie dans les formes apparemment résécables, mais ne doit pas retarder l'initiation du traitement (Garcia-Carbonero *et al.* 2016) ;
- Elle est recommandée dans les TNE ayant une imagerie des récepteurs à la SST négative (attention, la négativité de la SRS pour les TNE < 10-15 mm peut n'être due qu'à la faible résolution de la SRS plus qu'à une absence d'expression des récepteurs à la SST).

- **TEP à la ¹⁸Fluorodihydroxyphenylalanine (FDOPA)**

- Une fixation intense de la FDOPA est spécifique des NNE ayant un fort métabolisme des acides aminés, en particulier celles développées aux dépens de l'intestin grêle. Sa sensibilité diagnostique est supérieure à celle de l'imagerie morphologique et de la SRS (Montravers *et al.* 2006), mais a été peu comparée à celle de la TEP au Ga-DOTA.

OPTIONS

- Une TEP-FDG peut être réalisée chez toute TNE, quels que soient le grade et l'expression des récepteurs à la SST, car la positivité de la TEP-FDG est un marqueur pronostique péjoratif indépendamment de ces facteurs, si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge.
- Une TEP-FDOPA peut être réalisée dans le cadre du bilan d'imagerie initial et postopératoire des TNE de l'intestin grêle, ou lorsqu'un bilan d'extension précis est indispensable (en particulier avant chirurgie lourde) (Montravers *et al.* 2009; Niederle *et al.* 2016).

ESSAIS CLINIQUES

- **BRD 11/5-K** : Étude de phase III comparant TEP ⁶⁸Ga-DOTANOC et imagerie conventionnelle (SRS, scanographie, IRM) dans le bilan des TNE digestives (coordonnateur : Dr Catherine Ansquer, CHU de Nantes). <https://www.reseau-gte.org/protocole/brd-11-5-k>

11.2.2. Analyse anatomopathologique

REFERENCES

- Un prélèvement (biopsie, chirurgie) de toute NNE doit être systématique avant tout traitement médical anti-tumoral, mais ne doit pas retarder l'initiation des traitements symptomatiques. Si la quantité de matériel tumoral est insuffisante pour une analyse anatomopathologique optimale, il peut être nécessaire de réaliser un nouveau prélèvement. Par ailleurs, réaliser un nouveau prélèvement est fortement suggéré en cas d'évolution inhabituelle (récidive inattendue, évolution dissociée, progression anormalement rapide), si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge thérapeutique.
- La caractérisation anatomopathologique des NNE peut poser problème. Ainsi, tout cas difficile peut être adressé pour relecture experte, en particulier en cas de profil immuno-histochimique incomplet, de TNE G3, de lésion mixte (MiNEN) ou en cas de primitif inhabituel. En France, la relecture doit être faite dans le cadre du réseau expert TENPATH (http://www.reseau-gte.org/index.php?section=article&id_article=264).
- Toutes les NNE doivent être classées selon la classification de l'OMS, qui repose sur la différenciation histologique (TNE vs. CNE) et le grade tumoral, basé sur l'index de prolifération qui est mesuré par l'index Ki67 et l'indice mitotique. La dernière version datant de 2019 (Tableau 1) identifie la catégorie des TNE G3 dans toutes les localisations digestives (WHO Classification of Tumours. 2019).
- Toutes les NNE doivent être classées selon la classification TNM (Tableau 2). La version la plus récente (8^{ème} édition) datant de 2017 (Bierley *et al.* 2017) est proche de celles proposée par l'ENETS en 2006 et 2007, à l'exception des TNE appendiculaires (voir 11.3.2.6). Les CNE doivent être caractérisées selon la classification TNM des cancers exocrines du même organe.

OPTIONS

- La distinction entre CNE et TNE de grade 3 basée uniquement sur la différenciation histologique peut être difficile. L'utilisation de marqueurs additionnels peut aider, particulièrement dans les NNE G3 pancréatiques (p53, Rb, DAXX, ATRX, ménine, TTF1), bien que ceci nécessite une validation plus approfondie (Tang *et al.* 2016; Perren *et al.* 2017; WHO Classification of Tumours. 2019).

- Chez les patients ayant des métastases inaugurales de TNE sans primitif identifié, les marqueurs suivants peuvent aider à orienter vers une origine, bien que leur sensibilité et spécificité soient imparfaites (Perren *et al.* 2017) :
 - TTF1 pour les TNE pulmonaires ;
 - CDX2 et sérotonine pour les TNE intestinales ;
 - PDX1, ISL1, DAXX/ATRX pour les TNE pancréatiques (la ménine est peu spécifique);
 - Calcitonine, TTF1 and ACE pour les carcinomes médullaires de la thyroïde ;
 - Les pan-cytokératines (non limitées à CK7 et CK20) permettent habituellement d'exclure la possibilité d'un paragangliome ou d'un phéochromocytome en cas de négativité.

Tableau 1

Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (WHO Classification of Tumours. 2019)

	Ki67*	Indice mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% – 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine

*CNE, carcinome neuroendocrine ; TNE, tumeur neuroendocrine. * L'index de prolifération Ki67 est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots). ** L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade. *** Les CNE sont considérés comme de haut grade (G3) par définition.*

Tableau 2
8^{ème} classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE
selon l'UICC (2017). A noter que les CNE doivent être classés comme pour les
carcinomes exocrines de localisation identique

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
T0	Pas de signe de tumeur primitive					
T1	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm <u>Ampoule</u> : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 1 cm	Limitée au pancréas et < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse et ≤ 1 cm	Taille tumorale < 2 cm	Envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T1a : taille < 1 cm T1b : taille 1-2 cm
T2	Envahit la musculature ou > 1 cm	<u>Duodénum</u> : Envahit la musculature ou > 1 cm <u>Ampoule</u> : Envahit la sous-muqueuse ou la musculature duodénale ou > 1 cm	Limitée au pancréas et 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 1 cm	Taille tumorale 2-4 cm	Envahit la musculature ou > 2 cm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas et > 4 cm, or envahit le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 4 cm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
N0	Pas de signe de métastase ganglionnaire					
N1	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
N2	-	-	-	> 12 métastases ganglionnaires régionales Ou large masse mésentérique (> 2 cm)	-	-
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
M0	Pas de métastase à distance					
M1	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

* Voir la section 11.3.2.6 concernant la classification TNM des TNE de l'appendice

11.2.3. Explorations biologiques

REFERENCES

- **Chromogranine A plasmatique**

- C'est le marqueur biochimique général ayant les meilleures performances diagnostiques dans les TNE, bien que sa sensibilité diagnostique ne soit satisfaisante que pour les formes métastatiques (70-100%), en comparaison aux formes localisées (10-50%) (Lawrence *et al.* 2011; Korse *et al.* 2012; Oberg *et al.* 2017).
- Il existe de nombreuses causes de faux positifs, dont toutes les situations d'hyper-gastrinémie (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), atrophie fundique, infection à *H. pylori*) et l'insuffisance rénale sévère (Vezzosi *et al.* 2011). Il est conseillé de considérer une élévation de la chromogranine A uniquement en cas de gastrinémie normale.
- Les IPP doivent être interrompus au moins 7 jours (préférentiellement 14 jours) avant de doser la chromogranine A, sauf chez les patients ayant un SZE chez qui les IPP ne doivent pas être arrêtés (Korse *et al.* 2011; Oberg *et al.* 2017).

- **Hormones liées aux TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles (gastrine, insuline, VIP, glucagon, ...)**

- Ces dosages ne doivent pas être réalisés systématiquement, mais en fonction de la suspicion clinique d'un syndrome sécrétoire. Des tests dynamiques sont validés dans certains syndromes fonctionnels (Oberg *et al.* 2017) ;
- En cas de suspicion de SZE : test à la sécrétine, à réaliser en centre expert car même de légères modifications des doses d'IPP exposent à un risque d'hémorragie et de perforation ;
- En cas de suspicion d'insulinome : hypoglycémie et hyperinsulinisme inadaptée en l'absence de traitement hypoglycémiant (élévation de l'insuline, pro-insuline et peptide C) et/ou test de jeûne en centre spécialisé ;
- Suspicion de syndrome de Cushing : cortisol libre urinaire des 24h, test de suppression à la dexaméthasone faible dose.

- **Acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) urinaire**

- Sa sensibilité (50-70%) et sa spécificité (90-100%) sont relativement élevées pour le diagnostic de TNE de l'intestin grêle et du côlon droit, et sont augmentées en cas de TNE métastatique et/ou fonctionnelle.
- Il ne devrait être mesuré que chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle (ou bronchique qui peut sécréter de la sérotonine), dans le cadre de la recherche d'une origine à des métastases isolées de TNE, pour documenter un syndrome carcinoïde, ou pour le suivi des patients avec une concentration initialement élevée (Meijer *et al.* 2000).
- Il devrait être mesuré sur des urines collectées pendant 24-48 heures, après un régime pauvre en tryptophane et excluant les compléments nutritionnels (Oberg *et al.* 2017).

- La concentration de la **sérotonine** ne doit plus être mesurée en raison d'un très grand nombre de faux positifs.
- Le **NT-pro-BNP** peut être utilisé pour le dépistage et l'évaluation de la cardiopathie carcinoïde (Bhattacharyya *et al.* 2008; Davar *et al.* 2017).
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avant toute chimiothérapie contenant une fluoro-pyrimidine (5-fluorouracile (5FU) ou capécitabine) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet.
- Dans le cadre du **diagnostic étiologique des TNE gastriques**, les TNE gastriques de type 1 (contrairement aux TNE gastriques de type 3) sont associées à une hyper-gastrinémie (comme celles de type 2), et à la présence fréquente d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque (maladie de Biermer), une carence en vitamine B12 inconstante et une carence martiale fréquente.
- Les mêmes méthodes de mesure des peptides, hormones et de la chromogranine A doivent être utilisées au long du suivi. Un syndrome hormonal ou un changement du profil sécrétoire est rare mais peut survenir lors du suivi des TNE pancréatiques principalement (de Mestier *et al.* 2015a).

OPTIONS

- **L'énolase neuro-spécifique** (NSE) présente des performances diagnostiques acceptables pour les CNE (mais son intérêt est débattu dans les TNE) et dont la concentration est corrélée à la différenciation et au volume tumoral.

ESSAIS CLINIQUES

- **5HIAA PLASMATIQUE** : Intérêt du dosage du 5HIAA plasmatique et urinaire chez les patients ayant une TNE du grêle +/- un syndrome carcinoïde (coordonnateurs : Pr Guillaume Cadiot et Dr Louis de Mestier, CHU de Reims) <https://www.reseau-gte.org/protocole/dosage-des-5hiaa>.

11.2.4. Echocardiographie

REFERENCES

- Elle doit être réalisée à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde, chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle métastatique fonctionnelle ou non, ou en cas de syndrome carcinoïde, ou de taux élevé du 5HIAA urinaire, ou de taux élevé de NT-pro BNP (cf. chapitre 11.5.2.2).
- Elle devrait être réalisée par un cardiologue ayant une expérience dans le dépistage et le traitement de la cardiopathie carcinoïde (Davar *et al.* 2017).

11.2.5. Recherche d'une prédisposition génétique

REFERENCES

- La possibilité d'un syndrome de prédisposition (NEM1, VHL) devrait toujours être évoquée en cas de TNE duodéno-pancréatique :
 - **En cas de suspicion d'un contexte syndromique de NEM1**, caractérisé par des antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou hyperplasie des parathyroïdes, d'adénome antéhypophysaire, de TNE thymique/bronchique et/ou d'adénome de la corticosurrénale (Thakker *et al.* 2012) ;
 - **En cas de suspicion d'un contexte syndromique de maladie de von Hippel-Lindau disease (VHL)**, caractérisé par des antécédents personnels ou familiaux d'hémangioblastome du névraxe et/ou rétinien, de cancer du rein à cellules claires, de kystes multiples rénaux et/ou pancréatiques, de phéochromocytomes/paragangliomes et/ou de tumeur du sac endolymphatique (Keutgen *et al.* 2016);
 - Isolée (pas d'autre atteinte évocatrice d'un contexte syndromique) mais associée à un antécédent familial de TNE duodéno-pancréatique ;
 - Isolée et sporadique (pas d'antécédent familial évocateur) mais âge < 50 ans, TNE duodéno-pancréatiques multiples et/ou présence d'un syndrome de Zollinger-Ellison ;
 - D'autres syndromes de prédisposition (neurofibromatose de type 1, sclérose tubéreuse de Bourneville, mutations de *BRCA1/2*) peuvent prédisposer au développement de TNE duodéno-pancréatiques ; ces situations sont néanmoins exceptionnelles.
- La NEM1 étant le syndrome de prédisposition héréditaire le plus fréquemment associé aux TNE duodéno-pancréatiques, elle devrait être systématiquement évoquée.

L'hyperparathyroïdie liée à la NEM1 a une pénétrance de près de 100% à l'âge de 60 ans et doit être cherchée en dosant la calcémie (corrignée sur l'albumine) ou la calcémie ionisée, la calciurie des 24h, et le dosage sanguin du phosphore, de la parathormone et de la vitamine D (Thakker *et al.* 2012).

- Si une mutation prédisposante est mise en évidence, le dépistage des apparentés devrait être organisé, et les autres atteintes du syndrome identifiées doivent être cherchées.
- Il est inutile de chercher une prédisposition génétique chez les patients atteints de TNE des localisations suivantes : œsophage, appendice, jéjunum, rectum, côlon ou estomac (excepté en cas de SZE associé), et CNE quel que soit l'organe d'origine.

OPTIONS

- En cas de TNE multiples de l'intestin grêle (30%-50% des patients) : chercher à l'interrogatoire l'existence de cas de TNE de l'intestin grêle dans la famille. En effet, de rares agrégations familiales ont été décrites, bien qu'aucune

anomalie moléculaire prédisposante n'ait été identifiée à ce jour (de Mestier *et al.* 2017a; Keck *et al.* 2018).

ESSAIS CLINIQUES

- **COHORTE TCF** : Caractérisation des tumeurs carcinoïdes familiales de l'intestin grêle et recherche de facteurs génétiques de prédisposition (coordonnateurs : Dr Louis de Mestier et Pr Guillaume Cadiot, CHU de Reims) <https://www.reseau-qte.org/protocole/carcinoïdes-familiaux-de-lintestin-grêle>

11.2.6. Explorations recommandées dans les TNE métastatiques de primitif inconnu

REFERENCES

- La présence de signes cliniques et/ou biologiques d'hypersécrétion hormonale peut orienter vers une origine duodéno-pancréatique (gastrine, insuline, VIP, glucagon...) ou intestinale/bronchique (syndrome carcinoïde, 5HIAA urinaire).
- Anatomopathologie : profil immunohistochimique (voir chapitre 11.2.2).
- TEP au Ga-DOTA et/ou à la TEP à la FDOPA, qui possèdent les meilleures performances pour, respectivement, la détection des TNE exprimant les récepteurs à la SST et celles ayant un métabolisme des acides aminés élevé (essentiellement les TNE de l'intestin grêle).
- En cas d'antécédent d'appendicectomie, vérifier l'absence de TNE appendiculaire sur le compte rendu anatomopathologique.
- Endoscopie et EE (si cela peut entraîner un changement dans la prise en charge) de l'estomac, du duodénum, de la papille et du pancréas.
- En présence d'adénopathies mésentériques, la probabilité d'une TNE de l'intestin grêle est forte et doit être explorée par TEP à la FDOPA, entéro-scanner, iléo-coloscopie et/ou exploration chirurgicale de tout l'intestin grêle accompagnant un geste de résection (Niederle *et al.* 2016).
- Explorer la possibilité d'une TNE non digestive :
 - Carcinome médullaire de la thyroïde (calcitonine, dont la négativité exclut le diagnostic, antigène carcino-embryonnaire) ;
 - Paragangliome, phéochromocytome (méthanéphrines urinaires ou plasmatiques).

11.3. TRAITEMENT DES TNE (BIEN DIFFERENCIÉES)

11.3.1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions hormonales

▪ **Généralités sur le traitement des TNE fonctionnelles :**

REFERENCES

- Le traitement anti-sécrétoire est une priorité, il doit être démarré en urgence dès que le prélèvement sanguin pour doser les marqueurs plasmatiques est réalisé (sauf pour le SZE : démarrer immédiatement les IPP).
- Les analogues de la SST (ASST) sont généralement bien tolérés, mais peuvent entraîner
 - Une diarrhée/stéatorrhée en rapport avec une insuffisance pancréatique exocrine, pour laquelle les enzymes pancréatiques sont efficaces (Lamarca *et al.* 2018) ;
 - Un déséquilibre glycémique chez les patients ayant un diabète préexistant ou non ;
 - Des complications biliaires ou vésiculaires chez les patients sans cholécystectomie antérieure (Brighi *et al.* 2019); il est donc recommandé d'envisager systématiquement une cholécystectomie chez tous les patients opérés susceptibles de recevoir ultérieurement des ASST.

OPTIONS

- En cas de syndrome fonctionnel non contrôlé (de tout type), envisager des traitements à visée anti-tumorale supposés efficaces pour réduire le volume tumoral notamment hépatique, comme la chimiothérapie, la RIV, la (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH), ou la chirurgie de réduction tumorale.

▪ **Syndrome carcinoïde :**

REFERENCES

- Le traitement repose sur les ASST à longue durée d'action. La dose prescrite est généralement celle utilisée à visée anti-tumorale (octréotide LAR 30 mg/28j ou lanréotide Autogel 120 mg/28j (niveau de recommandation: grade B)) (Modlin *et al.* 2010). Les seuils de <3 selles par jour et <3 flushs par jour peuvent constituer un objectif raisonnable, car ils sont associés à une meilleure qualité de vie.
- La diarrhée liée au syndrome carcinoïde est presque toujours associée à une franche augmentation du taux de 5HIAA urinaire. Si ce n'est pas le cas, d'autres causes de diarrhée doivent être explorées (en particulier chez les patients ayant été opérés), comme une malabsorption des sels biliaires, une

pullulation microbienne intestinale, une ischémie mésentérique chronique ou une stéatorrhée liée aux ASST.

OPTIONS

- Les patients sans syndrome carcinoïde mais ayant un taux élevé de 5HIAA peuvent être traités avec des ASST à visée antisécrétoire (niveau de recommandation : avis d'expert).
- L'**interféron α** (les formes pégylées sont mieux tolérées) peut être utilisé en cas de symptômes non contrôlés (niveau de recommandation: grade C) (Pavel *et al.* 2006).
- Le **télotristat**, un inhibiteur oral de la tryptophane hydroxylase et de la biosynthèse de la sérotonine, réduisait significativement l'intensité de la diarrhée chez des patients ayant un syndrome carcinoïde réfractaire dans une étude de phase III (Kulke *et al.* 2017), et peut donc être utilisé en association avec les ASST dans cette situation, sous réserve de sa disponibilité (niveau de recommandation : grade B).

▪ **Syndrome de Zollinger-Ellison :**

REFERENCES

- Le traitement repose sur les IPP à doses adaptées à la réponse clinique et endoscopique. Les doses initiales recommandées sont 40 à 60 mg deux fois par jour d'équivalent oméprazole (Jensen *et al.* 2012). Les patients doivent être prévenus de la nécessité de traitement au long cours et de la nécessité absolue de ne jamais interrompre ce traitement.

▪ **Insulinome :**

REFERENCES

- Éducation du patient et de son entourage sur le risque d'hypoglycémie, les mesures hygiéno-diététiques et la nécessité de resucrage en cas de syndrome confusionnel ;
- Résection chirurgicale de la TNE pancréatique responsable de l'hypersécrétion d'insuline ;
- Diazoxide 5-10 mg/kg/j, en augmentant progressivement les doses ;

OPTIONS

- ASST dans les formes réfractaires, initialement de forme à libération immédiate et sous surveillance hospitalière (risque d'hypoglycémie paradoxale) ;
- Évérolimus chez les patients ayant un insulinome métastatique et des hypoglycémies persistantes malgré d'autres traitements (Baudin *et al.* 2013) ;

- D'autres traitements, comme le pasiréotide ou le sunitinib, peuvent être discutés au cas par cas dans les centres experts avec une surveillance initiale hospitalière (Hendren *et al.* 2018).

- **VIPome, glucagonome :**

REFERENCES

- ASST à doses adaptées aux symptômes ;
- Dans le VIPome réfractaire, le sunitinib peut permettre un contrôle des symptômes (de Mestier *et al.* 2015b).

11.3.2. Traitement des digestives TNE non métastatiques

Sauf indication contraire, les recommandations suivantes correspondent à un accord d'experts.

11.3.2.1. Précautions concernant la chirurgie des TNE digestives

REFERENCES

- Avant toute intervention chirurgicale, toutes les indications et procédures chirurgicales doivent être discutées par une RCP experte.
- S'il y a le moindre doute sur l'existence possible d'un paragangliome, mesurer la concentration plasmatique ou urinaire de la métanéphrine et la normétanéphrine, avant toute biopsie ou chirurgie.
- Toute hypersécrétion hormonale et ses conséquences biologiques et cliniques doivent être contrôlées avant la chirurgie (Kaltsas *et al.* 2017).
- L'anesthésiste (idéalement expérimenté en chirurgie des TNE) doit inclure un traitement anti-sécrétoire dans la prise en charge péri-opératoire des TNE fonctionnelles, comme les IPP à haute dose pour le SZE, les ASST pour le syndrome carcinoïde (en particulier pour la prévention de la crise carcinoïde), les VIPomes ou les glucagonomes et le contrôle de la glycémie pour l'insulinome.

11.3.2.2. Traitement des TNE gastriques non métastatiques

- Il existe 3 types de TNE bien différenciées gastriques (Delle Fave *et al.* 2016; Vanoli *et al.* 2018):
 - Les TNE de type 1 (70%-80%) consistent en de multiples, petites (< 1 cm dans 80% des cases) TNE fundiques se développant en contexte d'hyper-

gastrinémie principalement en rapport avec une maladie de Biermer (dans ce cas il existe une atrophie fundique associée) ou beaucoup plus rarement avec une infection à *H. pylori*. Elles sont généralement G1 mais peuvent être G2 et ont un potentiel métastatique très faible.

- Les TNE de type 2 (<5%) sont de multiples TNE fundiques développées sous l'influence de l'hyper-gastrinémie liée au SZE en contexte de NEM1.
 - Les TNE de type 3 (15-25%) sont des TNE sporadiques uniques, parfois ulcérées, souvent larges (> 1 cm dans 70% des cas) et non associées à une hyper-gastrinémie. Elles peuvent se développer aux dépens de l'antra ou du fundus. Elles sont généralement G2 ou G3 et sont associées à un risque élevé de métastases (≥ 50%).
- En pratique, il est très important de faire la distinction entre les TNE de type 1 et de type 3, par des arguments endoscopiques (cf. chapitre 11.2.1.2), anatomo-pathologiques et biologiques (cf. chapitre 11.2.3) (Delle Fave *et al.* 2012)

REFERENCES

- **Traitement des TNE gastriques de type 1 :**
 - Lésions ≤ 1 cm et G1 : le risque de métastases est très faible (≤1%). Aucun bilan complémentaire ou suivi spécifique (autre que celui de la gastrite chronique pour surveiller le risque de développement de métaplasie intestinale, de dysplasie et d'adénocarcinome) n'est recommandé. La résection endoscopique ou chirurgicale des TNE les plus volumineuses peut être réalisée, alternativement à un simple suivi (Delle Fave *et al.* 2016; Vanoli *et al.* 2018).
 - Lésions entre 1 et 2 cm, G1 (ou G2 faible), sans invasion musculaire, ni ganglions lymphatiques suspects périgastriques en EE : mucosectomie endoscopique (EMR) avec aspiration par capuchon ou avec ligature, ou dissection sous-muqueuse endoscopique (ESD).
 - Lésions ≥ 2 cm, ou en cas de G2, avec invasion musculaire (8-12% des cas), ou ganglions lymphatiques suspects périgastriques (8-20% des cas) en EE : discuter la résection chirurgicale (gastrectomie partielle avec picking ou curage ganglionnaire). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
 - Les ASST n'ont pas démontré de bénéfice dans cette indication.
- **Traitement des TNE gastriques de type 2 :** similaire aux TNE gastriques de type 1.
- **Traitement des TNE gastriques de type 3 :**
 - La chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire est le traitement de référence, comme pour l'adénocarcinome gastrique (Delle Fave *et al.* 2016). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
 - Le traitement des TNE gastriques de type 3 <2 cm n'est pas défini. Le risque de métastases est relativement élevé (25%) ce qui fait préconiser une chirurgie radicale, bien qu'une résection endoscopique puisse être envisagée pour les lésions G1 <1 cm si un bilan d'extension approprié est sans particularité.

11.3.2.3. Traitement des TNE duodénales ou ampullaires non métastatiques (cf. algorithme 11.7.1.)

- Les facteurs associés à un risque accru de métastases ganglionnaires et à une survie plus courte sont : la localisation péri-ampillaire, la taille tumorale, le grade G2, l'invasion lymphovasculaire, l'invasion pariétale de la musculaire et les gastrinomes (Vanoli et al. 2017).

REFERENCES

- La chirurgie radicale est recommandée pour toute tumeur ≥ 2 cm, de localisation péri-ampillaire ou en présence de facteur(s) péjoratif(s).
- La résection endoscopique est recommandée pour les TNE duodénales ≤ 1 cm, sans facteur péjoratif et sans ganglion lymphatique suspect en EE (Kim *et al.* 2014).
- La résection endoscopique des TNE duodénales est associée à une morbidité importante et à des difficultés pour réaliser une résection R0 ; par conséquent, elle devrait être réservée aux centres experts. La polypectomie/EMR standard doit être évitée (50% de R1) et l'EMR avec aspiration par capuchon ou avec ligature doit être préférée. L'ESD peut être supérieure à l'EMR pour améliorer le taux de résection R0, mais avec un taux de morbidité élevé en raison du risque de perforation duodénale (Gincul *et al.* 2016).

OPTIONS

- La résection endoscopique est possible pour les lésions de 1-2 cm sans autre facteur péjoratif (Gincul *et al.* 2016).
- Bien que le rôle de la chirurgie d'épargne parenchymateuse soit mal défini dans les TNE duodénales ou péri-ampillaire, une ampullectomie peut être suffisante pour les petites (moins de 1 à 1,5 cm) TNE péri-ampillaires sans métastase ganglionnaire (bilan préopératoire négatif, examen extemporané d'un picking ganglionnaire peropératoire négatif), en particulier chez les patients présentant des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à une duodéno-pancréatectomie céphalique. Cette chirurgie doit être effectuée dans des centres spécialisés.

11.3.2.4. Traitement des TNE pancréatiques non métastatiques

- Les indications chirurgicales dépendent des facteurs pronostiques et de l'existence ou non d'une NEM1, qui doit être cherchée dans les conditions décrites ci-dessus (cf. chapitre 11.2.5.) avant toute discussion chirurgicale.
- La chirurgie des TNE pancréatiques doit être réalisée dans des centres experts, notamment en cas de syndrome oncogénétique (NEM1, VHL), afin de pouvoir proposer une chirurgie d'épargne parenchymateuse chez certains patients, un curage ganglionnaire approprié et limiter le risque péri-opératoire.

11.3.2.4.1. TNE pancréatiques sporadiques

REFERENCES

- La **résection chirurgicale** doit toujours être envisagée, même chez les patients ayant une extension locorégionale, sauf si le risque opératoire est trop élevé ou si les conséquences fonctionnelles postopératoires prévisibles sont trop sévères.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- Toute résection pancréatique doit être associée à un curage ganglionnaire standardisé, tel que mieux défini pour les patients atteints d'adénocarcinome pancréatique (Tol *et al.* 2014), avec un nombre minimal de 13 ganglions réséqués (Partelli *et al.* 2018a). Cela ne s'applique pas aux petits insulinomes qui sont éligibles à une énucléation.
- Si une énucléation est envisagée pour une TNE pancréatique ayant des caractéristiques pronostiques favorables (taille ≤ 2 cm, G1, asymptomatique), elle doit être associée à la réalisation d'un picking ganglionnaire.
- Une cholécystectomie doit être systématiquement discutée chez les patients atteints de TNE pancréatique à haut risque de récurrence, en raison des risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associée aux ASST et de cholécystite ischémique lié à la CEIAH (Brighi *et al.* 2019).
- Les petits incidentalomes pancréatiques (≤ 2 cm) peuvent être surveillés sans résection chirurgicale, à condition que (Gaujoux *et al.* 2013; Crippa *et al.* 2014; Falconi *et al.* 2016) :
 - Ils sont découverts fortuitement et sont donc asymptomatiques et non fonctionnels ;
 - Ils correspondent à des TNE bien différenciée G1 histologiquement prouvées (ou G2 bas avec Ki67 $< 5\%$, seuil non défini avec précision) ;
 - Leur taille est < 2 cm (stade T1) ;
 - Ils ont des caractéristiques typiques de TNE de bas grade : prise de contraste marquée à la phase artérielle en scanographie ou en IRM, imagerie des récepteurs de la SST positive (la SRS peut être négative dans les lésions de petite taille), et probablement TEP-FDG négative si faite ;
 - Il n'y a aucune suspicion de métastase ganglionnaire ou à distance ;
 - Il n'y a pas de dilatation canalaire pancréatique ou biliaire à l'imagerie ;
 - Il n'y a pas de progression sur les imageries de suivi.
- La surveillance des petits incidentalomes pancréatiques non réséqués peut être réalisée par IRM si elle permet la visualisation parfaite de la TNE, ou alternativement par scanographie (en tenant compte du risque à long terme de radiations répétées). Bien qu'il ne soit pas précisément défini, un suivi peut être proposé à 6 mois puis annuellement. La chirurgie doit être envisagée si la taille augmente (seuil non défini).

- Bien que l'ablation par radiofréquence EE-guidée des petites TNE pancréatiques semble techniquement faisable (Barthet *et al.* 2019), elle est toujours en cours d'évaluation et n'est pas recommandée en routine.

ESSAIS CLINIQUES

- **ASPEN** : Étude prospective observationnelle de la prise en charge des TNE pancréatiques asymptomatiques non-fonctionnelles sporadiques ≤ 2 cm (investigateur principal en France : Pr Alain Sauvanet, Hôpital Beaujon, Clichy) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03084770>

11.3.2.4.2. Particularités liées à la NEM1

REFERENCES

- Les indications chirurgicales sont identiques aux TNE pancréatiques sporadiques, à l'exception des gastrinomes pour lesquels le rôle de la chirurgie reste débattu (Falconi *et al.* 2016; Triponez *et al.* 2018).
- La procédure chirurgicale doit être définie lors d'une RCP avec un chirurgien expérimenté dans la NEM1.
- Toute la cavité abdominale doit être systématiquement explorée en peropératoire, et en cas de SZE, réaliser une exploration du duodénum par trans-illumination endoscopique et duodénotomie pour chercher des gastrinomes (souvent infra-centimétriques).
- Dans les autres cas, un traitement conservateur est associé à un faible risque de mortalité spécifique et doit donc être envisagée pour les patients avec une TNE pancréatique non fonctionnelle ≤ 2 cm (Falconi *et al.* 2016; Triponez *et al.* 2018).
- Une hyperparathyroïdie doit être opérée avant ou pendant la chirurgie des TNE pancréatiques et gastrinomes.

11.3.2.5. Traitement des TNE de l'intestin grêle non métastatiques

REFERENCES

- Le traitement de référence est la **résection chirurgicale de la tumeur primitive** et des ganglions lymphatiques mésentériques associés, avec l'objectif d'épargner le plus possible de longueur d'intestin grêle. Cette chirurgie diminue le risque de complications locales ultérieures (principalement l'occlusion, qui peut survenir dans 20 à 30% des cas).

- La chirurgie doit être réalisée par laparotomie, éventuellement assistée par laparoscopie avec extériorisation de l'intestin grêle pour une palpation manuelle entière.
- Toute la cavité abdominale doit être explorée à la recherche de métastases à distance, en particulier le parenchyme hépatique et le péritoine. L'ensemble de l'intestin grêle doit être exploré par palpation car les TNE de l'intestin grêle sont multiples dans 30 à 50% des cas (Strosberg *et al.* 2013; Keck *et al.* 2018). Néanmoins, réaliser un curage ganglionnaire complet et éviter un syndrome du grêle court ultérieur doivent rester les deux principaux objectifs de la chirurgie des TNE de l'intestin grêle.
- S'il existe une indication à une intervention chirurgicale d'urgence, le geste doit se concentrer sur le problème potentiellement mortel (par exemple, l'occlusion intestinale) (Le Roux *et al.* 2011). Si une chirurgie oncologique optimale ne peut pas être réalisée et afin d'éviter une réopération ultérieure difficile, il convient d'envisager une résection limitée de la zone intestinale malade, avec ou sans rétablissement de la continuité et sans dissection intrapéritonéale étendue. Une réintervention doit alors être prévue après les explorations habituelles dans le but de se concentrer sur la résection oncologique.
- Un **curage ganglionnaire mésentérique** doit être systématiquement effectué, quelle que soit la taille de la TNE primitive (même si <1 cm). L'atteinte ganglionnaire et vasculaire doit être évaluée par l'imagerie préopératoire (angioscanner et/ou IRM avec coupes frontales) afin d'anticiper la difficulté et l'extension du curage ganglionnaire, et éviter une laparotomie inutile si les adénopathies ne sont pas résécables (envahissement du tronc de l'artère mésentérique supérieure avec atteinte des premières artères jéjunales) (Lardièrre-Deguelte *et al.* 2015).
- La réalisation d'un curage ganglionnaire approprié est associée à un meilleur pronostic (Landry *et al.* 2013), bien que son étendue optimale ne soit pas clairement définie chez les patients atteints de TNE de l'intestin grêle non métastatique. Le curage ganglionnaire doit permettre la résection d'au moins 8 (et peut-être 12) ganglions lymphatiques pour identifier les tumeurs N + de façon adéquate (Motz *et al.* 2018; Zaidi *et al.* 2018). Si <8 ganglions lymphatiques ont été réséqués, en particulier en cas de chirurgie d'urgence, une réintervention pour un curage adéquat doit être systématiquement discuté lors d'une RCP experte avec les résultats d'un bilan complet comprenant une TEP à la FDOPA ou une TEP au Ga-DOTA.
- Un curage extensif est associé à un risque important de syndrome du grêle court post-opératoire, qui doit être évité à tout prix. Par conséquent, il est recommandé qu'une telle chirurgie soit effectuée dans des centres experts, dans lesquels la morbidité spécifique est contrôlée (Lardièrre-Deguelte *et al.* 2015; Pasquer *et al.* 2015). Une mésentérite rétractile, de volumineuses adénopathies mésentériques et/ou une carcinose péritonéale résécable ne doivent pas contre-indiquer la chirurgie.
- Une cholécystectomie doit être systématiquement discutée chez les patients atteints de TNE de l'intestin grêle à haut risque de récurrence, en raison des risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associée aux ASST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Niederle *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2019).

11.3.2.6. Traitement des TNE de l'appendice non métastatiques (cf. algorithme 11.7.2.)

- Les TNE de l'appendice sont généralement découvertes fortuitement sur la pièce d'appendicectomie, généralement réséquée sans ganglion lymphatique examinable. Les métastases à distance sont exceptionnelles. Aucun avantage de la colectomie sur l'appendicectomie simple n'a été démontré quelle que soit la présentation.
- La 8^{ème} édition de la classification TNM de l'UICC (Table 2) semble discutable pour les TNE de l'appendice car l'invasion de la sous-séreuse ou du mésoappendice et le seuil de taille de 4 cm n'ont pas été validés. En complément de cette classification, nous proposons d'ajouter le stade TNM selon la classification ENETS 2007 (Rindi *et al.* 2007), basée sur des seuils cliniquement pertinents :
 - T1, tumeur ≤ 1 cm envahissant la sous-muqueuse et la muscularis propria ;
 - T2, tumeur ≤ 2 cm envahissant la sous-muqueuse, la muscularis propria et/ou envahissant focalement (jusqu'à 3 mm) la sous-séreuse / du méso-appendice ;
 - T3, tumeur > 2 cm et/ou invasion étendue (plus de 3 mm) de la sous-séreuse / du mésoappendice ;
 - T4, la tumeur envahit le péritoine ou d'autres organes.

REFERENCES

- En cas de TNE de l'appendice ≤1 cm (Pape *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2018; Rault-Petit *et al.* 2019) :
 - aucune exploration ou traitement complémentaire n'est recommandé en cas de résection G1 et R0 (tumeurs sans risque de progression) ;
 - aucune recommandation n'a validé le bénéfice à réaliser une colectomie complémentaire pour les tumeurs G2 ≤ 1 cm.
- En cas de TNE de l'appendice > 2 cm et/ou d'histologie atypique : colectomie droite avec curage ganglionnaire après bilan complet.
- En cas de TNE de l'appendice de taille comprise entre 1 et 2 cm : envisager une chirurgie complémentaire (colectomie droite avec curage ganglionnaire) en cas de suspicion de métastases ganglionnaires, extension au méso-appendice > 3 mm (pT3) (bien que non confirmée dans les séries récentes), embolies veineuses ou lymphatiques, résection G2 ou R1 (fréquente lorsque la tumeur est localisée à la base de l'appendice) (Pape *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2018; Rault-Petit *et al.* 2019).
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- Les *goblet-cell adenocarcinoma* (anciennement *goblet-cell carcinoid*) ne sont pas des TNE et sont traités dans le chapitre 14 du TNCD.

11.3.2.7. Traitement des TNE du côlon non métastatiques

OPTIONS

- Les TNE coliques sont rares, avec des données spécifiques très limitées
- Le traitement recommandé est la chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire, comme pour les adénocarcinomes.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

11.3.2.8. Traitement des TNE du rectum non métastatiques (cf. algorithme 11.7.3.)

- Les principaux facteurs associés au risque de métastases ganglionnaires sont la taille tumorale ≥ 15 mm, l'aspect endoscopique atypique (dépression, ulcération), les ganglions lymphatiques suspects en EE et/ou en IRM pelvienne, l'invasion de la musculuse propria (T2), le grade G2 et l'invasion lymphovasculaire (Ramage *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a)

REFERENCES

- L'identification des TNE rectales lors de l'endoscopie initiale est d'une importance capitale pour pouvoir décider de la prise en charge la plus appropriée. Si une TNE rectale est suspectée, les techniques de résection avancées (voir ci-dessous) doivent être préférées à la polypectomie et à l'EMR standards, qui doivent être évitées en raison du taux élevé de marges de résection positives avec ces techniques. Si des techniques avancées de résection ne sont pas disponibles sur place, il est préférable d'effectuer une biopsie superficielle (sauf dans les très petites lésions ≤ 5 mm en raison du risque de résection inappropriée à l'aide de la pince à biopsie et de la difficulté à identifier la lésion par la suite) et d'un bilan approprié, puis orienter le patient vers un centre endoscopique expert plutôt que de tenter une polypectomie ou EMR standard.
- La coloscopie totale est indispensable chez tous les patients atteints de TNE rectale afin d'exclure un adénome, un adénocarcinome ou une autre TNE coliques ou rectaux concomitants, qui peuvent survenir jusque dans 8% des cas (cf. chapitre 11.2.1.2).
- Aucune exploration supplémentaire n'est requise pour les TNE rectales G1, <10 mm, T1 et R0 après résection initiale (Ramage *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a).
- Les TNE rectales sans facteur de risque métastatique (et pas de métastase ganglionnaire suspecte en EE ni en IRM pelvienne) sont de bons candidats pour la résection locale. Les techniques de résection semblant les plus appropriées sont :

- Pour les lésions < 10 mm: EMR à l'aide d'un capuchon ou avec ligature, ou ESD (Pan *et al.* 2018; de Mestier *et al.* 2019a) ;
- Pour les lésions de 10 à 15 mm, ESD ou microchirurgie endoscopique transanale, selon l'expertise locale et à réserver aux centres experts (Chen *et al.* 2016; Ortenzi *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a).
- Une résection de sauvetage par ESD ou microchirurgie endoscopique transanale peut être proposée pour les TNE rectales à faible risque de métastases avec résection endoscopique initialement R1 et doit être réservée aux centres experts (Ramage *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a).
- Une résection chirurgicale radicale avec curage ganglionnaire doit être envisagée pour toute TNE rectale présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque de métastases.
- Les TNE rectales réséquées en totalité, < 10 mm et sans facteur péjoratif ne nécessitent pas de surveillance. Dans le cas contraire, le suivi repose sur un examen endoscopique régulier et une IRM abdominopelvienne.

11.3.3. Traitement des TNE digestives métastatiques

11.3.3.1. Considérations générales (cf. algorithme 11.7.4.)

REFERENCES

- Tous les cas doivent être discutés en RCP experte dédiée aux NNE (en France, dans le cadre du réseau RENATEN).
- Le traitement oncologique des TNE métastatiques est indiqué en cas de (Pavel *et al.* 2016) :
 - Métastases avec progression morphologique sur des imageries consécutives (3-12 mois), notamment en cas de métastases extra-hépatiques ;
 - Ou hypersécrétion hormonale non contrôlée malgré un traitement symptomatique ;
 - Ou volume tumoral élevé défini par une atteinte métastatique du foie > 50% ou des symptômes liés à la masse tumorale.
- Toute décision thérapeutique doit toujours être discutée avec le patient, et prise après information appropriée.

- Les éléments additionnels à prendre en compte pour la prise de décision thérapeutique au cas par cas comprennent :
 - Localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique vs autre) ;
 - Grade et différenciation des tumeurs (en particulier concernant les NNE G3) ;
 - Intervalle sans maladie et/ou taux de croissance tumorale ;

- Expression des récepteurs à la SST en imagerie nucléaire ;
- Fixation en TEP au FDG ;
- Volume tumoral, notamment le taux d'atteinte métastatique hépatique, qui peut être classé semi-quantitativement en quatre catégories (0-10, 11-25, 26-50 et >50%) (Zappa et al.2017) ;
- Métastases extra-hépatiques (en particulier os, péritoine) ;
- Résécabilité de la tumeur primitive et de la maladie métastatique ;
- Caractéristiques des patients (âge, comorbidités, état général) ;
- Traitements antérieurs et toxicité cumulative ;
- L'objectif thérapeutique d'un patient donné, y compris la qualité de vie. Ceci est particulièrement important car les patients atteints de TNE peuvent avoir une survie très prolongée (> 5-10 ans) même en cas de métastases.

11.3.3.2. Métastases hépatiques non ou peu progressives, macroscopiquement résécables

REFERENCES

- Bien qu'il n'y ait pas de définition validée, une progression lente peut être arbitrairement définie par une augmentation de la taille de la tumeur $\leq 20\%$ (critères RECIST) en 12 mois (niveau de recommandations : avis d'expert).
- La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toutes les métastases visibles doit toujours être discutée, dans la mesure du possible (en combinant éventuellement différentes procédures et différentes modalités) (niveau de recommandation: grade C) (Frilling *et al.* 2014; Pavel *et al.* 2016). En effet, cette stratégie semble être associée à la survie la plus prolongée, bien qu'elle n'ait jamais été correctement comparée à d'autres traitements. Néanmoins, la récurrence est généralement la règle en raison de tumeurs microscopiques persistantes chez tous les patients (Elias *et al.* 2010).
- Chez les patients présentant des métastases initialement non résécables qui présentent une réponse objective au traitement anti-tumoral, la possibilité d'une résection chirurgicale doit être reconsidérée.
- Chez certains patients, une approche chirurgicale en deux étapes peut permettre une résection complète avec une morbidité acceptable (Kianmanesh *et al.* 2008). La morbidité et la mortalité des procédures extensives et le volume hépatique restant anticipé doivent être mis en balance avec le risque presque inévitable de récurrence métastatique à long terme.
- Envisager une cholécystectomie au cours de la chirurgie des métastases.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

11.3.3.3. Métastases non résécables

Sauf indication contraire, les recommandations suivantes correspondent à un accord d'experts.

11.3.3.3.1. TNE duodéno-pancréatiques associées à des métastases non-résécables

11.3.3.3.1.1. Exérèse de la TNE pancréatique primitive en cas de métastases non résécables

REFERENCES

- La résection de la TNE pancréatique primitive en cas de métastases non résécables pourrait être associée à un bénéfice de survie qui n'a pas été confirmé prospectivement (Partelli *et al.* 2018b). Elle ne peut donc pas être systématiquement recommandée, surtout lorsqu'une duodéno-pancréatectomie céphalique est nécessaire. L'indication chirurgicale, bien que rare, peut être discutée au cas par cas, afin de prévenir d'éventuelles complications locales (hypertension portale) ou d'anticiper une transplantation hépatique.
- Les candidats les plus appropriés pourraient être ceux avec une TNE G1 ou G2 faible, développée principalement aux dépens du corps ou de la queue du pancréas (chirurgie moins invasive, sans contre-indication ultérieure pour les traitements locorégionaux du foie), avec une progression de la maladie nulle ou faible après plusieurs mois de surveillance ou de traitement systémique.
- Dans ce contexte, les indications de duodéno-pancréatectomie céphalique sont exceptionnelles. L'existence d'une anastomose bilio-digestive est une forte limitation aux futurs traitements locorégionaux (CEIAH, destruction percutanée) (de Mestier *et al.* 2017b).
- La cholécystectomie doit toujours être envisagée dans ce contexte, en raison des risques de lithiase vésiculaire associé aux ASST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Brighi *et al.* 2019).

11.3.3.3.1.2. Traitement des métastases non-résécables (cf. algorithme 11.7.5.)

REFERENCES

- Traitement de première ligne :
 - **Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique < 50%, un Ki67 < 10% et pas de progression morphologique :**

- **ASST** : lanréotide Autogel 120 mg/28j (niveau de recommandation : grade A) ou octréotide LP 30 mg/28j (niveau de recommandation : grade C) (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014) ;
- Ou **surveillance** en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.
- **En cas de progression et/ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou de Ki67 > 10% (et/ou en cas de métastases osseuses et probablement de TEP au FDG positive) :**
 - **Chimiothérapie** notamment en cas de progression rapide (progression RECIST < 1 an), de TNE G3, et/ou si l'objectif thérapeutique principal est la réduction du volume tumoral (surtout si la chirurgie des métastases pourrait être possible en cas de bonne réponse). Les principaux protocoles de chimiothérapie sont décrits dans le paragraphe 11.6.
 - **Streptozotocine + 5FU** (niveau de recommandation : grade B) (Moertel *et al.* 1992; Clewemar Antonodimitrakis *et al.* 2016). Il a été démontré que la néphrotoxicité peut être évitée par une surveillance stricte (Mitry *et al.* 2014a). Les associations à base de doxorubicine présentent une toxicité élevée et ont été supplantées par d'autres schémas de chimiothérapie.
 - **Dacarbazine + LV5FU2** (niveau de recommandation : grade C) (de Mestier *et al.* 2019b).
 - **Témozolomide + capécitabine** (niveau de recommandation : grade C) (Strosberg *et al.* 2011; de Mestier *et al.* 2019b).
 - **ASST** en cas de progression lente (niveau de recommandation : grade B) (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014).
- Traitement de seconde ligne (et au-delà) :
 - **Chimiothérapie** (voir première ligne).
 - **Sunitinib** (37.5 mg/j) (niveau de recommandation : grade A) (Raymond *et al.* 2011, 2018).
 - **Évérolimus** (10 mg/j) (niveau de recommandation : grade A) (Yao *et al.* 2011, 2016a).
 - **CEIAH**, si la maladie est prédominante au niveau hépatique (niveau de recommandation : grade C) (de Mestier *et al.* 2017b). En cas de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses), la CEIAH n'est pas strictement contre-indiquée. L'indication doit être validée en RCP experte en présence d'un radiologue interventionnel, en raison du risque élevé de morbidité. Pour réduire la morbidité, le volume du foie peut être segmenté en 2-3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune (de Mestier *et al.* 2017b). La chimioembolisation semble être plus efficace que l'embolisation seule dans les TNE duodéno-pancréatiques métastatiques (niveau

de recommandation : accord d'experts) (Gupta *et al.* 2005; de Mestier *et al.* 2017b). La chimioembolisation utilise généralement la streptozotocine (sous anesthésie générale) ou l'adriamycine. Les contre-indications absolues pour la CEIAH sont l'anastomose ou l'endoprothèse biliaire, la dilatation des voies biliaires et la thrombose portale complète.

- **La RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE** permettait d'obtenir un taux de réponse objectif de 55% et un taux de stabilité de 30% comme meilleure réponse, et une SSP médiane de 30 mois, chez les patients atteints de TNE pancréatique métastatique, dans une large étude rétrospective (niveau de recommandation : accord d'experts) (Brabander *et al.* 2017). Elle peut ainsi être utilisée chez les patients présentant une expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS (grade de Krenning ≥ 2) ou en TEP au Ga-DOTA (fixation tumorale \geq fixation hépatique) (Pavel *et al.* 2016; Hicks *et al.* 2017).

OPTIONS

- L'inclusion dans des essais cliniques, ou à défaut l'enregistrement prospectif, doit toujours être encouragé.
- Après l'obtention du contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, une surveillance attentive seule peut être envisagée (pause thérapeutique).
- Les **ASST à des doses augmentées ou à des intervalles réduits**, peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne (Ferolla *et al.* 2012).
- Le statut MGMT (expression de la O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase, ou méthylation du promoteur) peut être déterminé avant de sélectionner un schéma de chimiothérapie, car une activité élevée de la MGMT semble être associée à une diminution de l'efficacité des agents alkylants (streptozotocine, dacarbazine, témozolomide) (Walter *et al.* 2015; Cros *et al.* 2016). Néanmoins, les techniques (immunohistochimie ou PCR spécifique de la méthylation) et les seuils restent mal définis, et la reproductibilité doit être mieux évaluée (Lemelin *et al.* 2019).
- L'association de l'oxaliplatine au LV5FU2 (**FOLFOX**), à la capécitabine (**XELOX**), ou à la gemcitabine (**GEMOX**) ont permis d'obtenir des taux de réponse de 30 à 38%, des taux de stabilisation de 43 à 48% et une SSP médiane de 7,3 mois environ (Bajetta *et al.* 2007; Dussol *et al.* 2015) (niveau de recommandation : accord d'experts). Ces chimiothérapies peuvent être utilisées en alternative aux associations alkylantes, notamment en cas d'activité MGMT élevée.
- Le bévacizumab a donné des résultats prometteurs (médiane de SSP de 24 mois, de 56% de réponse partielle) en association au 5FU et à la streptozotocine (Ducreux *et al.* 2014) (niveau de recommandation : grade C).
- L'association irinotécan + LV5FU2 (**FOLFIRI**) a donné peu de réponses objectives comme meilleure réponse (5%), mais un taux de stabilisation élevé (75%) (niveau de recommandation: grade C) (Brixi-Benmansour *et al.* 2011).

- **Témozolomide seul** : bien que son association à la capécitabine puisse donner un taux de réponse plus élevé que le témozolomide seul, ce dernier peut être utilisé chez des patients plus fragiles, ou si la réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal (de Mestier *et al.* 2019c).
- **L'évérolimus et le sunitinib** peuvent être utilisés en première ligne (comme décrit ci-dessus), en particulier lorsque l'imagerie des récepteurs de la SST est négative, si la chimiothérapie est contre-indiquée et/ou lorsque la réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal (niveau de recommandation: accord d'experts) (Raymond *et al.* 2011; Yao *et al.* 2011). L'évérolimus permet fréquemment de contrôler les hypoglycémies liées aux insulinomes malins (Baudin *et al.* 2013).
- La **radio-embolisation à $^{90}\text{Yttrium}$** (ou radiothérapie intra-artérielle hépatique) a montré un taux de réponse objectif de 50% en moyenne dans la littérature mais la tolérance à long terme est incertaine (de Mestier *et al.* 2017b; Su *et al.* 2017). Bien qu'elle ait été mal comparée à la CEIAH, la radio-embolisation pourrait avoir une efficacité similaire et une meilleure tolérance à court terme, bien qu'ayant un coût plus élevé. (niveau de recommandation: grade C) (Devicic *et al.* 2014). Elle peut être envisagée chez des patients très sélectionnés, notamment en cas d'atteinte miliaire hépatique, d'insuffisance hépatique et/ou de contre-indication à la CEIAH.
- La **chirurgie de réduction tumorale** peut être envisagée dans des situations très sélectionnées, notamment chez les patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement anti-sécrétoire optimal (niveau de recommandation : accord d'experts).
- La **transplantation hépatique** peut être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki67 bas (<5-10%, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (<55-60 ans), sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primitive a déjà été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique (niveau de recommandation : grade C) (Fan *et al.* 2015).

ESSAIS CLINIQUES

- **BETTER-2** : essai de phase II randomisée évaluant l'efficacité sur la survie sans progression de l'association capécitabine témozolomide et 5FU – streptozotocine, et de l'adjonction de bévacicumab dans les TNE pancréatiques avancées en 1^{ère} ligne (coordonnateur Pr Michel Ducreux, IGR, Villejuif) <https://www.reseau-gte.org/protocole/better-2>
- **COMPETE** : essai de phase III ouvert comparant la tolérance et l'efficacité de la RIV au 177Lu-edotrétotide à l'évérolimus dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques inopérables, progressives et exprimant les récepteurs de la SST (investigateur principal en France : Pr Philippe Ruzsniwski, Hôpital Beaujon, Clichy) <https://www.reseau-gte.org/protocole/compete>
- **MGMT-NET** : Évaluation de l'apport du statut de la méthylation de MGMT sur l'efficacité d'un alkylant dans le traitement des TNE (coordonnateur Pr Thomas Walter, Hospices Civils de Lyon) <https://www.reseau-gte.org/protocole/mgmt-net>

- **NETTER-2** : Étude de phase III comparant la tolérance et l'efficacité du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE à l'octréotide double dose dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques G2 ou G3 avancées (investigateur principal en France : Pr Philippe Ruzniewski, Hôpital Beaujon, Clichy) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>

11.3.3.3.2. TNE de l'intestin grêle (et autres TNE non-duodéno-pancréatiques) associées à des métastases non-résécables

11.3.3.3.2.1. Exérèse de la TNE grêlique primitive en cas de métastases non résécables

REFERENCES

- L'exérèse de la TNE primitive de l'intestin grêle et des métastases ganglionnaires mésentériques associées peut être envisagée en routine car elle peut permettre d'éviter les complications locales ultérieures, sauf chez les patients en mauvais état général et/ou présentant un risque élevé de syndrome du grêle court (Lardière-Deguelte *et al.* 2015; Pasquer *et al.* 2016). L'impact pronostique de cette attitude, chez des patients asymptomatiques, a été suggéré mais est controversé (Capurso *et al.* 2012).
- La cholécystectomie doit toujours être envisagée dans ce contexte, en raison des risques de lithiase vésiculaire associé aux ASST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Niederle *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2019).
- En cas de carcinose péritonéale diffuse, la résection initialement prévue ne doit pas être réalisée (sauf en situation d'urgence), afin de pouvoir conserver la possibilité ultérieure d'une chirurgie de la carcinose péritonéale dans un centre expert.

ESSAIS CLINIQUES

- **COHORTE SI-NET** : Intérêt de la résection de la tumeur primitive en cas de métastases hépatiques non résécables dans les tumeurs neuroendocrines du grêle non symptomatiques (coordonnateur : Dr Sophie Deguelte, CHU de Reims) <https://www.reseau-qte.org/protocole/cohorte-si-net>

REFERENCES

- Traitement de première ligne :
 - **Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique < 50%, un Ki67 < 10% et pas de progression morphologique :**
 - **ASST** : lanréotide Autogel 120 mg/28j ou octréotide LP 30 mg/28j (niveau de recommandation : grade A) (Caplin *et al.* 2014; Rinke *et al.* 2016) ;
 - Ou **surveillance** en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.
 - **En cas de progression et/ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou de Ki67 > 10% (et/ou en cas de métastases osseuses et probablement de TEP au FDG positive) :**
 - **ASST** en cas d'envahissement hépatique < 50%, de Ki67 < 10% et de progression lente (niveau de recommandation: grade B) (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014; Rinke *et al.* 2016).
 - **CEIAH**, si la maladie est prédominante au niveau hépatique (niveau de recommandation : grade C) (de Mestier *et al.* 2017b). En cas de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses), la CEIAH n'est pas strictement contre-indiquée. L'indication doit être validée en RCP experte en présence d'un radiologue interventionnel, en raison du risque élevé de morbidité. Pour réduire la morbidité, le volume du foie peut être segmenté en 2-3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune (de Mestier *et al.* 2017b). La chimioembolisation ne semble pas plus efficace que l'embolisation seule pour les métastases de TNE grêliques, cette dernière peut donc être préférée dans ce contexte (niveau de recommandation : accord d'experts) (Gupta *et al.* 2005; de Mestier *et al.* 2017b).
 - **RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE**, chez les patients présentant une expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS (grade de Krenning ≥ 2) ou en TEP au Ga-DOTA (fixation tumorale \geq fixation hépatique), en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en association avec les ASST (niveau de recommandation : accord d'experts).
- Traitement de seconde ligne (et au-delà) :
 - **RIV au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE**, chez les patients présentant une expression forte et homogène des récepteurs de la SST en SRS (grade de Krenning ≥ 2) ou en TEP au Ga-DOTA (fixation tumorale

≥ fixation hépatique) (niveau de recommandation : grade A) (Strosberg *et al.* 2017, 2018).

- **Everolimus** (10 mg/j), en particulier en cas de TNE non fonctionnelle, s'il existe une expression faible des récepteurs à la SST, et une maladie extra-hépatique significative (niveau de recommandation : grade A) (Yao *et al.* 2016b). L'activité antitumorale de l'évérolimus a également été suggérée dans les TNE intestinales fonctionnelles métastatiques (Pavel *et al.* 2011).
- **CEIAH**, comme décrit ci-dessus.

OPTIONS

- L'inclusion dans des essais cliniques, ou à défaut l'enregistrement prospectif, doit toujours être encouragé.
- Après l'obtention du contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, une surveillance attentive seule peut être envisagée (pause thérapeutique).
- Les **ASST à des doses augmentées ou à des intervalles réduits**, peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous ASST en première ligne (Ferolla *et al.* 2012; Strosberg *et al.* 2017).
- La **chimiothérapie** peut être utilisée en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment en cas de progression rapide et d'indice Ki67 élevé, car les TNE de l'intestin grêle (et les autres TNE non duodéno-pancréatiques) ont une chimio-sensibilité très faible (niveau de recommandation: grade C) (Lamarca *et al.* 2016). Dans une étude randomisée, l'association 5FU-streptozotocine ne prolongeait pas la survie en comparaison à l'interféron (Dahan *et al.* 2009). Les associations dacarbazine + LV5FU2 (SSP médiane 9 mois, réponse partielle 14% et stabilité 64% comme meilleure réponse) et témozolomide + capécitabine (SSP médiane 7 mois, pas de réponse partielle et 87% stabilité comme meilleure réponse) peuvent être utilisées (niveau de recommandation : grade C) (de Mestier *et al.* 2019b). Les faibles taux de réponse aux agents alkylants peuvent être expliqués par une expression élevée de la MGMT, qui peut être évaluée avant de décider du type de chimiothérapie. Alternativement, un régime à base d'oxaliplatine peut être utilisé (niveau de recommandation : accord d'experts).
- Le **bévacizumab** a montré des résultats prometteurs (SSP médiane 23,4 mois, 18% de réponse partielle et 70% de stabilité comme meilleure réponse) en association avec la capécitabine (Mitry *et al.* 2014b) (niveau de recommandation : grade C). Cependant, son bénéfice n'a pas été mis en évidence par d'autres études (y compris une phase III en association avec les ASST (Yao *et al.* 2017) et demande confirmation.
- **L'interféron alfa** (3 MUI, 3 fois par semaine) peut être utilisé en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements, notamment chez les patients atteints d'un syndrome sécrétoire persistant malgré les ASST. Dans une étude de phase III, la combinaison interféron-octréotide permettait d'atteindre une SSP médiane de 15,4 mois (Yao *et al.* 2017) (niveau de recommandation : grade C). Dans une autre étude de phase III, l'interféron était associé à un bénéfice non significatif en SSP par rapport à

la chimiothérapie par 5FU-streptozotocine (14,1 mois contre 5,5 mois) (Dahan *et al.* 2009). Les formes pégylées n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché mais sont mieux tolérées que les formes standard et possiblement plus efficaces (Pavel *et al.* 2006).

- La **radio-embolisation à $^{90}\text{Yttrium}$** (ou radiothérapie intra-artérielle hépatique) a montré un taux de réponse objectif de 50% en moyenne dans la littérature mais la tolérance à long terme est incertaine (de Mestier *et al.* 2017b; Su *et al.* 2017). Bien qu'elle ait été mal comparée à la CEIAH, la radio-embolisation pourrait avoir une efficacité similaire et une meilleure tolérance à court terme, bien qu'ayant un coût plus élevé. (niveau de recommandation : grade C) (Devicic *et al.* 2014). Elle peut être envisagée chez des patients très sélectionnés, notamment en cas d'atteinte miliaire hépatique, d'insuffisance hépatique et/ou de contre-indication à la CEIAH.
- La **chirurgie de réduction tumorale** peut être envisagée dans des situations très sélectionnées, notamment chez les patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement anti-sécrétoire optimal (niveau de recommandation : accord d'experts).
- La **transplantation hépatique** peut être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki67 bas (<5-10%, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (<55-60 ans), sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primitive a déjà été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique (niveau de recommandation : grade C) (Fan *et al.* 2015).

ESSAIS CLINIQUES

- **COMPETE** : essai de phase III ouvert comparant la tolérance et l'efficacité de la RIV au ^{177}Lu -edotrétotide à l'évérolimus dans les TNE gastro-entéro-pancréatiques inopérables, progressives et exprimant les récepteurs de la SST (investigateur principal en France : Pr Philippe Ruzniewski, Hôpital Beaujon, Clichy) <https://www.reseau-gte.org/protocole/compete>
- **NETTER-2** : Étude de phase III comparant la tolérance et l'efficacité du ^{177}Lu -DOTATATE à l'octréotide double dose dans les TNE gastro-entéropancréatiques G2 ou G3 avancées (investigateur principal en France : Pr Philippe Ruzniewski, Hôpital Beaujon, Clichy) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>

11.3.3.3.3. Traitement des localisations métastatiques particulières

11.3.3.3.3.1. Métastases osseuses

- Les métastases osseuses peuvent se développer chez 10 à 20% des patients atteints de TNE digestive métastatique, sont parfois symptomatiques et semblent associées à un pronostic péjoratif (Scharf *et al.* 2018). Leur présence

peut inciter à considérer la maladie comme plus agressive (niveau de recommandation : accord d'experts).

- L'incidence des métastases osseuses peut augmenter avec l'utilisation croissante de modalités d'imagerie très sensibles, telles que la TEP au Ga-DOTA et la TEP à la FDOPA, et en raison du nombre croissant de patients ayant une survie prolongée. Cependant, on ne sait pas si la découverte de micro-métastases osseuses (mal défini, <5 métastases infra-centimétriques non symptomatiques, de fixation faible) doit inciter à modifier la prise en charge des patients.
- En cas de symptômes (douleur, compression), les traitements suivants peuvent être envisagés: radiothérapie, chirurgie, ablation par radiofréquence, cryothérapie. Les bisphosphonates ou le dénosumab peuvent également être envisagés.

11.3.3.3.2. Carcinose péritonéale

REFERENCES

- Envisager la résection complète de la carcinose péritonéale lorsque cela paraît possible, (niveau de recommandation: grade C) (Kianmanesh *et al.* 2010; Elias *et al.* 2014; de Mestier *et al.* 2015c). La résection complète de la carcinose péritonéale semble être associée à un bénéfice si elle est minime à modérée.
- L'ajout d'une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique à une cytoréduction chirurgicale macroscopiquement complète ne semble pas être associé à un avantage de survie mais entraîne une morbidité élevée ; il ne peut donc pas être recommandé (niveau de recommandation: grade C) (Kianmanesh *et al.* 2010; Elias *et al.* 2014; de Mestier *et al.* 2015c).

11.4. TRAITEMENT DES CNE (PEU DIFFERENCIÉS) DIGESTIFS

11.4.1. Généralités concernant les CNE digestifs

- Les CNE représentent moins de 5% des NEN digestives. Ils se caractérisent par une morphologie cellulaire peu différenciée, un index Ki67 > 20% (généralement > 50%), une forte agressivité biologique et sont principalement diagnostiqués à un stade métastatique, avec des symptômes liés à la tumeur fréquents (Garcia-Carbonero *et al.* 2016).
- Une fois le diagnostic de CNE posé, l'initiation d'un traitement anti-tumoral spécifique constitue une urgence relative.

11.4.2. Traitement des CNE digestifs non métastatiques

Sauf indication contraire, les recommandations suivantes correspondent à un accord d'experts.

REFERENCES

- Une **résection chirurgicale à visée curative** doit toujours être envisagée, si la chirurgie est réalisable dans les 4 semaines, s'il n'y a pas de métastases à distance après une évaluation morphologique approfondie incluant une IRM hépatique et une TEP à la FDG, et si les risques de morbidité et de mortalité sont acceptables compte tenu du risque élevé de récurrence.
- Une **chimiothérapie adjuvante** par étoposide + cisplatine (ou carboplatine) (3-4 cycles) est recommandée si la résection chirurgicale a été réalisée avec une intention curative (niveau de recommandation : accord d'experts) (Garcia-Carbonero *et al.* 2016).
- Si la chirurgie ne peut pas être envisagée avec une intention curative, est contre-indiquée ou est considérée à haut risque, une chimiothérapie par étoposide + cisplatine (ou carboplatine), est recommandée, éventuellement associée à une radiothérapie externe (notamment pour les localisations telles que l'œsophage, le duodénum, l'ampoule, tête du pancréas, du rectum et du canal anal).

OPTIONS

- Une **chimiothérapie néo-adjuvante** par étoposide + cisplatine (ou carboplatine) (3-4 cycles) peut être réalisée avant l'exérèse d'un CNE résécable, en particulier lorsque la chirurgie ne peut pas être organisée rapidement (niveau de recommandation : accord d'experts) (Garcia-Carbonero *et al.* 2016).
- Une résection chirurgicale secondaire d'un CNE initialement non résécable peut être exceptionnellement possible, bien que son bénéfice de survie ne soit pas démontré.

ESSAIS CLINIQUES

- **NEONEC (D19-01)** : Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une chimiothérapie néoadjuvante dans les CNE digestifs localisés résécables (coordonnateur : Dr Anna Pellat, Hôpital Saint Antoine, Paris) <https://www.reseau-gte.org/protocole/neonec>

11.4.3. Traitement des CNE digestifs métastatiques

REFERENCES

- Traitement de première ligne :
 - Le traitement de référence est la chimiothérapie par étoposide + cisplatine (ou carboplatine), qui peut atteindre des taux de réponse d'environ 40-50%, une SSP d'environ 6-9 mois et une survie globale médiane d'environ un an (niveau de recommandation : grade B) (Moertel *et al.* 1991; Mitry *et al.* 1999; Sorbye *et al.* 2013).
 - L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tous les 2-3 cycles.
 - La chimiothérapie de première ligne doit être administrée jusqu'à un total de 6 cycles, puis une pause thérapeutique peut être instaurée chez les patients n'ayant pas progressé. Aucun traitement d'entretien n'est alors recommandé (niveau de recommandation : accord d'experts).
 - Si la progression de la tumeur survient après 4 à 6 mois de pause, la même chimiothérapie peut être utilisée à nouveau.
 - Si la progression tumorale survient au cours des 4 à 6 premiers mois de pause, une chimiothérapie de deuxième intention doit être envisagée.
- Traitement de deuxième intention (et au-delà) :
 - Il n'existe pas de traitement de seconde ligne de référence dans les CNE métastatiques (niveau de recommandation : accord d'experts).
 - L'inclusion dans les essais cliniques doit être envisagée dans la mesure du possible, sinon l'inscription prospective doit être encouragée.

OPTIONS

- Le **FOLFIRI** a atteint un taux de réponse objective de 24% et une SSP médiane d'environ 3 mois (niveau de recommandation : accord d'experts) (Hentic *et al.* 2012; Walter *et al.* 2017).
- Le **FOLFOX** atteint un taux de réponse objective de 21-29% et une SSP médiane de 2,5 à 4,5 mois (niveau de recommandation: accord d'experts) (Hadoux *et al.* 2015; Walter *et al.* 2017).
- Des combinaisons à base d'**agents alkylants** (témozolomide ou dacarbazine) sont envisageables bien que leur efficacité ait été mal étudiée (Welin *et al.* 2011).
- Il est possible que le **bévacizumab** ait une activité anti-tumorale en association avec une chimiothérapie telle que FOLFOX ou FOLFIRI (Collot *et al.* 2018). Cependant, cela nécessite d'être confirmé; par conséquent, le bévacizumab devrait être actuellement réservé aux protocoles de recherche dans cette indication (Walter *et al.* 2018).

ESSAIS CLINIQUES

- **BEVANEC (PRODIGE 41)** : essai de phase II randomisée évaluant l'efficacité du FOLFIRI ou du FOLFIRI-bévacizumab en seconde ligne de traitement des CNE métastatiques après échec d'une première ligne par étoposide-platine (coordonnateur : Pr Thomas Walter, Hospices Civils de Lyon) <https://www.reseau-gte.org/protocole/bevanec-folfiri-bevacizumab>
- **NIPINEC (GCO-001)**: Étude étudiant l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou de l'association nivolumab – ipilimumab chez les patients prétraités présentant un CNE avancé gastro-entéro-pancréatique ou pulmonaire réfractaire (coordonnateur : Pr Thomas Walter, Hospices Civils de Lyon). <https://www.reseau-gte.org/protocole/nipinec-nivolumab-ipilumab>

11.5. SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

11.5.1. Situations ne nécessitant pas de surveillance

REFERENCES

- La surveillance est inutile lorsque le risque de récurrence locale ou à distance est négligeable :
 - TNE rectale G1, <10 mm, sans invasion musculaire (T1a), sans invasion lymphovasculaire, sans ganglion lymphatique suspect et réséquée en totalité (R0) ;
 - TNE de l'appendice pour laquelle il n'existe pas d'indication de colectomie avec curage ganglionnaire complémentaires (section 11.3.2.6) ;
 - TNE de l'appendice <2 cm ayant un Ki67 bas (seuil non défini), qui a été traitée par colectomie avec curage complémentaires sans atteinte ganglionnaire à l'examen anatomo-pathologique définitif.

11.5.2. Surveillance des TNE digestives

Sauf indication contraire, les recommandations suivantes correspondent à un accord d'experts.

11.5.2.1. Surveillance des TNE digestives non métastatiques

- L'objectif essentiel de la surveillance est de pouvoir proposer un traitement efficace (idéalement curatif) en cas de récurrence.
- Dans la mesure où une récurrence métastatique métachrone peut survenir très tard, les patients doivent être informés de la nécessité d'une surveillance prolongée (au moins 20 ans, voire à vie), bien que les intervalles soient progressivement allongés.

REFERENCES

- Pour les TNE qui ont été opérées par chirurgie à visée curative : l'imagerie morphologique et la technique d'imagerie nucléaire initialement positive doivent être réalisées après 3-6 mois, puis l'imagerie morphologique doit être réalisée tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12-24 mois pendant 10 ans puis tous les 5 ans.
- La scanographie et l'IRM avec des séquences de diffusion sont les modalités de surveillance de référence. L'IRM abdominale étant non irradiante et plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques, elle peut être utilisée en alternance avec la scanographie thoraco-abdominale-pelvienne, qui évalue de manière appropriée les lésions extra-hépatiques.
- En cas de syndrome héréditaire, une surveillance spécifique appropriée est nécessaire.
- Ces propositions de surveillance, notamment l'intervalle des examens, doivent être modulées en fonction des facteurs pronostiques, notamment le grade tumoral, le stade, le caractère complet de résection, l'espérance de vie prévisible, etc.

11.5.2.2. Surveillance des TNE digestives métastatiques

REFERENCES

- Chez les patients ayant eu une chirurgie des métastases hépatiques, une IRM avec diffusion ou une scanographie doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3 à 6 mois ou à des intervalles raccourcis en cas de suspicion clinique et/ou biologique de récurrence tumorale. L'imagerie nucléaire initialement positive doit être réalisée dans les 6 à 12 premiers mois, puis en cas de suspicion de récurrence tumorale.

- Chez les patients présentant des métastases hépatiques non réséquées, l'imagerie doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3-6 mois, l'intervalle peut alors être allongé à 6-12 mois si la maladie est stable.
- L'évaluation de l'évolution tumorale repose sur les critères RECIST 1.1 (Eisenhauer *et al.* 2009). Elle doit être évaluée en comparant des examens d'imagerie de modalité identique (par exemple, scanographie ou IRM). La réponse tumorale à un traitement est évaluée en comparant un examen d'imagerie à celui réalisé initialement (début du traitement +/- 1 mois). La progression tumorale est évaluée en comparant un examen d'imagerie à celui correspondant à la meilleure réponse (nadir). Parce que les TNE ont une croissance souvent lente, la progression tumorale doit parfois être évaluée sur de longues périodes. La masse mésentérique associée aux TNE de l'intestin grêle est principalement fibreuse et ne doit pas être considérée comme une lésion cible.
- La meilleure modalité d'imagerie doit être choisie au cas par cas, en fonction de sa capacité à montrer les lésions cibles. L'IRM offre généralement une meilleure reproductibilité des mesures des métastases hépatiques que la scanographie.
- La concentration plasmatique de la chromogranine A et des autres biomarqueurs initialement anormaux doit être mesurée au même rythme que le suivi clinique et morphologique. Le même kit de test doit être utilisé tout au long du suivi. Une augmentation isolée des marqueurs biologiques n'est pas une indication à changer le traitement s'il n'y a aucun signe de progression mais peut suggérer de raccourcir les intervalles de surveillance.
- Les patients ayant un syndrome carcinoïde et/ou une augmentation du 5HIAA doivent être surveillés par échocardiographie régulière (6-12 mois) afin de chercher des signes évocateurs d'une cardiopathie carcinoïde (Bhattacharyya *et al.* 2011). Bien que son utilité ne soit pas démontrée, les patients ayant une TNE de l'intestin grêle non fonctionnelle peuvent également être surveillés par échocardiographie régulière (tous les 1-2 ans).
- Les effets secondaires iatrogènes tardifs doivent être dépistés, notamment l'insuffisance rénale (streptozotocine ou RIV), l'insuffisance cardiaque après certains traitements (sunitinib, doxorubicine) et l'atteinte de la moelle osseuse (RIV, agents alkylants).

OPTIONS

- La valeur d'une imagerie nucléaire régulière (SRS, ou mieux TEP au Ga-DOTA, ou TEP à la FDOPA-PET les TNE de l'intestin grêle), si elle était initialement positive, n'a pas été démontrée. Bien qu'elle soit recommandée par l'ENETS tous les 1 à 2 ans, sa réalisation systématique n'est pas une recommandation consensuelle (Arnold *et al.* 2009).

11.5.3. Surveillance des CNE digestifs

11.5.3.1. Surveillance des CNE digestifs non métastatiques

REFERENCES

- Chez les patients opérés à visée curative, l'imagerie (scanographie ou IRM) doit être réalisée tous les 2 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 5 ans.

OPTIONS

- La valeur de la TEP au FDG pour la surveillance des CNE non métastatiques n'a pas été démontrée ; son indication doit être décidée au cas par cas.

11.5.3.2. Surveillance des CNE digestifs métastatiques

REFERENCES

- Chez les patients traités pour un CNE métastatique, le suivi doit être effectué à intervalles courts (2 mois).
- La modalité d'imagerie de référence est la scanographie thoracique-abdominal-pelvienne.

OPTIONS

- L'intérêt de la TEP au FDG pour la surveillance des CNE métastatiques n'a pas été démontré.

11.6. RESUME DES PRINCIPAUX PROTOCOLES DE CHIMIOOTHERAPIE UTILISES DANS LES NNE METASTATIQUES

- **Capécitabine + bévacicumab** (Mitry *et al.* 2014b)
 - Capécitabine *per os* 1000 mg/m² deux fois par jour, J1-J14
 - Bévacicumab 7,5 mg/m² sur 30 min dans 250 ml de G5%, J1
 - Tous les 21 jours

- **Dacarbazine**
 - **Dacarbazine 5 jours** (Altimari *et al.* 1987)
 - **Dacarbazine** 250 mg/m² sur 30 min dans 100 ml de G5%, J1-J5
 - Tous les 28 jours
 - **Dacarbazine 1 jour** (Ritzel *et al.* 1995)
 - **Dacarbazine** 650 mg/m² sur 30 min dans 500 ml de NaCl 9%, J1
 - Tous les 28 jours

- **Dacarbazine + LV5FU2** (de Mestier *et al.* 2019b)
 - **Acide folinique** 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J2
 - **Dacarbazine** 400 mg/m² sur 30 min dans 100 ml de G5%, J1-J2
 - **Puis 5FU** 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1-J2
 - **Puis 5FU** 1200 mg/m² en continu sur 22h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1-J2
 - Tous les 21 jours

- **Etoposide (VP16) + carboplatine**
 - **Etoposide** 100 mg/m² sur 2h dans 500 ml de NaCl 9%, J1-J3
 - **Carboplatine AUCx5** (Calvert) sur 1h dans 500 ml de G5%, J1
 - Tous les 21 jours

- **Etoposide (VP16) + cisplatine** (Mitry *et al.* 1999)
 - **Etoposide** 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J3
 - **Cisplatine** 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de NaCl 9%, J1

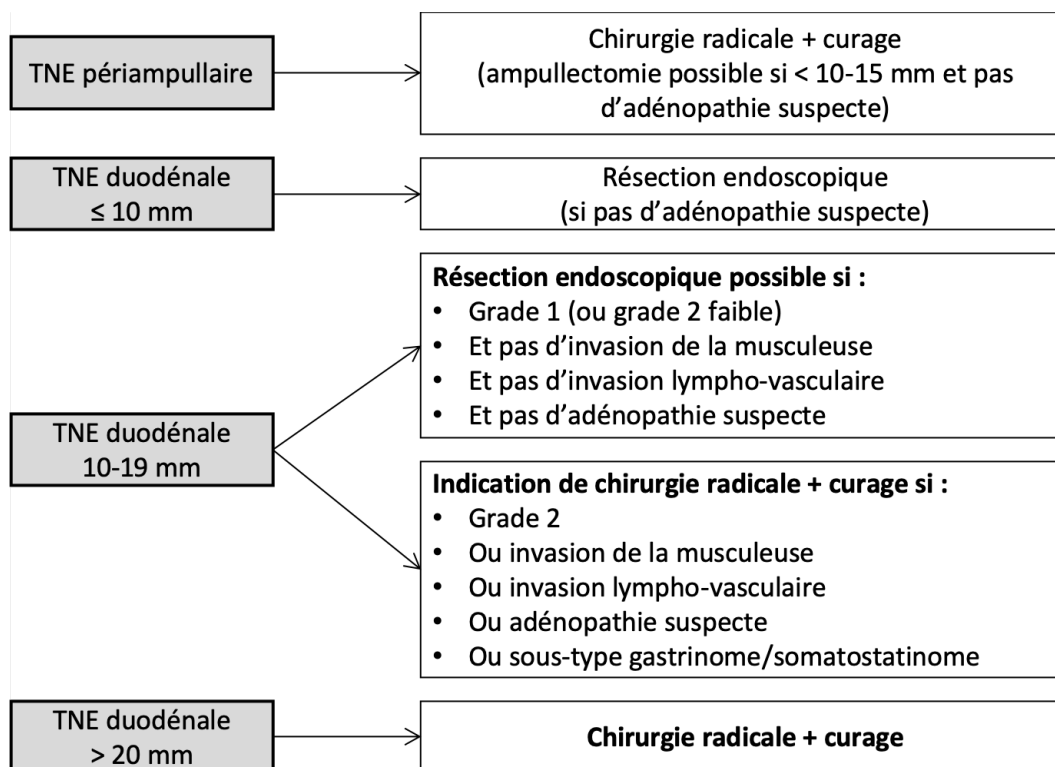
- G-CSF systématiques
 - Tous les 21 jours
- **FOLFIRI = irinotécan + LV5FU2 simplifié** (Brix-Benmansour et al. 2011)
 - Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1 + irinotécan 180 mg/m² sur 90 min dans 250 ml de G5%, J1
 - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1
 - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
 - Tous les 14 jours
 - **FOLFOX 4 = oxaliplatine + LV5FU2 simplifié**
 - Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1 + oxaliplatine 85 mg/m² sur 2 h dans 250 ml de G5%, J1
 - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1
 - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
 - Tous les 14 jours
 - **GEMOX = gemcitabine + oxaliplatine** (Dussol *et al.* 2015)
 - Gemcitabine 1000 mg/m² sur 1h40 dans 250 ml de NaCl 9%, J1
 - Oxaliplatine 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J2 ou J1
 - Tous les 14 jours
 - **Interféron alpha-2b, Peg-Interféron alpha-2b**
 - IntronA® 3 à 5 millions d'unités SC, trois fois par semaine (Bajetta *et al.* 1993)
 - PegIntron® 50-100 µg SC une fois par semaine (Pavel *et al.* 2006)
 - **Streptozotocine + 5-fluorouracile**
 - **Streptozotocine + LV5FU2 simplifié** (BETTER 2)
 - Acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) sur 2h dans 250 ml de G5%, J1
 - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de G5%, J1 + streptozotocine 800 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5% ou NaCl 9%, J1

- Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 46h dans du G5%, dans un diffuseur portable (QS 230 ml, 5 ml/h), une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
 - Tous les 14 jours
- **5FU-streptozotocine** (Clewemar Antonodimitrakis *et al.* 2016)
 - C1 : 5FU 400 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J3 + streptozotocine 1000 mg sur 2h dans 250 ml de G5% ou NaCl 9%, J1-J5
 - Tous les 21 jours
 - C≥2 : idem, augmenter la dose de streptozotocine à 2000 mg si bonne tolérance
- **Streptozotocine + 5-fluorouracile + bévacicumab** (Ducreux *et al.* 2014)
 - 5FU 400 mg/m² sur 2h in 250 ml de G5%, J1-J3 + streptozotocine 500 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J5
 - Bévacicumab 7,5 mg/kg sur 30 min dans 250 ml de G5% à D1 et J21
 - Tous les 42 jours
- **Témozolomide** (Ekeblad *et al.* 2007)
 - 200 mg/m² *per os*, J1-J5
 - Tous les 28 jours
- **Témozolomide + capécitabine** (Strosberg *et al.* 2011)
 - Capécitabine 750 mg/m² *per os*, deux fois par jour, J1-J14
 - C1 : témozolomide 150 mg/m² *per os*, J10-J14 (à l'heure du coucher)
 - Tous les 28 jours
 - C≥2 : idem, augmenter la dose de témozolomide à 200 mg/m² si bonne tolérance
- **XELOX = oxaliplatine + capécitabine** (Bajetta *et al.* 2007)
 - Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1
 - Capécitabine 1000 mg/m², deux fois par jour, J2-J15
 - Tous les 21 jours
- **Chimioembolisation intra-artérielle hépatique** (de Mestier *et al.* 2017b)

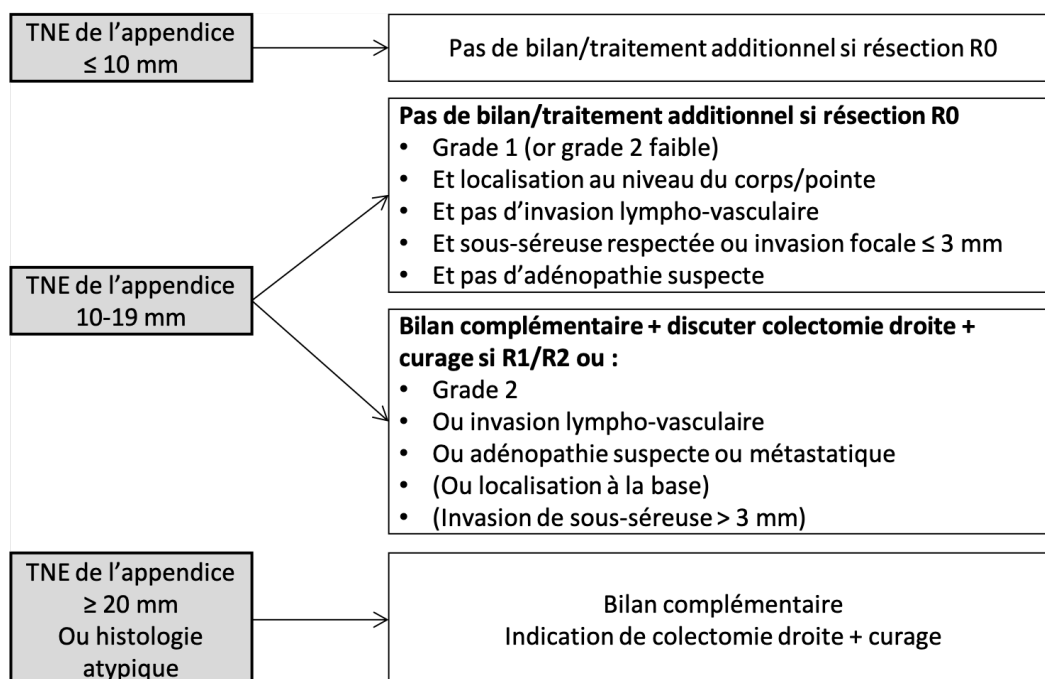
- Contre-indications : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère obstructif, anastomose bilio-digestive (notamment après duodéno-pancréatectomie céphalique), prothèse biliaire, dilatation des voies biliaires, destruction par radiofréquence préalable.
- Au moins 2 sessions, sauf en cas de réponse objective marquée immédiate.
- Habituellement, tous les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation
- Principaux produits de chimiothérapie :
 - Adriamycine (50 mg/m²)
 - Streptozotocine (1500 mg/m²), sous anesthésie générale
- Le volume hépatique à traiter devrait être segmenté en 2-3 temps, à traiter successivement avec un délai de 4-8 semaines entre chaque temps, dans le but de réduire l'incidence et la sévérité des effets secondaires, notamment en cas d'envahissement hépatique > 50%.
- En cas de syndrome carcinoïde, la survenue d'une crise carcinoïde doit être prévenue par l'administration d'octréotide à partir de plusieurs heures avant la procédure.

11.7. ALGORITHMES DE PRISE EN CHARGE

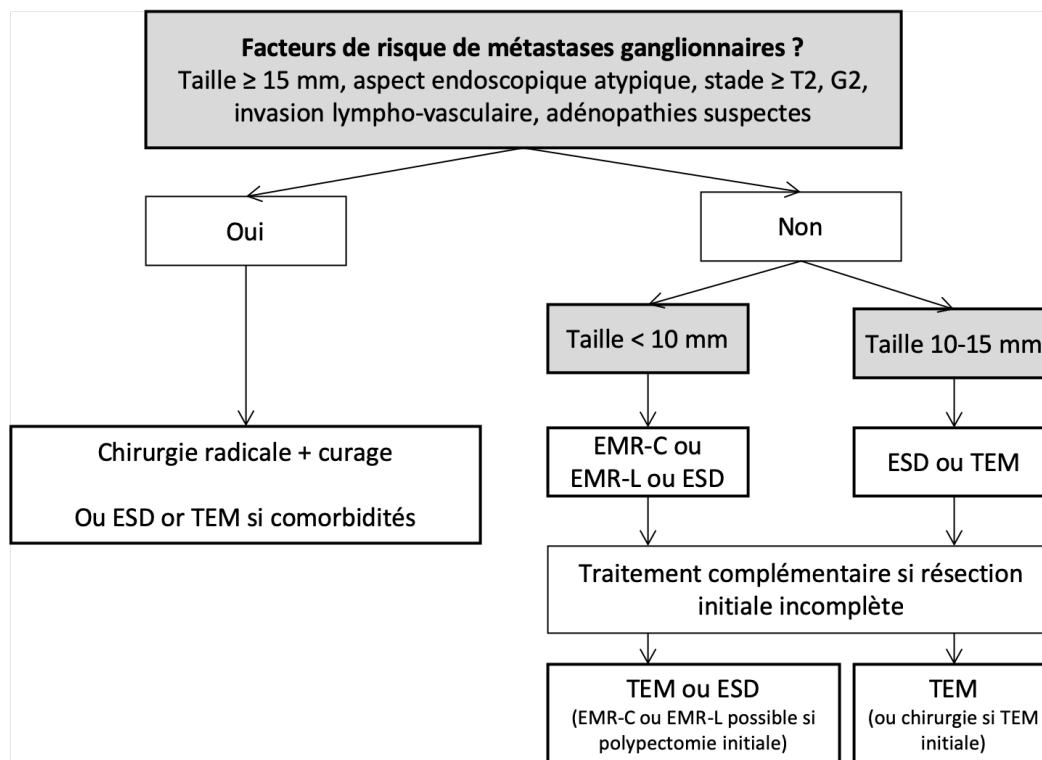
11.7.1. Algorithme de prise en charge locale des TNE duodénales ou ampullaires non métastatiques



11.7.2. Algorithme de prise en charge des TNE de l'appendice non métastatiques

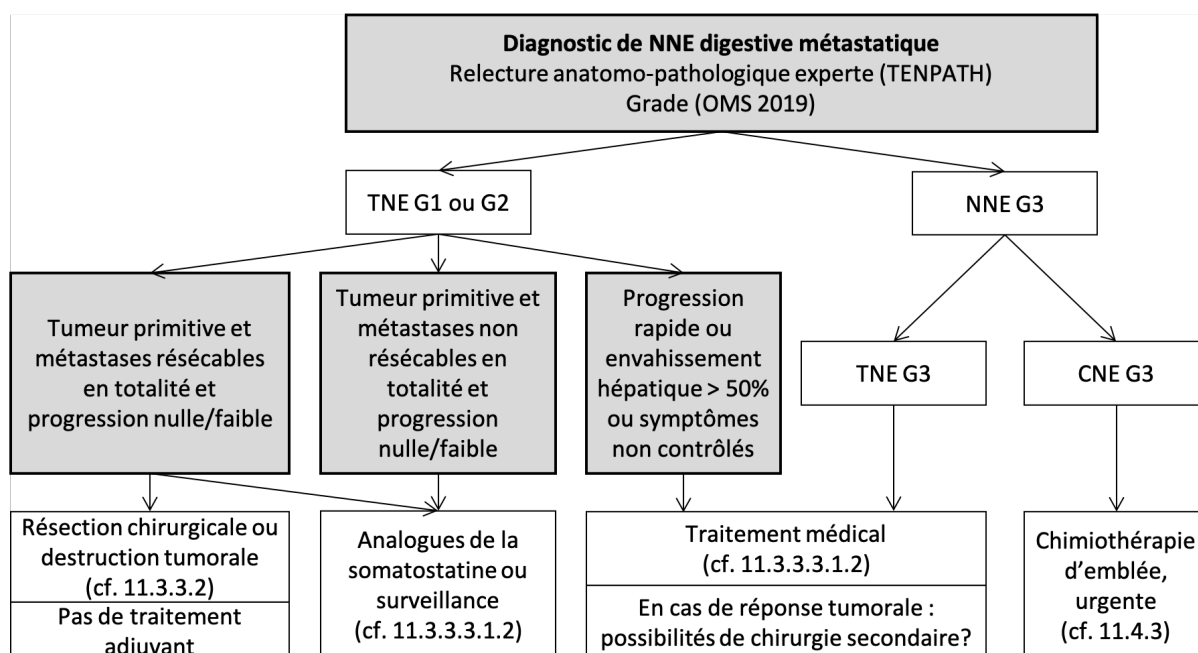


11.7.3. Algorithme de prise en charge locale des TNE rectales non métastatiques



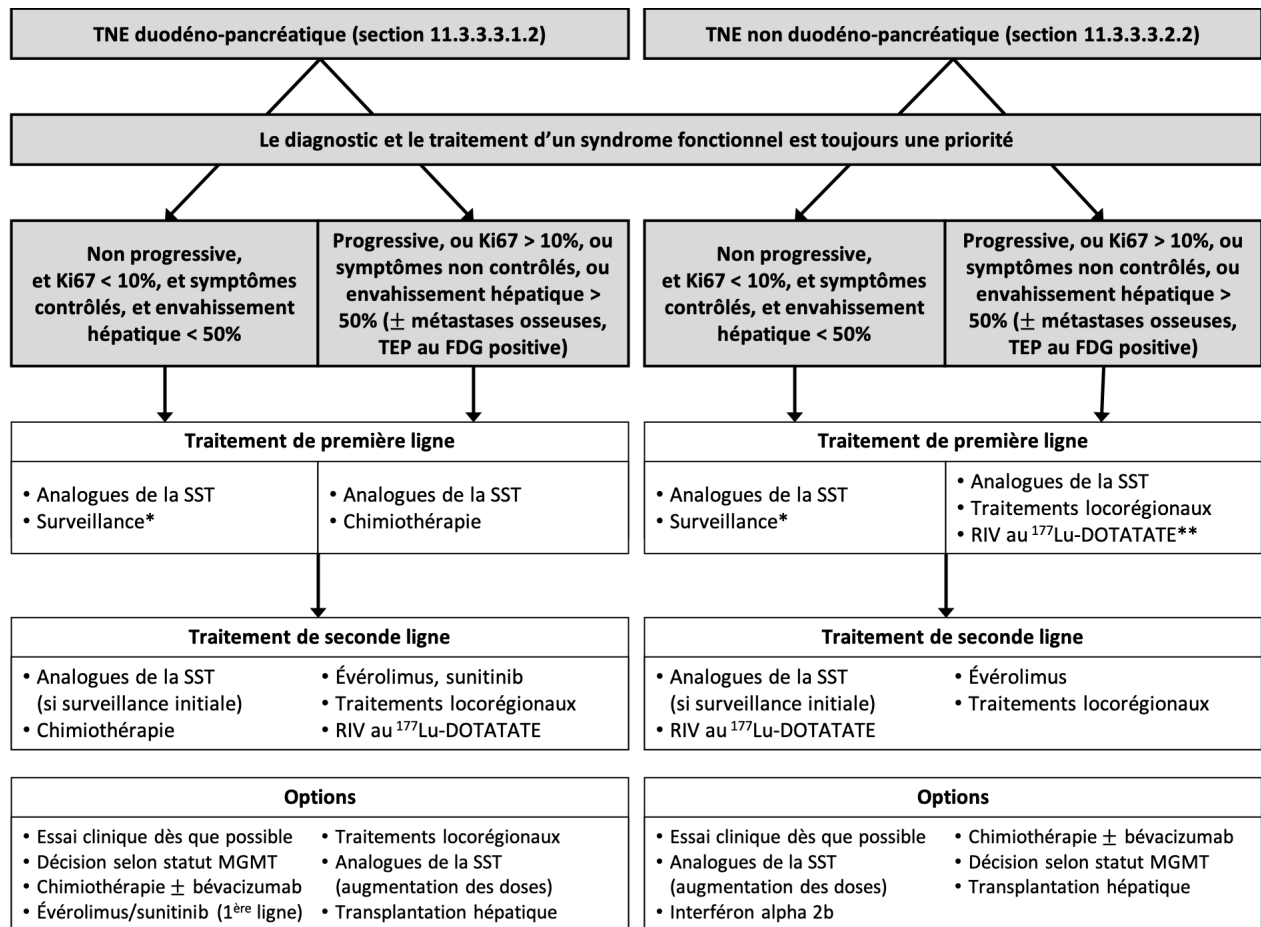
EMR-C, mucosectomie avec aspiration par capuchon ; ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique; EMR-L, mucosectomie avec ligature; TEM, microchirurgie endoscopique transanale

11.7.4. Algorithme de prise en charge des NNE digestives métastatiques



CNE, carcinome neuroendocrine (peu différencié) ; NNE, néoplasies neuroendocrines ; TNE, tumeur neuroendocrine (bien différenciée)

11.7.5. Algorithme de prise en charge des TNE digestives métastatiques non résécables



* en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible

** en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en association avec les analogues de la SST

FDG, ¹⁸fluorodéoxyglucose ; MGMT, O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase ; RIV, radiothérapie interne vectorisée ; SST, somatostatine ; TEP, tomographie par émission de positons

11.8. BIBLIOGRAPHIE

1. Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ & Prinz RA 1987 DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 102 1009–1017. (doi:10.5555/uri:pii:0039606087903291)
2. Arnold R, Chen Y-J, Costa F, Falconi M, Gross D, Grossman AB, Hyrdel R, Kos-Kudła B, Salazar R, Plöckinger U et al. 2009 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology* 90 227–233. (doi:10.1159/000225952)

3. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Paradis V, Sauvanet A, Ruzniewski P & Vilgrain V 2013 High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. *Radiology* 268 390–399. (doi:10.1148/radiol.13121628)
4. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, Cuggia M, Mesbah H, Clement B, Boucher E et al. 2014 High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 55 1786–1790. (doi:10.2967/jnumed.114.144386)
5. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM, Castellani R, Buzzoni R, Celio L & Dogliotti L 1993 Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 72 3099–3105. (doi:10.1002/1097-0142(19931115)72:10<3099::aid-cncr2820721035>3.0.co;2-4)
6. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B et al. 2007 Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 59 637–642. (doi:10.1007/s00280-006-0306-6)
7. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, Gasmi M, Vanbiervliet G & Gonzalez J-M 2019 Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 51 836–842. (doi:10.1055/a-0824-7067)
8. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D et al. 2013 Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Annales D'endocrinologie* 74 523–533. (doi:10.1016/j.ando.2013.07.001)
9. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME & Davar J 2008 Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *The American Journal of Cardiology* 102 938–942. (doi:10.1016/j.amjcard.2008.05.047)
10. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME & Davar J 2011 Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. *The American Journal of Cardiology* 107 1221–1226. (doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.025)
11. Bierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C & International Union against Cancer 2017 TNM Classification of Malignant Tumours. Oxford, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
12. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP & Kwekkeboom DJ 2017 Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clinical Cancer Research* 23 4617–4624. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743)
13. Brighi N, La Rosa S, Rossi G, Grillo F, Pusceddu S, Rinzivillo M, Spada F,

- Tafuto S, Massironi S, Faggiano A et al. 2018 Morphological Factors Related to Nodal Metastases in Neuroendocrine Tumors of the Appendix: A Multicentric Retrospective Study. *Annals of Surgery*. (doi:10.1097/SLA.0000000000002939)
14. Brighi N, Lamberti G, Maggio I, Manuzzi L, Ricci C, Casadei R, Santini D, Mosconi C, Lisotti A, Ambrosini V et al. 2019 Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. *Digestive and Liver Disease* 51 689–694. (doi:10.1016/j.dld.2018.09.013)
 15. Brixi-Benmansour H, Jouve J-L, Mitry E, Bonnetain F, Landi B, Hentic O, Bedenne L & Cadiot G 2011 Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Digestive and Liver Disease* 43 912–916. (doi:10.1016/j.dld.2011.07.001)
 16. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L et al. 2014 Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 371 224–233. (doi:10.1056/NEJMoa1316158)
 17. Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Delle Fave G & Falconi M 2012 Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *The British Journal of Surgery* 99 1480–1486. (doi:10.1002/bjs.8842)
 18. Chen T, Yao L-Q, Xu M-D, Zhang Y-Q, Chen W-F, Shi Q, Cai S-L, Chen Y-Y, Xie Y-H, Ji Y et al. 2016 Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Carcinoids. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14 575–581. (doi:10.1016/j.cgh.2015.07.048)
 19. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B & Eriksson B 2016 Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology* 103 345–353. (doi:10.1159/000439086)
 20. Collot T, Fumet J-D, Klopfenstein Q, Vincent J, Bengrine L & Ghiringhelli F 2018 Bevacizumab-based Chemotherapy for Poorly-differentiated Neuroendocrine Tumors. *Anticancer Research* 38 5963–5968. (doi:10.21873/anticancer.12943)
 21. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, Scarpa A, Tamburrino D, Bassi C, Pederzoli P & Falconi M 2014 Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 155 145–153. (doi:10.1016/j.surg.2013.08.002)
 22. Cros J, Hentic O, Rebours V, Zappa M, Gille N, Theou-Anton N, Vernerey D, Maire F, Lévy P, Bedossa P et al. 2016 MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 23 625–633. (doi:10.1530/ERC-16-0117)
 23. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul J-L, Gamelin E, Etienne P-L, Cadiot G, Mitry E, Smith D, Cvitkovic F et al. 2009 Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocrine-Related Cancer* 16 1351–1361. (doi:10.1677/ERC-09-0104)
 24. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T & Yao JC 2017 Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology* 3 1335–1342.

(doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589)

25. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, Cuthbertson DJ, Dobson R, Grozinsky-Glasberg S, Steeds RP et al. 2017 Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *Journal of the American College of Cardiology* 69 1288–1304. (doi:10.1016/j.jacc.2016.12.030)
26. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin J-C, Duvillard P, Schlumberger M, de Baere T, Rougier P, Ruffie P et al. 2004 The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 40 515–520. (doi:10.1016/j.ejca.2003.09.035)
27. Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R & Ruzsniwski P 2012 ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95 74–87. (doi:10.1159/000335595)
28. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 103 119–124. (doi:10.1159/000443168)
29. Devic Z, Rosenberg J, Braat AJA, Techasith T, Banerjee A, Sze DY & Lam MGEH 2014 The Efficacy of Hepatic 90Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. *Journal of Nuclear Medicine* 55 1404–1410. (doi:10.2967/jnumed.113.135855)
30. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M et al. 2005 Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology* 23 70–78. (doi:10.1200/JCO.2005.01.013)
31. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec J-Y et al. 2014 Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 50 3098–3106. (doi:10.1016/j.ejca.2014.10.002)
32. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C & Walter T 2015 Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice: GEMOX or Alkylating Agents for NETs? *Cancer* 121 3428–3434. (doi:10.1002/cncr.29517)
33. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al. 2009 New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 228–247. (doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026)
34. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, Dunder K, Kozlovacki G, Orlefors H, Sigurd M et al. 2007 Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research* 13 2986–2991. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2053)

35. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F & Baudin E 2010 Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a “thin slice” pathological examination: they are many more than you think... *Annals of Surgery* 251 307–310. (doi:10.1097/SLA.0b013e3181bdf8cf)
36. Elias D, David A, Sourrouille I, Honoré C, Goéré D, Dumont F, Stoclin A & Baudin E 2014 Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 155 5–12. (doi:10.1016/j.surg.2013.05.030)
37. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 103 153–171. (doi:10.1159/000443171)
38. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S & Frilling A 2015 Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB* 17. (doi:10.1111/hpb.12308)
39. Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, Severino R, Bellucci MC, Camera LM, Lombardi G et al. 2012 Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. *Journal of Endocrinological Investigation* 35 326–331. (doi:10.3275/7869)
40. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau W, Klersy C, Vilgrain V et al. 2014 Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *The Lancet. Oncology* 15 e8–21. (doi:10.1016/S1470-2045(13)70362-0)
41. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, von Guggenberg E, Bale R & Virgolini IJ 2007 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine* 48 508–518.
42. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology* 103 186–194. (doi:10.1159/000443172)
43. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D’Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, Sauvanet A, Falconi M & Ruzsniwski P 2013 Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 4784–4789. (doi:10.1210/jc.2013-2604)
44. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec J-Y, Guillaud O, Saurin J-C, Ciocirlan M, Lepilliez V, Pioche M, Lefort C et al. 2016 Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 48 979–986. (doi:10.1055/s-0042-112570)
45. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey J-N et al. 2005 Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 104 1590–1602. (doi:10.1002/cncr.21389)

46. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A et al. 2015 Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 22 289–298. (doi:10.1530/ERC-15-0075)
47. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N & Singh S 2015 Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes: *Neuroendocrine Tumor Epidemiology*. *Cancer* 121 589–597. (doi:10.1002/cncr.29099)
48. Hendren NS, Panach K, Brown TJ, Peng L, Beg MS, Weissler J & Mirfakhraee S 2018 Pasireotide for the treatment of refractory hypoglycaemia from malignant insulinoma. *Clinical Endocrinology* 88 341–343. (doi:10.1111/cen.13503)
49. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P et al. 2012 FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocrine-Related Cancer* 19 751–757. (doi:10.1530/ERC-12-0002)
50. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology* 105 295–309. (doi:10.1159/000475526)
51. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec J-Y, Salazar R, Sauvanet A & Kianmanesh R 2012 ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95 98–119. (doi:10.1159/000335591)
52. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Kianmanesh R, Kos-Kudla B et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 105 245–254. (doi:10.1159/000461583)
53. Kamp K, Damhuis RAM, Feelders RA & de Herder WW 2012 Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. *Endocrine-Related Cancer* 19 95–99. (doi:10.1530/ERC-11-0315)
54. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, Bellizzi AM, Dillon JS, O'Dorisio TM & Howe JR 2018 The Distal Predilection of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology* 25 3207–3213. (doi:10.1245/s10434-018-6676-2)
55. Keutgen XM, Hammel P, Choyke PL, Libutti SK, Jonasch E & Kebebew E 2016 Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. *Nature Reviews. Clinical Oncology*. (doi:10.1038/nrclinonc.2016.37)
56. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Lévy P, Vilgrain V, Ruszniewski P & Belghiti J 2008 Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Annals of Surgery* 247 659–665. (doi:10.1097/SLA.0b013e31816a7061)

57. Kianmanesh R, Ruzniewski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape U-F, Kulke M, Sevilla Garcia I, Scoazec J-Y, Nilsson O, Fazio N et al. 2010 ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91 333–340. (doi:10.1159/000286700)
58. Kim GH, Kim JI, Jeon SW, Moon JS, Chung I-K, Jee S-R, Kim HU, Seo GS, Baik GH, Lee YC et al. 2014 Endoscopic resection for duodenal carcinoid tumors: a multicenter, retrospective study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 29 318–324. (doi:10.1111/jgh.12390)
59. Korse CM, Muller M & Taal BG 2011 Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* 105 1173–1175. (doi:10.1038/bjc.2011.380)
60. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen M-LF, Baas P, Buning-Kager JCGM, Linders TC & Bonfrer JMG 2012 Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *European Journal of Cancer* 48 662–671. (doi:10.1016/j.ejca.2011.08.012)
61. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RRP, Lombard-Bohas C, Kunz PL et al. 2017 Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 35 14–23. (doi:10.1200/JCO.2016.69.2780)
62. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R & Valle JW 2016 Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cancer Treatment Reviews* 44 26–41. (doi:10.1016/j.ctrv.2016.01.005)
63. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, Leon R, Mansoor W, McNamara MG, Hubner RA et al. 2018 Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 12 723–731. (doi:10.1080/17474124.2018.1489232)
64. Landry CS, Lin HY, Phan A, Charnsangavej C, Abdalla EK, Aloia T, Nicolas Vauthey J, Katz MHG, Yao JC & Fleming JB 2013 Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World Journal of Surgery* 37 1695–1700. (doi:10.1007/s00268-013-1918-8)
65. Lardièrre-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme M-P, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brixi H, Hentic O, Ruzniewski P et al. 2015 Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. *Neuroendocrinology*. (doi:10.1159/000441423)
66. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B & Modlin IM 2011 The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 40 111–134. (doi:10.1016/j.ecl.2010.12.001)
67. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, Dominguez-Tinajero S, Ruzniewski

- P, Samalin E, Raoul J-L, Renard P, Baudin E, Robaskiewicz M et al. 2011 Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. *Digestive and Liver Disease* 43 828–833. (doi:10.1016/j.dld.2011.04.021)
68. Lemelin A, Barritault M, Hervieu V, Payen L, Péron J, Couvelard A, Cros J, Scoazec J-Y, Bin S, Villeneuve L et al. 2019 O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) status in neuroendocrine tumors: a randomized phase II study (MGMT-NET). *Digestive and Liver Disease* 51 595–599. (doi:10.1016/j.dld.2019.02.001)
69. Meijer WG, Kema IP, Volmer M, Willemse PHB & Vries EGE de 2000 Discriminating Capacity of Indole Markers in the Diagnosis of Carcinoid Tumors. *Clinical Chemistry* 46 1588–1596.
70. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, Lombard-Bohas C, Hammel P, Diebold M-D, Couvelard A et al. 2015a Metachronous Hormonal Syndromes in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Series Study. *Annals of Internal Medicine* 162 682. (doi:10.7326/M14-2132)
71. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Lombard-Bohas C & Cadiot G 2015b Sunitinib achieved fast and sustained control of VIPoma symptoms. *European Journal of Endocrinology* 172 K1-3. (doi:10.1530/EJE-14-0682)
72. de Mestier L, Lardièrre-Deguelte S, Brixi H, O'Toole D, Ruszniewski P, Cadiot G & Kianmanesh R 2015c Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 101 105–111. (doi:10.1159/000371817)
73. de Mestier L, Pasmant E, Fleury C, Brixi H, Sohier P, Féron T, Diebold M-D, Clauser E, Cadiot G & Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines 2017a Familial small-intestine carcinoids: Chromosomal alterations and germline inositol polyphosphate multikinase sequencing. *Digestive and Liver Disease* 49 98–102. (doi:10.1016/j.dld.2016.10.007)
74. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V & Ruszniewski P 2017b Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 18 459–471. (doi:10.1007/s11154-017-9431-2)
75. de Mestier L, Lorenzo D, Fine C, Cros J, Hentic O, Walter T, Panis Y, Couvelard A, Cadiot G & Ruszniewski P 2019a Endoscopic, transanal, laparoscopic, and transabdominal management of rectal neuroendocrine tumors. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 101293. (doi:10.1016/j.beem.2019.101293)
76. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Evrard C, Legoux J-L, de Boissieu P, Hentic O, Cros J, Hammel P, Tougeron D et al. 2019b Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracil-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses. *Neuroendocrinology* 108 343–353. (doi:10.1159/000498887)
77. de Mestier L, Walter T, Evrard C, de Boissieu P, Hentic O, Cros J, Tougeron D, Lombard-Bohas C, Rebours V, Hammel P et al. 2019c Temozolomide alone or combined to capecitabine for the treatment of advanced pancreatic NET. *Neuroendocrinology* epub ahead of print. (doi:10.1159/000500862)
78. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin J-C, Rufié P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M et al. 1999 Treatment of poorly

differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *British Journal of Cancer* 81 1351. (doi:10.1038/sj.bjc.6690325)

79. Mitry E, Lombard-Bohas C, Caroli-Bosc F-X, Legoux J-L, Ruzsniwski PB, Seitz JF, Terrebbonne E, Etienne P-L, Rougier P, Brix Benmansour H et al. 2014a Renal effects of streptozocin: Preliminary results of the STREPTOTOX prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 32 e15155. (doi:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e15155)
80. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruzsniwski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F et al. 2014b Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. *European Journal of Cancer* 50 3107–3115. (doi:10.1016/j.ejca.2014.10.001)
81. Modlin IM, Pavel M, Kidd M & Gustafsson BI 2010 Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 31 169–188. (doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x)
82. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ & Rubin J 1991 Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68 227–232. (doi:10.1002/1097-0142(19910715)68:2<227::aid-cncr2820680202>3.0.co;2-i)
83. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG & Klaassen D 1992 Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 326 519–523. (doi:10.1056/NEJM199202203260804)
84. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruzsniwski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé J-D, Lotz J-P & Talbot J-N 2006 Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 47 1455–1462.
85. Montravers F, Kerrou K, Nataf V, Huchet V, Lotz J-P, Ruzsniwski P, Rougier P, Duron F, Bouchard P, Grangé J-D et al. 2009 Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-18F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 1295–1301. (doi:10.1210/jc.2008-1349)
86. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardière S, Brix H, Kianmanesh R, Hoeffel C & Cadiot G 2016 Impact on Management of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences for Neuroendocrine Tumors: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. (doi:10.1159/000446369)
87. Motz BM, Lorimer PD, Boselli D, Hill JS & Salo JC 2018 Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 22 117–123. (doi:10.1007/s11605-017-3524-9)
88. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, □berg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum.

Neuroendocrinology 103 125–138. (doi:10.1159/000443170)

89. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape U-F, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 105 201–211. (doi:10.1159/000472254)
90. Ortenzi M, Ghiselli R, Trombettoni MMC, Cardinali L & Guerrieri M 2016 Transanal endoscopic microsurgery as optimal option in treatment of rare rectal lesions: A single centre experience. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* 8 623–627. (doi:10.4253/wjge.v8.i17.623)
91. Palazzo M, Napoléon B, Gincul R, Pioche M, Pujol B, Lefort C, Fumex F, Hautefeuille V, Fabre M, Cros J et al. 2018 Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy*. (doi:10.1016/j.gie.2017.12.033)
92. Pan J, Zhang X, Shi Y & Pei Q 2018 Endoscopic mucosal resection with suction vs. endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 53 1139–1145. (doi:10.1080/00365521.2018.1498120)
93. Pape U-F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Oberg K, Pavel M, Perren A et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). *Neuroendocrinology* 103 144–152. (doi:10.1159/000443165)
94. Partelli S, Javed AA, Andreasi V, He J, Muffatti F, Weiss MJ, Sessa F, La Rosa S, Doglioni C, Zamboni G et al. 2018a The number of positive nodes accurately predicts recurrence after pancreaticoduodenectomy for nonfunctioning neuroendocrine neoplasms. *European Journal of Surgical Oncology* 44 778–783. (doi:10.1016/j.ejso.2018.03.005)
95. Partelli S, Cirocchi R, Rancoita PMV, Muffatti F, Andreasi V, Crippa S, Tamburrino D & Falconi M 2018b A Systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB* 20 197–203. (doi:10.1016/j.hpb.2017.10.014)
96. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C & Poncet G 2015 Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Annals of Surgical Oncology* 22 Suppl 3 S742-749. (doi:10.1245/s10434-015-4620-2)
97. Pasquer A, Walter T, Rousset P, Hervieu V, Forestier J, Lombard-Bohas C & Poncet G 2016 Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases. *Annals of Surgical Oncology* 23 804–808. (doi:10.1245/s10434-016-5574-8)
98. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D & Lohmann T 2006 Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 26 8–13. (doi:10.1089/jir.2006.26.8)
99. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM et al. 2011 Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 378 2005–2012. (doi:10.1016/S0140-6736(11)61742-X)

100. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F et al. 2016 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* 103 172–185. (doi:10.1159/000443167)
101. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 105 196–200. (doi:10.1159/000457956)
102. Ramage JK, Herder WWD, Fave GD, Ferolla P, Ferone D, Ito T, Ruszniewski P, Sundin A, Weber W, Zheng-Pei Z et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology* 103 139–143. (doi:10.1159/000443166)
103. Rault-Petit B, Do Cao C, Guyétant S, Guimbaud R, Rohmer V, Julié C, Baudin E, Goichot B, Coriat R, Tabarin A et al. 2019 Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). *Annals of Surgery* 270 165–171. (doi:10.1097/SLA.0000000000002736)
104. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A et al. 2011 Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine* 364 501–513. (doi:10.1056/NEJMoa1003825)
105. Raymond E, Kulke MH, Qin S, Yu X, Schenker M, Cubillo A, Lou W, Tomasek J, Thiis-Evensen E, Xu J-M et al. 2018 Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 107 237–245. (doi:10.1159/000491999)
106. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A et al. 2007 TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 451 757–762. (doi:10.1007/s00428-007-0452-1)
107. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller H-H, Arnold R & Group for the PS 2016 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 (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 104 26–32. (doi:10.1159/000443612)
108. Ritzel U, Leonhardt U, Stöckmann F & Ramadori G 1995 Treatment of metastasized midgut carcinoids with dacarbazine. *The American Journal of Gastroenterology* 90 627–631.
109. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruszniewski P, d'Assignies G & Vilgrain V 2017 Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. *European Journal of Radiology* 89 156–162. (doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.007)
110. Scharf M, Petry V, Daniel H, Rinke A & Gress TM 2018 Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical,

Therapeutic, and Prognostic Relevance. *Neuroendocrinology* 106 30–37. (doi:10.1159/000457954)

111. Schraml C, Schwenger NF, Sperling O, Aschoff P, Lichy MP, Muller M, Brendle C, Werner MK, Claussen CD & Pfannenbergl C 2013 Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging* 13 63–72. (doi:10.1102/1470-7330.2013.0007)
112. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofslie E, Guren MG, Ohrling K et al. 2013 Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Annals of Oncology* 24 152–160. (doi:10.1093/annonc/mds276)
113. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, Helm J & Kvols L 2011 First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 117 268–275. (doi:10.1002/cncr.25425)
114. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K & Kvols LK 2013 Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut Neuroendocrine Tumors. *Journal of Clinical Oncology* 31 420–425. (doi:10.1200/JCO.2012.44.5924)
115. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H et al. 2017 Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *The New England Journal of Medicine* 376 125–135. (doi:10.1056/NEJMoa1607427)
116. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum RP, Kunz P, Hobday T, Hendifar A et al. 2018 Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 36 2578–2584. (doi:10.1200/JCO.2018.78.5865)
117. Su Y-K, Mackey RV, Riaz A, Gates VL, Benson AB, Miller FH, Yaghmai V, Gabr A, Salem R & Lewandowski RJ 2017 Long-Term Hepatotoxicity of Yttrium-90 Radioembolization as Treatment of Metastatic Neuroendocrine Tumor to the Liver. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 28 1520–1526. (doi:10.1016/j.jvir.2017.05.011)
118. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 105 212–244. (doi:10.1159/000471879)
119. Tang LH, Basturk O, Sue JJ & Klimstra DS 2016 A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *The American Journal of Surgical Pathology* 40 1192–1202. (doi:10.1097/PAS.0000000000000662)
120. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F & Brandi ML 2012 Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 2990–3011. (doi:10.1210/jc.2012-1230)

121. Tol JAMG, Gouma DJ, Bassi C, Dervenis C, Montorsi M, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bockhorn M, Büchler MW et al. 2014 Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 156 591–600. (doi:10.1016/j.surg.2014.06.016)
122. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, Sebag F, Niccoli P, Deguelte S, Cadiot G et al. 2018 Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤ 2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Annals of Surgery* 268 158–164. (doi:10.1097/SLA.0000000000002191)
123. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, Maragliano R, Manca R, Luinetti O, Milione M et al. 2017 Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. *Neuroendocrinology* 104 112–125. (doi:10.1159/000444803)
124. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, Klersy C, Maragliano R, Capuano F, Persichella A, Martino M, Inzani F, Luinetti O et al. 2018 Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. *Neuroendocrinology* 107 114–126. (doi:10.1159/000489902)
125. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruzsniowski P, d'Herbomez M, Guigay J, Mitry E, Cadiot G et al. 2011 Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. *The International Journal of Biological Markers* 26 94–101. (doi:10.5301/JBM.2011.8327)
126. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle J-A, Molin Y, Lombard-Bohas C, Joly M-O & Scoazec J-Y 2015 O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *British Journal of Cancer* 112 523–531. (doi:10.1038/bjc.2014.660)
127. Walter T, Tougeron D, Baudin E, Le Malicot K, Lecomte T, Malka D, Hentic O, Manfredi S, Bonnet I, Guimbaud R et al. 2017 Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 79 158–165. (doi:10.1016/j.ejca.2017.04.009)
128. Walter T, Malka D, Hentic O, Lombard-Bohas C, Le Malicot K, Smith D, Ferru A, Assenat E, Cadiot G, Lievre A et al. 2018 Evaluating bevacizumab in combination with FOLFIRI after the failure of platinum-etoposide regimen in patients with advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The PRODIGE 41-BEVANEC randomized phase II study. *Digestive and Liver Disease* 50 195–198. (doi:10.1016/j.dld.2017.11.020)
129. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C & Oberg K 2011 Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 117 4617–4622. (doi:10.1002/cncr.26124)

130. WHO Classification of Tumours. 2019 Digestive System Tumours. IARC, Lyon.
131. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE et al. 2011 Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *The New England Journal of Medicine* 364 514–523. (doi:10.1056/NEJMoa1009290)
132. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, de Vries EGE et al. 2016a Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *Journal of Clinical Oncology* 34 3906–3913. (doi:10.1200/JCO.2016.68.0702)
133. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M et al. 2016b 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* 387 968–977. (doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X)
134. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, LoConte N, McWilliams RR, Wolin EM, Mattar B et al. 2017 Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. *Journal of Clinical Oncology* 35 1695–1703. (doi:10.1200/JCO.2016.70.4072)
135. Zaidi MY, Lopez-Aguilar AG, Dillhoff M, Beal E, Poultsides G, Makris E, Rocha F, Crown A, Idrees K, Marincola Smith P et al. 2018 Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *JAMA Surgery*. (doi:10.1001/jamasurg.2018.3865)