

# les tumeurs neuroendocrines

questions / réponses

# Les tumeurs neuroendocrines en questions

**Pr Michel DUCREUX**

**Dr Julien HADOUX**

**Dr Matthieu FARON**

**Dr Baptiste BONNET**

**Dr Simona COSCONEA**

**Pr Jean-Yves SCOAZEC**

**Dr Elena FERNANDEZ DE SEVILLA**

**Dr Hichem BELKHODJA**

**Dr Eric BAUDIN**

**Coordination : Professeur Michel DUCREUX**

**Deuxième édition : 2024**

# Publications de la Fondation A.R.C.A.D

## **Le cancer colorectal en questions** (réédition 2022)

Pr Thierry ANDRÉ, Pr Florence HUGUET,  
Pr Yann PARC, Pr Julien TAIEB

## **Le cancer du foie en questions** (édition 2017)

Pr Thomas DECAENS, Pr Christophe AUBE  
Dr Charlotte COSTENTIN, Pr Alain LUCIANI  
Pr Pierre NAHON, Pr Eric VIBERT

## **Le cancer de l'estomac et du cardia en questions**

(réédition 2024)

Dr Emmanuelle SAMALIN, Pr Florence HUGUET,  
Pr Guillaume PIESSEN, Pr Aziz ZAAANAN

## **Le cancer de l'œsophage en questions** (réédition 2015)

Dr Gérard LLEDO, Dr Pascal ARTRU,  
Dr Raphaël BOURDARIAT, Pr Jérôme DESRAME,  
Dr Bruno LANDI, Dr Vincent MAMMAR,  
Dr Pascale MERE, Dr François MITHIEUX,  
Pr Emmanuel MITRY

## **Le cancer du pancréas en questions** (réédition 2019)

Pr Julien TAIEB, Pr Lilian SCHWARTZ, Pr Pascal HAMMEL

## **La recherche clinique en questions** (édition 2010)

Ouvrage collectif coordonné par  
le Pr Aimery de GRAMONT et le Pr Erick GAMELIN

Ces guides sont consultables et téléchargeables sur le site :

[www.fondationarcad.org](http://www.fondationarcad.org)

Ces guides sont rédigés gratuitement par les auteurs :  
la fondation remercie d'avance ses généreux donateurs qui  
soutiennent ce programme d'information très utile aux patients.  
Pour faire un don à la fondation, consultez la page 107

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, sont réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la Fondation A.R.C.A.D est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

# Préface

La Fondation A.R.C.A.D, Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, reconnue d'utilité publique par décret du 22 décembre 2006, créée à l'initiative du Professeur Aimery de GRAMONT, oncologue médical et présidée depuis octobre 2022 par le Professeur Thierry ANDRÉ, a pour buts :

- l'information et l'aide auprès des patients atteints de cancers digestifs ;
- la promotion de la recherche clinique ainsi que des soins de qualité aux patients ;
- la sensibilisation de la population et des acteurs de santé pour une prévention et un dépistage accrus.

Parmi ses programmes d'actions, elle a décidé d'éditer une collection de guides sur chaque cancer digestif : côlon-rectum, estomac et cardia, pancréas, foie et voies biliaires, œsophage, tumeurs neuro-endocrines.

Six guides, « *Le cancer colorectal en questions* », « *Le cancer de l'estomac et du cardia en questions* », « *Le cancer du pancréas en questions* », « *Le cancer de l'œsophage en questions* », « *Le cancer du foie en questions* », « *La recherche clinique en questions* » ont déjà été édités par la fondation et ont rencontré un vif succès auprès des patients et de leur famille.

Ce tout nouveau guide, « *Les tumeurs neuroendocrines en questions* » a pour objectif de fournir aux patients et à leurs proches les réponses aux principales questions qu'ils se posent.

Ont contribué à la rédaction de ce guide les experts suivants, membres du Comité des Tumeurs Neuroendocrines de l'Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif, Université Paris-Saclay :

- Professeur Michel DUCREUX, oncologue médical, IGR,
- Docteur Julien HADOUX, oncologue médical, IGR,
- Docteur Matthieu FARON, chirurgien digestif et endocrinien, IGR,
- Docteur Baptiste BONNET, radiologue interventionnel, IGR,
- Docteur Simona COSCONEA, endoscopiste, IGR,
- Professeur Jean-Yves SCOAZEC, anatomopathologiste, IGR,
- Docteur Elena FERNANDEZ DE SEVILLA, chirurgienne digestive, IGR,
- Docteur Hichem BELKHODJA, endoscopiste, IGR,
- Docteur Eric BAUDIN, onco-endocrinologue, IGR.

Remerciement au Docteur Pauline AFCHAIN, oncologue digestif, Hôpital Saint Antoine, Paris, et au Professeur Côme LEPAGE, hépato-gastroentérologue, oncologue digestif, CHU de Dijon, pour leur relecture attentive.

Je remercie enfin tous ceux qui se sont mobilisés et se mobiliseront encore pour le succès des actions de la fondation.



**Professeur Thierry ANDRÉ**  
Président de la Fondation A.R.C.A.D

[www.fondationarcad.org](http://www.fondationarcad.org)

## Professeur Thierry ANDRÉ

### Président de la Fondation A.R.C.A.D

Thierry ANDRÉ est professeur des universités-praticien hospitalier d'Oncologie Médicale (Sorbonne Universités, Paris). Il est chef du service d'Oncologie Médicale de l'hôpital Saint Antoine (Assistance Publique Hôpitaux de Paris) à Paris dans le 12<sup>ème</sup> arrondissement et membre de l'INSERM (Unité Mixte de Recherche Scientifique 938, Equipe Instabilité des Microsatellites et Cancer, Paris). Il est très impliqué au niveau national et international dans la recherche sur les tumeurs du tube digestif mais plus particulièrement du côlon et du rectum. Il a dirigé ou participé à plusieurs études nationales et internationales sur le sujet. Il est auteur ou co-auteur d'environ 500 articles de journaux scientifiques et a été invité comme conférencier dans une trentaine de pays.

Ses principaux sujets de recherche/publications portent sur le traitement du cancer colorectal en situation adjuvante et métastatique et sur les cancers gastro-intestinaux présentant une instabilité des microsatellites (MSI) / une déficience de la réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).

Il a présidé le conseil scientifique du groupe GERCOR et le conseil scientifique de la Fondation A.R.C.A.D. Il est membre de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et du groupe Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT). Il a fait partie du comité éducatif de l'ASCO et de l'ESMO.

## Professeur Michel DUCREUX

### Coordinateur de ce guide

Après avoir été pendant 9 ans Directeur des Affaires Médicales de Gustave Roussy, le Professeur Michel DUCREUX poursuit ses activités de chef du service d'Oncologie digestive de Gustave Roussy.

Gastroentérologue de formation, Michel DUCREUX est Professeur des universités en cancérologie depuis 2005. Il est l'auteur de plus de 500 articles publiés dans des revues indexées. Ses travaux de recherche sont axés sur la prise en charge du cancer colorectal métastatique, du carcinome pancréatique métastatique, du carcinome biliaire, du carcinome hépatocellulaire et du traitement des tumeurs neuroendocrines. Le Professeur Michel DUCREUX participe à de nombreux essais cliniques, s'intéressant aux nouvelles approches thérapeutiques des cancers du côlon, du pancréas, du foie, des voies biliaires et des tumeurs neuroendocrines.

Régulièrement invité dans les plus grands congrès scientifiques internationaux, il a dirigé le groupe digestif de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), est membre de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) en particulier du Groupe de Rédaction des Règles de Pratiques Cliniques, de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), de la Société Française de Gastroentérologie et de la Société Française du Cancer. Il a aussi été membre du Comité Ethique et Cancer depuis sa création en septembre 2008 jusqu'à janvier 2023 et est co-éditeur de l'European Journal of Cancer pour l'oncologie digestive. Le Professeur Michel DUCREUX est Directeur du Cours de Chimiothérapie de Gustave Roussy depuis 2022 et vice-chair de l'ESMO World Congress of Gastrointestinal Cancer, le grand congrès annuel européen de cancérologie digestive qui se tient à Barcelone depuis 2021.

Egalement médecin du sport, le Professeur Michel DUCREUX milite pour toutes les actions menées en faveur de l'activité physique des patients ou anciens patients atteints de cancer.

# Sommaire

Introduction .....12

## 1 Généralités sur les tumeurs neuroendocrines .....14

- Q1 : Quelle partie du corps est atteinte ? ..... 17
- Q2 : Qu'est-ce qu'une tumeur neuroendocrine ? ..... 18
- Q3 : Les tumeurs neuroendocrines ..... 19  
sont-elles fréquentes dans le monde ?
- Q4 : Les tumeurs neuroendocrines ..... 20  
gastro-entéro-pancréatiques sont-elles fréquentes  
en France ?
- Q5 : Quels sont les principaux facteurs de risque  
de tumeurs neuroendocrines ? ..... 21
- Q6 : Existe-t-il des formes génétiques de tumeurs  
neuroendocrines ? ..... 22
- Q7 : Comment dépiste-t-on une tumeur neuroendocrine ? ..... 23

## 2 Le diagnostic de tumeur neuroendocrine .....24

- Q8 : Quels sont les symptômes évocateurs ..... 27  
de tumeur neuroendocrine de l'appendice ?
- Q9 : Quels sont les symptômes évocateurs ..... 28  
de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle ?
- Q10 : Quels sont les symptômes évocateurs ..... 29  
de tumeur neuroendocrine du pancréas ?
- Q11 : Quels sont les symptômes évocateurs ..... 30  
de tumeur neuroendocrine de l'estomac,  
de l'œsophage ou du rectum ?
- Q12 : Qu'est-ce qu'un syndrome carcinoïde ? ..... 31
- Q13 : Qu'est-ce qu'un flush ? ..... 32
- Q14 : Qu'entend-on par complications cardiaques en cas ..... 33  
de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle ?
- Q15 : Qu'est-ce que le syndrome de Zollinger Ellison ? ..... 34

- Q16 : Quels sont les moyens du diagnostic ..... 35  
d'une tumeur neuroendocrine digestive ?
- Q17 : Comment apprécier l'étendue des lésions ? ..... 36
- Q18 : Existe-t-il des examens biologiques spécifiques ..... 37  
des tumeurs neuroendocrines ?
- Q19 : Quels sont les différents stades de la maladie ? ..... 38
- Q20 : Qu'est-ce que le grade d'une tumeur neuroendocrine ? ..... 39
- Q21 : Qu'est-ce qu'une TEP F-DOPA ? ..... 41
- Q22 : Qu'est-ce qu'une TEP DOTATOC ? ..... 42
- Q23 : Existe-t-il des formes différentes de la maladie ? ..... 43

## 3 Le traitement des tumeurs neuroendocrines .....44

- Q24 : Quels sont les objectifs du traitement ? ..... 47
- Q25 : Comment se prend la décision thérapeutique ? ..... 49

### 1. L'ENDOSCOPIE

- Q26 : Peut-on traiter certaines tumeurs neuroendocrines ..... 52  
uniquement par endoscopie ?
- Q27 : Quel peut être l'apport spécifique de l'échoendoscopie ..... 53  
dans les tumeurs neuroendocrines ?

### 2. LA CHIRURGIE

- Q28 : Quel est le traitement chirurgical des tumeurs ..... 56  
neuroendocrines appendiculaires ?
- Q29 : Quel est le traitement chirurgical des tumeurs ..... 57  
neuroendocrines de l'intestin grêle ?
- Q30 : Quel est le traitement chirurgical des tumeurs ..... 58  
neuroendocrines du pancréas ?
- Q31 : Quel est le traitement chirurgical ..... 59  
des métastases hépatiques de tumeurs  
neuroendocrines ?
- Q32 : Quel est le traitement chirurgical des métastases ..... 60  
ganglionnaires de tumeurs neuroendocrines ?

Q33 : Quel est le traitement chirurgical des carcinomes péritonéaux de tumeurs neuroendocrines ? ..... 61

### 3. LA RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

Q34 : Qu'est-ce qu'une chimioembolisation hépatique ? ..... 64

Q35 : Qu'est-ce qu'une radio-embolisation ..... 65  
et dans quelles circonstances est-elle proposée  
en cas de tumeur neuroendocrine ?

### 4. LES TRAITEMENTS MÉDICAUX

Q36 : Qu'est-ce qu'un analogue de la somatostatine ..... 69  
et quels en sont les effets secondaires ?

Q37 : Quelle chimiothérapie en cas de tumeur ..... 70  
neuroendocrine pancréatique ?

Q38 : Quelle chimiothérapie en cas de carcinome ..... 71  
neuroendocrine ?

Q39 : Quelle thérapie ciblée est utile et prescrite en cas ..... 72  
de tumeur neuroendocrine métastatique évolutive ?

Q40 : Qu'est-ce que la radiothérapie interne vectorisée ? ..... 73

### 4 La recherche clinique ..... 74

Q41 : Quels sont les futurs traitements ? ..... 77

Q42 : Qu'est-ce qu'un essai clinique, ..... 79  
y a-t-il des essais cliniques dans ces tumeurs rares ?

### 5 Conseils pratiques ..... 80

Q43 : Quelle précaution prendre lors de l'anesthésie ..... 83  
d'un patient présentant une tumeur neuroendocrine ?

Q44 : Existe-t-il des associations de patients ..... 84  
atteints de tumeurs neuroendocrines ?

Q45 : Qu'est-ce qu'une chambre implantable, ..... 85  
une pompe portable de chimiothérapie ?

Q46 : Faut-il changer d'alimentation après le traitement ? ..... 87

Q47 : Comment vivre au mieux pendant les traitements ? ..... 88

Q48 : Qu'en est-il des médecines parallèles ? ..... 89

Q49 : Est-ce normal de se sentir déprimé ..... 90  
et comment y faire face ?

Q50 : Comment annoncer son cancer à ses proches ? ..... 91

Q51 : Un patient doit-il tenir son employeur ..... 92  
informé de sa maladie ?

Q52 : Les tumeurs neuroendocrines sont-elles prises ..... 93  
en charge par la Sécurité sociale ?

Q53 : Convention AERAS : comment bénéficier du droit  
à l'oubli suite à un cancer ? ..... 94

### 6 Lexique ..... 96

### 7 Soutenez la Fondation A.R.C.A.D : bon de soutien ..... 107

# Introduction

Les tumeurs neuroendocrines sont des cancers rares. Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an augmente, principalement de stade localisé, sans que les raisons exactes en soient connues.

Par rapport à de nombreux autres cancers ces tumeurs ont des particularités qui peuvent paraître déroutantes lorsqu'on se trouve face à cette maladie.

Il a donc paru important à la Fondation A.R.C.A.D, Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, d'éditer un guide spécifique pour cette pathologie.

Ce document a été réalisé par une équipe multidisciplinaire impliquée dans le réseau ENDOCAN RENATEN qui rassemble les centres spécialisés dans la prise en charge de tumeurs neuroendocrines en France.

Nous espérons que la lecture de ce document vous permettra d'avoir des réponses à un certain nombre des questions que vous posez.

1

# Généralités sur les tumeurs neuroendocrines

## Q1 Quelle partie du corps est atteinte ?

La particularité des tumeurs neuroendocrines est qu'elles se développent à partir de cellules neuroendocrines qui peuvent être présentes dans pratiquement tous les organes et tous les tissus de l'organisme. Ainsi il est possible de voir naître une tumeur neuroendocrine dans à peu près toutes les parties du corps.

Environ 75% des tumeurs neuroendocrines naissent du tube digestif et 25% du système respiratoire. Au niveau digestif, les plus fréquentes sont les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle, du rectum, du pancréas, de l'appendice et de l'estomac. Les tumeurs neuroendocrines de l'appendice, du rectum et de l'estomac sont en général de petite taille et souvent très peu agressives. Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle, du pancréas et du poumon sont à même de donner des métastases à distance.

Pour certaines tumeurs neuroendocrines, l'origine primitive peut rester inconnue ou provenir d'organes plus rarement atteints comme les ovaires, le rein, le larynx, etc...

## Q2 Qu'est-ce qu'une tumeur neuroendocrine ?

Une tumeur neuroendocrine est une tumeur qui provient de la croissance incontrôlée de cellules qui jouent un rôle de régulation hormonale en différents points de l'organisme. De ce fait, le marqueur tissulaire spécifique qui permet le diagnostic de ces tumeurs est une protéine qui intervient dans la régulation de la sécrétion hormonale au sein de la cellule : la chromogranine A.

Au niveau digestif, une vingtaine d'hormones sont sécrétées par autant de types de cellules différents, avec des distributions variées. Ainsi, les cellules situées au niveau de la partie terminale de l'intestin grêle sécrètent une hormone qui s'appelle la sérotonine. Celles situées dans l'estomac sécrètent l'histamine et la gastrine, qui contrôlent l'acidité gastrique. Celles du pancréas sont mieux connues du grand public car elles permettent en particulier la régulation de la glycémie (cellules sécrétant l'insuline qui a pour rôle de baisser la glycémie, cellules sécrétant le glucagon qui a pour rôle d'augmenter la glycémie, les deux sécrétions s'équilibrant pour permettre à la glycémie de rester à un taux fixe sauf en cas de diabète).

Mais d'autres fonctions importantes telles que la motricité intestinale sont régulées par des substances sécrétées par les cellules neuroendocrines comme la somatostatine ou le vasoactif intestinal peptide ou VIP, une hypersécrétion de cette molécule entraînant une diarrhée majeure. Les cellules neuroendocrines expriment des récepteurs à la somatostatine qui est une hormone naturelle empêchant la sécrétion des hormones.

Des médicaments (analogues de la somatostatine) et des traceurs radioactifs diagnostiques ou thérapeutiques ont été dérivés de cette hormone naturelle pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (voir questions 22, 36, 40).

Ces cellules neuroendocrines peuvent entrer dans un processus de divisions multiples incontrôlées en lien avec des altérations génétiques de mieux en mieux connues, conduisant au développement d'une tumeur neuroendocrine, maladie cancéreuse dont l'agressivité est variable.

## Q3 Les tumeurs neuroendocrines sont-elles fréquentes dans le monde ?

Il y a très peu d'études sur la fréquence des tumeurs neuroendocrines. L'incidence est estimée entre 1 et 7 pour 100 000 habitants par an. Ces tumeurs ont été observées partout dans le monde sans qu'il soit possible de définir des zones où les populations seraient particulièrement exposées. En outre les sous-catégories de tumeurs neuroendocrines définies par les anatomo-pathologistes lors de leur analyse des lames de tumeurs ont changé avec le temps acquérant plus de précision, mais rendant les comparaisons difficiles d'une étude à l'autre.

Les principales tendances qui se dessinent au niveau mondial sont :

- Des localisations de la tumeur primitive variables d'une région du monde à l'autre : plus de tumeurs de l'iléon et du côlon en Amérique du Nord, plus de tumeurs du rectum, de l'estomac, du pancréas en Asie (sauf au Japon..), plus de tumeurs iléales et pancréatiques en Europe.
- Une augmentation globale du nombre de nouveaux cas par an dans tous les pays à l'exception de l'Islande. Cette augmentation pourrait provenir d'une meilleure reconnaissance de ces tumeurs et de l'amélioration des techniques de diagnostic. En effet cette augmentation de l'incidence est surtout liée à l'augmentation du diagnostic des petites tumeurs localisées et de faible agressivité. L'incidence des formes agressives est stable. La place de facteurs génétiques ou environnementaux reste mal expliquée.

#### Q4 Les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques sont-elles fréquentes en France ?

Les tumeurs neuroendocrines sont rares, elles correspondent à moins de 1% des cancers digestifs en France.

Leur incidence, c'est à dire le nombre de nouveaux cas par an, est 15 fois inférieure à celle des cancers de l'œsophage, par exemple. Il n'y a pas de différence du nombre de nouveaux cas en fonction du sexe.

La rareté de ces tumeurs a des conséquences en particulier sur le plan du délai diagnostique qui peut être plus long que pour d'autres cancers. Il faut cependant noter que de nombreuses tumeurs neuroendocrines, souvent de petite taille et de faible agressivité, sont découvertes par hasard à l'occasion d'exams d'imagerie demandés pour d'autres raisons ; dans ces cas, il est important de ne pas proposer une prise en charge médicale trop agressive.

Le nombre de personnes atteintes par la maladie (la prévalence) est plus important dans la mesure où ces personnes peuvent vivre de nombreuses années avec leur tumeur. De ce point de vue les tumeurs neuroendocrines ne sont pas des maladies rencontrées exceptionnellement au cours d'une carrière médicale. Dans ce contexte, l'Institut National du Cancer (INCa) a décidé de structurer la prise en charge des patients atteints de tumeurs neuroendocrines par l'intermédiaire du réseau ENDOCAN RENATEN.

#### Q5 Quels sont les principaux facteurs de risque des tumeurs neuroendocrines ?

Les facteurs de risque des tumeurs neuroendocrines sont peu connus. Le tabac, l'alcool, l'existence d'un diabète et/ou d'un indice de masse corporelle élevé ont été reliés à un surrisque de survenue de tumeur neuroendocrine de l'estomac, de l'intestin grêle, du pancréas et du duodénum (en particulier pour le tabac).

Il n'a pas été déterminé que des éléments de l'alimentation pouvaient favoriser la survenue de ces tumeurs. Certaines tumeurs neuroendocrines de l'estomac, du duodénum et du pancréas peuvent être favorisées par une maladie génétique. Ces maladies génétiques sont essentiellement la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) et la maladie de von Hippel Lindau qui sont abordées dans la question suivante (voir question 6), très rarement la neurofibromatose de type 1. Les tumeurs neuroendocrines de l'estomac les plus fréquentes, de comportement peu agressif, surviennent dans un contexte d'augmentation du taux de gastrine dont la cause la plus fréquente est l'atrophie de la muqueuse gastrique (maladie de Biermer).

## Q6 Existe-t-il des formes génétiques des tumeurs neuroendocrines ?

Dans moins de 5% des cas, la tumeur neuroendocrine lorsqu'elle est duodénale et/ou pancréatique, rarement gastrique, peut être reliée à certaines mutations génétiques à l'origine de syndromes de prédisposition familiale, telle que la néoplasie endocrinienne de type 1 (NEM1). Cette maladie génétique entraîne un risque augmenté de tumeur neuroendocrine du duodénum et du pancréas, mais également d'adénomes d'une petite glande située à proximité de la thyroïde qui s'appelle la parathyroïde et qui est responsable d'une augmentation du calcium sanguin (hypercalcémie), mais aussi d'une atteinte bénigne de l'hypophyse (adénome hypophysaire), et éventuellement d'autres manifestations plus rares telles que des tumeurs de la surrénale (au-dessus des reins), du thymus (une glande située derrière le sternum et qui disparaît quasiment à l'âge adulte), ou de petites tumeurs neuroendocrines bronchiques.

En cas de survenue de tumeur neuroendocrine chez un sujet jeune ou de plusieurs tumeurs dans une même famille, un test génétique est proposé par le médecin pour rechercher une mutation du gène MEN1. La mise en évidence de cette anomalie est importante car elle impose des modalités de surveillance particulières pour dépister précocement les tumeurs. Ce diagnostic de NEM1 a également des conséquences sur le plan du traitement, car les tumeurs neuroendocrines pancréatiques peuvent être multiples et de moindre agressivité dans ce contexte et ne pas nécessiter de traitement particulier.

L'autre maladie génétique responsable de tumeurs neuroendocrines du pancréas est la maladie de von Hippel Lindau qui associe tumeur pancréatique et tumeur du rein en lien avec une mutation du gène VHL. Là encore quelques pour cent des tumeurs neuroendocrines du pancréas (et exclusivement du pancréas) surviendraient dans ce contexte auquel il faut penser.

Bien entendu l'intérêt d'identifier une forme familiale chez la personne atteinte permet de mettre en place une recherche de la même anomalie chez les apparentés directs et une surveillance spécifique si elle est mise en évidence chez certains membres de la famille. Enfin, la neurofibromatose de type 1 prédispose à des formes rares de tumeurs neuroendocrines du duodénum et la sclérose tubéreuse de Bourneville à des tumeurs du pancréas.

## Q7 Comment dépiste-t-on une tumeur neuroendocrine ?

Il n'existe à ce jour aucune recommandation particulière permettant de faire un diagnostic précoce de tumeur neuroendocrine en dehors des situations génétiquement déterminées (situation évoquée dans la question 6) et de la maladie de Biermer (voir question 5). Également, dans certains cas rares, les symptômes présentés par le patient sont spécifiques de sécrétion hormonale typique de tumeurs neuroendocrines comme l'insuline ou le glucagon. Le plus souvent, les facteurs de risque de survenue de cette maladie ne sont pas suffisamment connus pour que certaines populations puissent être ciblées afin de détecter le développement précoce de ces tumeurs. En outre, en ce qui concerne les tumeurs digestives touchant l'iléon et le pancréas, leur « surveillance » éventuelle ne s'avérerait pas simple dans la mesure où il s'agit d'organes profonds et assez mal visualisés par des examens simples.

Enfin, les dépistages n'ont pas d'intérêt dans des maladies dont l'incidence est faible car le rapport entre l'investissement financier nécessaire sur de grandes populations et le but du dépistage qui est la diminution de la mortalité par le cancer en question n'est jamais favorable.

A faint, light-colored stethoscope is visible in the background of the slide, set against a solid brown background.

**2**

## **Le diagnostic de tumeur neuroendocrine**

## Q8 Quels sont les symptômes évocateurs de tumeur neuroendocrine de l'appendice ?

Les circonstances de découverte des tumeurs neuroendocrines varient selon la localisation de la tumeur, sa taille, son grade histologique et son extension.

En ce qui concerne les tumeurs appendiculaires celles-ci sont le plus souvent découvertes par hasard à l'occasion d'une appendicite. Les bonnes pratiques recommandent que l'appendice retiré soit confié à un anatomopathologiste qui va l'examiner d'abord à l'œil nu, puis faire des prélèvements à certains endroits qu'il aura définis. Il pourra ensuite après préparation et fixation examiner ces zones au microscope. La grande majorité de ces tumeurs neuroendocrines de l'appendice découvertes par hasard ne nécessitent pas de traitement complémentaire, et parfois pas de surveillance.

## Q9 Quels sont les symptômes évocateurs de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle ?

Les circonstances de découverte des tumeurs neuroendocrines varient selon la localisation de la tumeur, sa taille, son grade histologique et son extension.

Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle peuvent être découvertes par hasard ou à l'occasion de symptômes entraînés par la tumeur primitive elle-même : troubles de la digestion voire une occlusion, c'est-à-dire un arrêt du transit intestinal qui peut être associé à des vomissements ou à l'occasion de symptômes non spécifiques comme des douleurs, une fatigue, des anomalies découvertes sur une prise de sang.

Dans 30% des cas environ, les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sécrètent une hormone, la sérotonine, qui va entraîner des symptômes associant rougeur du visage (déclenché par le stress, l'effort, la prise d'alcool) et des diarrhées qui peuvent être importantes. Ces symptômes correspondent au syndrome carcinoïde (voir question 12). Toutefois, ces manifestations peuvent passer inaperçues pendant des années ou être mises sur le compte d'une autre problématique de santé.

## Q10 Quels sont les symptômes évocateurs de tumeur neuroendocrine du pancréas ?

Les circonstances de découverte des tumeurs neuroendocrines varient selon le type de cellule pancréatique anormale, la localisation de la tumeur, sa taille, son grade histologique et son extension.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont de plus en plus souvent découvertes de manière fortuite à l'occasion de la réalisation d'une échographie ou d'un scanner. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas peuvent également se révéler par des signes peu spécifiques tels que de vagues douleurs abdominales, par exemple. Plus rarement, la tumeur va produire une hormone en excès important qui va entraîner des symptômes spécifiques comme des hypoglycémies profondes et répétées chez les patients qui souffrent d'insulinome (une tumeur neuroendocrine pancréatique responsable de la sécrétion d'insuline).

Certaines autres rares tumeurs neuroendocrines pancréatiques peuvent se manifester par un autre symptôme lié à l'hypersécrétion d'une hormone spécifique : ulcères récidivants en cas d'hypersécrétion de gastrine, par exemple. Parfois, surtout si la maladie est plus avancée et qu'il existe des métastases, des douleurs peuvent survenir et l'état général peut s'altérer avec une perte de poids, une fatigue.

## Q11 Quels sont les symptômes évocateurs de tumeur neuroendocrine de l'estomac, de l'œsophage ou du rectum ?

Les tumeurs neuroendocrines rectales sont le plus souvent découvertes de manière fortuite lors d'une coloscopie réalisée pour explorer des saignements digestifs ou au cours d'une coloscopie pratiquée pour la prévention du cancer colorectal.

Elles sont dans la majorité des cas petites et peu agressives. Dans de rares cas elles sont plus volumineuses et alors souvent plus agressives donnant des symptômes habituels de tumeurs du rectum, présence de sang dans les selles, douleurs profondes, fausses envies d'aller à la selle.

De la même manière, les tumeurs neuroendocrines de l'estomac sont le plus souvent découvertes de manière fortuite lors d'une endoscopie digestive haute. Elles sont dans la majorité des cas petites et peu agressives. Dans de rares cas le dépistage se fait dans le cadre d'une maladie de Biermer ou d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1.

Les tumeurs neuroendocrines de l'œsophage sont rares et correspondent le plus souvent à la forme la plus agressive de ces cancers. Elles sont découvertes dans la majorité des cas alors que la maladie a déjà essaimé au niveau de différents organes (métastases). Elles se manifestent initialement essentiellement par des troubles lors de la prise d'aliments, avec une sensation de blocage des aliments en arrière du sternum.

## Q12 Qu'est-ce qu'un syndrome carcinoïde ?

Le syndrome carcinoïde est une combinaison de symptômes en rapport avec la production intense et répétée d'une hormone, la sérotonine, mais aussi d'autres molécules comme la bradykinine.

Ces hormones sont produites essentiellement par les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle et provoquent une rougeur du visage, une sensation de chaleur, des larmoiements, une accélération du rythme cardiaque. Ces manifestations sont renforcées par l'émotion, par la prise de boissons alcoolisées. Une diarrhée y est souvent associée pouvant être isolée, ou faite de plusieurs selles par jour, notamment après chaque repas, voire de selles nocturnes. L'intensité de ces troubles peut être importante aboutissant à la crise carcinoïde qui peut se compliquer de déshydratation profonde. Le marqueur de ce syndrome est un dérivé de la sérotonine, l'acide 5 hydroxy indolacétique (5HIAA) que l'on dose dans le plasma ou les urines.

Il faut absolument mentionner l'existence d'une tumeur neuroendocrine lors de toute consultation d'anesthésie, car au moment même du démarrage de l'anesthésie il peut y avoir une sécrétion importante d'hormone par la tumeur neuroendocrine, ce qui peut entraîner des complications anesthésiques. Le traitement par analogues de la somatostatine permet de lutter contre les symptômes du syndrome carcinoïde en diminuant la sécrétion d'hormone par la tumeur.

## Q13 Qu'est-ce qu'un flush ?

Un flush est une manifestation liée à la sécrétion par la tumeur de sérotonine ou de bradykinine qui entraîne une rougeur du visage plus ou moins intense avec sensation de chaleur.

Le flush peut être provoqué par les émotions, l'exercice physique, il peut également être provoqué par la prise de boisson alcoolisée. Il survient le plus souvent dans la journée. Il est souvent négligé et considéré à tort soit comme une manifestation de la ménopause chez les femmes, soit mis sur le compte d'une hyperémotivité chez les hommes ou les femmes.

Il n'est pas rare de trouver les premières manifestations de ce type chez les patients 5 ou 10 ans avant le diagnostic de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle. Les flushs sont le plus souvent associés à la présence de métastases hépatiques ou ganglionnaires et nécessitent un volume de la tumeur assez important pour produire suffisamment d'hormones pour induire les troubles cliniques. Une tumeur localisée de l'intestin grêle ne peut pas entraîner ce type de manifestation. Les flushs se traitent par injection d'analogues de la somatostatine.

## Q14 Qu'entend-on par complications cardiaques en cas de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle ?

En cas de tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle, des cellules de la tumeur peuvent s'implanter dans le foie et donner des métastases, elles peuvent également envahir certains ganglions. Une fois implantées ces cellules peuvent produire des hormones telles que la sérotonine et la bradykinine qui vont provoquer l'apparition du syndrome carcinoïde (voir questions 12 et 13).

Ces substances hormonales, surtout lorsqu'elles sont produites en grande quantité, peuvent être responsables également d'un épaississement progressif des cavités cardiaques et d'un mauvais fonctionnement des valves cardiaques, notamment de la valve située entre l'oreillette droite et le ventricule droit (valve tricuspide). Il s'ensuit un mauvais fonctionnement des cavités cardiaques droites qui peut provoquer des œdèmes.

Dans ces conditions il est absolument impératif que le cœur des patients atteints de tumeurs neuroendocrines du grêle avec syndrome carcinoïde soit surveillé très régulièrement par échographie cardiaque réalisée par un cardiologue entraîné. Il faut que le cardiologue qui réalise l'échographie cardiaque évalue minutieusement la partie droite des cavités cardiaques car la partie gauche reste en général indemne de toute manifestation (sauf s'il persiste une communication entre les deux oreillettes qui peut être asymptomatique).

## Q15 Qu'est-ce que le syndrome de Zollinger Ellison ?

Le syndrome de Zollinger-Ellison est lié au gastrinome qui correspond à une tumeur neuroendocrine provenant principalement du duodénum, mais aussi de façon plus rare du pancréas, et capable de sécréter une hormone qui s'appelle la gastrine. Cette hormone entraîne une hypersécrétion d'acide par l'estomac qui est responsable de la survenue d'ulcères récidivants, parfois hémorragiques, voire perforés, associés à une diarrhée qui caractérisent le syndrome de Zollinger-Ellison.

La prise en charge thérapeutique de ce syndrome nécessite en plus du traitement anti-tumoral habituel des tumeurs neuroendocrines, un traitement spécifique par inhibiteurs de la pompe à protons capable de bloquer la sécrétion d'acide de l'estomac, même quand celle-ci est stimulée par les fortes doses de gastrine produites par la tumeur. Ce traitement très efficace, permet la cicatrisation des ulcères et prévient la récurrence ainsi que le risque de perforations et/ou d'hémorragies qui peuvent être sévères. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons ne doit jamais être arrêté pendant toute la durée de la prise en charge thérapeutique.

## Q16 Quels sont les moyens du diagnostic d'une tumeur neuroendocrine digestive ?

Le diagnostic formel de tumeur neuroendocrine est fait par le prélèvement d'un morceau de la tumeur (biopsie) ou par l'analyse de la tumeur une fois-celle-ci enlevée chirurgicalement.

Ce prélèvement peut être réalisé soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau d'une localisation à distance de cette tumeur primitive, par exemple en biopsiant une métastase hépatique.

Le diagnostic est d'autant plus facile que la tumeur primitive est accessible à un examen de type endoscopie qui consiste à aller voir l'intérieur du tube digestif avec une micro-caméra installée au bout d'un long tube.

L'endoscopie digestive haute permet la biopsie des tumeurs de l'œsophage ou de l'estomac, la coloscopie permet la biopsie des tumeurs coliques ou rectales.

En ce qui concerne les tumeurs pancréatiques, un prélèvement peut être réalisé par l'intermédiaire de ce que l'on appelle une échoendoscopie. Cet examen sera réalisé sous anesthésie générale et consiste à introduire par la bouche un endoscope qui est porteur à son extrémité d'une micro-caméra et d'une sonde d'échographie. Une fois la sonde positionnée, il est possible de passer une aiguille dans le canal de l'appareil qui va permettre un prélèvement au niveau du pancréas en traversant la paroi du tube digestif.

Le diagnostic de tumeur neuroendocrine est parfois réalisé par la mise en évidence dans le sang de sécrétions hormonales typiques de ces tumeurs comme l'insuline, la gastrine, le glucagon.

Enfin, la présence d'un syndrome héréditaire comme la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 entraîne un dépistage ciblé qui peut amener au diagnostic chez des patients asymptomatiques porteurs de la mutation (dépistage familial).

## Q17 Comment apprécier l'étendue des lésions ?

Pour apprécier l'étendue des lésions, il faut réaliser ce que l'on appelle un bilan d'extension. Le premier examen demandé au titre du bilan d'extension d'une tumeur neuroendocrine évoluée est un scanner thoracique, abdominal et pelvien. Cet examen permet en effet d'explorer le poumon, il permet également d'explorer le foie et la cavité abdominale ainsi que de déterminer la présence d'éventuels dépôts sur l'enveloppe des intestins que l'on appelle le péritoine, ou d'éventuelles extensions de la maladie au niveau des ganglions abdominaux ou thoraciques. L'IRM hépatique est souvent demandée pour mieux préciser l'état du foie. Le scanner permet souvent de voir la tumeur neuroendocrine primitive quand elle est située au niveau du pancréas. En revanche les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sont le plus souvent trop petites pour qu'elles soient vues par ce type d'examen. Elles s'accompagnent souvent de nodules du péritoine et de ganglions à plus ou moins grande distance qui sont parfaitement identifiés par le scanner.

Le bilan d'extension d'une tumeur neuroendocrine comporte également un ou plusieurs examens scintigraphiques. Une scintigraphie est l'utilisation de l'expression et/ou de l'incorporation d'une molécule marquée par un traceur radioactif afin de permettre une émergence dite fonctionnelle dans un but diagnostique (spécifique des tumeurs neuroendocrines pour la recherche de la tumeur primitive et d'évaluation de l'extension tumorale à l'échelle du corps entier). Dans les tumeurs neuroendocrines sont réalisées des scintigraphies de type tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP permet de détecter les différentes localisations de la tumeur par l'acquisition d'images après injection d'un traceur radioactif. Il existe différents traceurs radioactifs utiles : DOTATOC pour toutes les tumeurs neuroendocrines (voir question 22), la DOPA pour les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle (voir question 21) et le FDG (glucose radioactif) pour les formes plus agressives.

## Q18 Existe-t-il des examens biologiques spécifiques des tumeurs neuroendocrines ?

Il existe des examens biologiques qui sont spécifiquement utilisés en cas de tumeur neuroendocrine. Il existe un marqueur général de toutes les tumeurs neuroendocrines qui s'appelle la chromogranine A. Ce marqueur est augmenté quel que soit le type de tumeur neuroendocrine dans la mesure où il s'agit d'une molécule présente dans la paroi des granules de sécrétion présentes dans toutes les cellules neuroendocrines. Ces granules contiennent les hormones avant leur sécrétion dans les vaisseaux sanguins. La chromogranine A peut cependant être augmentée dans de nombreuses autres situations et n'a aucune valeur pour faire le diagnostic de tumeur neuroendocrine ni pour affirmer la présence de métastases. Une fois le diagnostic établi, la chromogranine A est un marqueur du volume tumoral et des sécrétions hormonales.

Il existe un deuxième type de marqueur hormonal, spécifique du siège de la tumeur neuroendocrine. Par exemple, les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle sécrètent de la sérotonine qui est cependant un marqueur peu fiable car soumis à de grandes variations notamment alimentaires. En revanche les tests plasmatiques ou urinaires qui mesurent les produits de dégradation de la sérotonine comme le cinq hydroxy indole acétique (5HIAA) sont plus fiables et peuvent être utilisés pour diagnostiquer la présence d'une sécrétion de sérotonine et la surveiller.

Par ailleurs, en cas de tumeur neuroendocrine du duodénum ou du pancréas comme cela a déjà été dit (voir questions 10 et 15), il peut exister des sécrétions d'hormones telles que l'insuline, la gastrine, le glucagon, la somatostatine, le vasoactif intestinal peptide et encore d'autres. Lorsqu'elles sont sécrétées sans contrôle par la tumeur, ces hormones en quantité anormale entraînent des symptômes spécifiques qui doivent être recherchés et spécifiquement traités.

## Q19 Quels sont les différents stades de la maladie ?

Comme pour toute situation de maladie cancéreuse, quelle qu'en soit la cause et la localisation, une tumeur neuroendocrine doit être évaluée selon la classification TNM (T pour Tumor, N pour node = ganglion, M pour metastasis = métastase). Cette classification précise l'extension de la maladie localement et à distance en fonction des résultats des examens cliniques, endoscopiques et radiologiques incluant la TEP (tomographie par émission de positons).

L'extension de la maladie au niveau local, aux ganglions à proximité ou à distance ainsi qu'aux autres organes aboutit à la détermination du stade TNM. Les organes à distance qui peuvent être principalement atteints en cas de tumeur neuroendocrine sont le foie, les ganglions, le péritoine, l'os, beaucoup plus rarement le poumon ou le cerveau. La détermination précise du stade TNM est nécessaire avant toute décision thérapeutique de façon à ce que celle-ci soit la plus adaptée possible à la situation de la maladie.

## Q20 Qu'est-ce que le grade d'une tumeur neuroendocrine ?

Le grade d'une tumeur neuroendocrine est un élément très important de caractérisation de la maladie avant toute prise de décision thérapeutique. En effet, une des grandes caractéristiques de ce groupe de tumeur est l'extrême variété pronostique même au stade métastatique, où des comportements très peu évolutifs ou très agressifs peuvent s'observer. Le grade est un des paramètres permettant de déterminer l'agressivité tumorale.

Il existe quatre catégories de tumeur neuroendocrine qui reposent à la fois sur l'aspect de la tumeur apprécié par des anatomopathologistes entraînés dans le cadre en particulier du réseau des tumeurs ENDOCAN-PATH, mais également sur des marqueurs qui évaluent la prolifération cellulaire de la maladie appelés index de prolifération, comme le compte des mitoses ou l'index Ki67. Il existe une opposition fondamentale entre les formes bien différenciées (tumeurs neuroendocrines proprement dites) et les formes peu différenciées (appelées carcinomes neuroendocrines).

Les formes bien différenciées sont réparties en trois grades selon leurs capacités de prolifération. La capacité de prolifération est évaluée par l'index Ki67 qui représente le pourcentage de cellules qui prolifèrent au sein de la tumeur. Plus le Ki67 est élevé et plus la maladie est susceptible de croître rapidement. Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 1 sont des tumeurs qui apparaissent bien différenciées à l'examen anatomopathologique et qui ont un index de prolifération faible, c'est-à-dire peu de mitoses et un index Ki-67 <3 %. Les tumeurs neuroendocrines dites de grade 2 sont également bien différenciées avec le même aspect anatomopathologique, mais en revanche elles ont un index de prolifération Ki-67 compris entre 3 et 20 % et plus de mitoses. Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées de grade 3

ont là encore un aspect relativement similaire à l'examen anatomopathologique, mais un index Ki-67 élevé puisqu'il est > 20 %.

Ensuite viennent les tumeurs peu différenciées à l'examen microscopique appelées spécifiquement carcinomes neuroendocrines, avec un index de prolifération toujours > 20 % (souvent beaucoup plus élevé jusqu'à 80 – 100%) et comportant deux sous-types, à petites cellules et à grandes cellules.

Les propositions de traitement vont être très largement impactées par les résultats de cette classification anatomo-pathologique. Le carcinome peu différencié est une urgence thérapeutique à l'inverse des tumeurs neuroendocrines de grade 1,2 ou 3.

## Q21 Qu'est-ce qu'une TEP F-DOPA ?

Une TEP F-DOPA est une tomographie par émission de positons assez spécifique de l'exploration des tumeurs neuroendocrines réalisée dans un service de médecine nucléaire. Lors de cet examen est injectée de la DOPA, une molécule « proche » des acides aminés, marquée au Fluor-18 (F) pour permettre une imagerie dite métabolique. Cette molécule se répand dans l'organisme du patient et se fixe préférentiellement sur les cellules tumorales des tumeurs neuroendocrines, seules capables de les capturer de manière prolongée. Cet examen est surtout utilisé pour le bilan des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle bien différenciées. Il existe des fixations dites physiologiques de ce marqueur en particulier au niveau du pancréas qui fixe toujours, même s'il n'est pas malade.

Cet examen permet de faire un bilan très complet et très sensible de l'ensemble des localisations. C'est un examen de référence dans ce contexte. Il est souvent réalisé à intervalles réguliers de façon à apprécier en cas de présence de métastases leur caractère plus ou moins progressif ou l'apparition de nouveaux foyers.

## Q22 Qu'est-ce qu'une TEP DOTATOC ?

Une TEP DOTATOC est un examen de médecine nucléaire basé sur l'injection d'un traceur radioactif appelé «analogue de la somatostatine» marqué au Gallium ( <sup>68</sup>Ga-DOTATOC) pour permettre une imagerie fonctionnelle diagnostique. Ce traceur se lie avec une forte affinité à des récepteurs appelés « récepteurs de la somatostatine» présents à la surface des cellules de tumeurs neuroendocrines digestives. La présence de ces récepteurs à la surface des cellules tumorales permet de rechercher la tumeur primitive, d'analyser l'extension tumorale. Cet examen est nécessaire à l'éligibilité d'un patient pour le traitement par la radiothérapie interne vectorisée. Cette éligibilité est basée sur la mise en évidence d'une fixation intense du traceur sur l'ensemble des zones tumorales (voir question 40).

## Q23 Existe-t-il des formes différentes de la maladie ?

Il existe de nombreuses formes différentes de tumeurs neuroendocrines. En particulier sur le plan de l'examen anatomopathologique, c'est-à-dire de l'examen au microscope par un médecin anatomopathologiste. Il est possible de définir différents types de tumeurs.

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont les plus fréquentes, elles peuvent siéger au niveau de l'intestin grêle, de l'estomac, du duodénum (partie de tube digestif suivant l'estomac), de l'appendice, du côlon, du rectum et du pancréas. Trois grades différents de ces tumeurs sont définis par l'anatomopathologiste en fonction de critères déterminant la capacité de la tumeur à se multiplier (proliférer).

A l'opposé de ces formes bien différenciées, le carcinome neuroendocrine est composé de cellules dont l'aspect et l'architecture sont beaucoup moins proches au microscope des cellules d'origine appelées de ce fait « peu différenciées ». Le carcinome neuroendocrine a une agressivité plus importante avec une capacité élevée à donner des métastases qui croissent rapidement, le traitement est urgent.

En plus du grade et de la localisation de la tumeur primitive, les tumeurs neuroendocrines sont également distinctes du fait d'une extension tumorale plus ou moins importante reflétée par le stade TNM (voir question 20), la présence ou non de symptômes liés aux sécrétions hormonales, la qualité de la fixation à la TEP DOTATOC (voir question 22), la présence ou non d'un syndrome de prédisposition héréditaire.

A person wearing a white lab coat is holding a large, light-colored folder or binder. The background is a solid light brown color. In the upper right corner, there is a blue oval containing the white number '3'.

3

## Le traitement des tumeurs neuroendocrines

## Q24 Quels sont les objectifs du traitement ?

Les objectifs du traitement sont doubles : le contrôle des symptômes liés aux sécrétions hormonales et le contrôle de la progression tumorale. Dans tous les cas, le traitement doit s'adapter à l'agressivité tumorale très variable d'un patient à l'autre.

En cas de tumeur neuroendocrine bien différenciée localisée, sans métastase, le but premier du traitement est de faire disparaître la tumeur et de la détruire de telle façon qu'il soit possible d'envisager une guérison. Cette guérison ne pourra être affirmée qu'après un suivi prolongé notamment en cas de grade élevé ou d'une extension ganglionnaire importante. Dans le cas des formes localisées, la chirurgie permet également la guérison des symptômes liés à la présence d'une sécrétion hormonale, comme par exemple en cas de gastrinome.

En cas de tumeur neuroendocrine bien différenciée s'accompagnant de métastases, le contrôle des symptômes liés aux sécrétions hormonales est le premier objectif et nécessite un traitement spécifique adapté à chaque type de sécrétion hormonale. Les analogues de la somatostatine sont largement employés dans cette indication.

Une fois ces symptômes contrôlés, le traitement anti-tumoral est mis en place. Comme déjà mentionné, le traitement s'adapte à l'agressivité tumorale variable.

En cas de tumeur métastatique bien différenciée peu évolutive, les traitements locaux destinés à réduire le volume tumoral sont largement utilisés. Ils permettent également la réduction des symptômes liés aux sécrétions hormonales. La chirurgie fait partie de ces traitements, notamment lorsque les métastases sont relativement localisées et qu'elles peuvent être traitées complètement. Il est possible dans certains cas de ne retirer qu'une partie des métastases de façon à entraîner une réduction importante de la quantité de maladie et/ou d'en réduire les symptômes.

En cas de tumeur métastatique bien différenciée métastatique évolutive, les traitements par voie générale (traitements systémiques) sont privilégiés comme les analogues de la

somatostatine en injection, l'everolimus et le sunitinib par voie orale, la radiothérapie interne vectorisée, par perfusion et la chimiothérapie par perfusion ou voie orale. La prescription des différents traitements dépend de l'origine primitive de la tumeur neuroendocrine. Le but de ces traitements est de ralentir l'évolution de la maladie avec des périodes de traitement actif et des périodes de pause thérapeutique.

Dans les tumeurs les plus agressives de type carcinome neuroendocrine, le traitement, et en particulier la chimiothérapie, est urgent. Il a pour but de faire diminuer la maladie le plus rapidement possible afin de stopper sa progression très rapide. En cas de forme localisée, cette chimiothérapie s'associe souvent à la radiothérapie. Un traitement local chirurgical peut, rarement, se discuter. En cas de forme métastatique, la chimiothérapie reste le principal traitement. L'agressivité de cette forme de maladie nécessite une surveillance étroite en raison des rechutes.

## Q25 Comment se prend la décision thérapeutique ?

Lors du diagnostic d'une tumeur neuroendocrine et comme cela est le cas le plus souvent en cancérologie, la proposition thérapeutique est d'abord discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Dans la mesure où les tumeurs neuroendocrines sont des tumeurs rares, ce type de décision doit être prise dans des centres dont l'expertise dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines est reconnue et qui sont regroupés au sein d'un réseau spécifique national, le réseau ENDOCAN RENATEN. La multidisciplinarité est fondamentale dans la prise en charge thérapeutique des tumeurs neuroendocrines, car les traitements peuvent faire appel à toutes les facettes de la cancérologie allant de la chirurgie aux traitements médicamenteux, en passant par des traitements locaux de type chimio-embolisation réalisés par les radiologues interventionnels ou la radiothérapie externe, mais également l'injection d'une molécule radioactive (radiothérapie interne vectorisée).

Par ailleurs compte tenu du caractère souvent relativement lent de la progression de la maladie, il est absolument indispensable de prévoir des périodes de pause entre les différents traitements, voire d'attendre avant de débiter un nouveau traitement même en cas de progression de la maladie. Il faut aussi que la RCP évalue les effets secondaires potentiels en fonction de l'effet attendu du traitement (ce que les médecins appellent le ratio efficacité/toxicité ou la balance bénéfique/risques). Ceci est destiné à éviter des traitements agressifs pour une maladie très lentement évolutive et permet de tenir compte de différents facteurs dont l'âge des patients. Il est également fondamental que le patient soit partie prenante dans les décisions thérapeutiques.

Les missions du réseau ENDOCAN RENATEN (voir question 42) consistent non seulement à traiter de manière homogène ces patients sur l'ensemble du territoire, mais aussi à faire progresser la recherche, l'éducation et l'enseignement.

-1-

# L'endoscopie

## Q26 Peut-on traiter certaines tumeurs neuroendocrines uniquement par endoscopie ?

De nombreuses tumeurs neuroendocrines de bas grade et petite taille sans extension en profondeur dans la paroi, peuvent être traitées par endoscopie seule. Cela est particulièrement vrai pour les petites tumeurs neuroendocrines, bien différenciées, situées au niveau du rectum ou au niveau de l'estomac, lorsqu'il est estimé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) que leur pronostic est excellent. Un endoscope est un appareil qui comporte une mini-caméra à l'extrémité d'un tube qui mesure plus d'un mètre de longueur. Introduit dans le tube digestif par la bouche (endoscopie haute), ou par l'anus (coloscopie), l'endoscope permet de visualiser l'intérieur du tube digestif. Les petites tumeurs neuroendocrines se manifestent souvent par une petite surélévation au niveau de la paroi qui permet de les reconnaître. Le gastroentérologue a la possibilité de procéder à des prélèvements qui permettront l'analyse du type de tissu, de réaliser une échoendoscopie (à l'aide d'un appareil qui comporte une petite sonde émettrice d'ultrasons à son extrémité qui permet d'analyser l'extension en profondeur), voire de procéder dans le même temps à une résection de la tumeur afin de permettre son analyse complète. Si celle-ci a été retirée en totalité il n'est alors le plus souvent pas nécessaire de prévoir un autre type de traitement.

Dans le cas des tumeurs neuroendocrines gastriques infracentimétriques associées à la maladie de Biermer, une simple surveillance peut aussi être proposée.

## Q27 Quel peut être l'apport spécifique de l'échoendoscopie dans les tumeurs neuroendocrines ?

L'échoendoscopie est un examen fait sous anesthésie générale qui permet au gastroentérologue de positionner une sonde d'échographie située à l'extrémité de son appareil afin de visualiser les différentes couches de la paroi du tube digestif. Il est ainsi possible de réaliser un examen très fin de la lésion en particulier en ce qui concerne son extension en profondeur. Cette évaluation permet de savoir si la lésion est accessible à un traitement uniquement par voie endoscopique (voir question 26).

Pour les tumeurs de petite taille situées à l'intérieur du pancréas, l'échoendoscopie les visualise et peut permettre dans certains cas sélectionnés de positionner au sein de la petite tumeur une sonde qui va émettre de la chaleur grâce à un générateur qui lui est raccordé et qui va alors détruire la petite tumeur neuroendocrine.

-2-

# La chirurgie

## Q28 Quel est le traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines appendiculaires ?

La chirurgie joue un rôle majeur dans le traitement des tumeurs neuroendocrines appendiculaires. Celles-ci sont le plus souvent de petite taille, diagnostiquées à l'occasion d'une appendicite car elles ont obstrué l'appendice et ont été responsables d'un abcès en amont de l'obstacle. Dans ces cas le chirurgien procède à l'ablation de l'appendice en croyant avoir affaire à une simple appendicite. C'est l'analyse systématique de la pièce d'ablation de l'appendice qui permet alors le diagnostic.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs de très petite taille (inférieures à 1 cm) qui vont être guéries par le simple geste d'ablation de l'appendice.

Au-delà d'une certaine taille (2 ou 3 cm), ou en présence de facteurs un peu plus inquiétants à l'examen microscopique, il est parfois nécessaire de procéder à une chirurgie complémentaire en enlevant une partie du côlon droit afin de s'assurer que les ganglions à proximité n'ont pas été infiltrés par la tumeur appendiculaire.

Cette décision doit faire l'objet d'une discussion en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire spécialisée (RCP), chaque dossier devant vraiment être traité au cas par cas afin d'éviter au maximum des chirurgies complémentaires inutiles. Le pronostic de ces tumeurs est excellent.

## Q29 Quel est le traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle ?

Le traitement chirurgical d'une tumeur neuroendocrine de l'intestin grêle dépend de l'extension de la maladie. Si celle-ci est localisée à l'intestin grêle (ou petit intestin), souvent à proximité de la jonction avec le côlon, l'intervention consiste en l'ablation de la zone malade associée à un curage ganglionnaire, c'est-à-dire le retrait de ganglions, qui peut comprendre une zone importante depuis la zone proche de la tumeur jusqu'à la racine de l'intestin. Ce curage ganglionnaire emporte les ganglions qui sont des structures présentes à l'état naturel dont le rôle est de retenir les éléments comme les cellules tumorales. Une fois envahis par ces cellules, ils grossissent et il est donc indispensable de les enlever avant que des cellules cancéreuses ne s'en échappent. Cette intervention se fait en milieu spécialisé. C'est l'extension du curage ganglionnaire et non pas la tumeur primitive qui décide de la longueur de l'intestin à retirer. Il est conseillé de mesurer l'intestin et de limiter au maximum la longueur d'intestin à retirer en laissant au moins 2 mètres d'intestin grêle pour éviter des troubles de l'absorption digestive séquellaires.

Les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle peuvent à un stade plus avancé s'accompagner de métastases hépatiques (voir question 31).

### Q30 Quel est le traitement chirurgical des tumeurs neuroendocrines du pancréas ?

En cas de tumeur neuroendocrine du pancréas, le traitement de la tumeur primitive dépend de sa position à l'intérieur du pancréas et de sa taille.

Si la tumeur est située au niveau de la partie droite ou tête du pancréas, l'intervention nécessite d'enlever en bloc cette partie du pancréas ainsi que le segment de tube digestif auquel elle adhère intimement et qui s'appelle le duodénum (partie de tube digestif faisant suite à l'estomac). Dans ces cas il sera nécessaire de couper la voie biliaire, et l'estomac. Il faut ensuite procéder à la reconstruction des circuits pancréatique, digestif et biliaire ; cette chirurgie s'appelle la duodéno-pancréatectomie céphalique.

Il s'agit d'une des interventions chirurgicales les plus lourdes en termes de suites opératoires. Il n'est en effet pas rare que sur l'une des sutures pratiquées une fuite apparaisse aboutissant à l'issue temporaire de liquide pancréatique à la peau par un orifice d'un trajet qui s'est constitué entre la tranche pancréatique et la peau (trajet de fistule).

Si la tumeur est située au niveau de la queue du pancréas, il faut enlever cette partie malade, avec parfois la rate en raison de l'ablation des vaisseaux de celle-ci nécessaire à la bonne réalisation du curage de l'ensemble des ganglions adjacents. Cette chirurgie s'appelle la pancréatectomie distale ou spléno-pancréatectomie. Cette intervention ne nécessitant pas de remise en continuité de circuit particulier comporte des suites opératoires souvent moins difficiles.

Dans certains cas, une chirurgie partielle du pancréas est réalisée (énucléation qui enlève uniquement la tumeur, pancréatectomie centrale), notamment en cas d'insulinome ou en cas de contexte héréditaire. Un curage ganglionnaire (l'ablation des ganglions adjacents) est systématiquement associé.

### Q31 Quel est le traitement chirurgical des métastases hépatiques de tumeurs neuroendocrines ?

Le traitement des métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine est proche du traitement des métastases de cancers colorectaux et dépend de l'extension de la maladie au niveau du foie. Une chirurgie peut parfois être décidée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire RENATEN (voir question 25). Le plus souvent cette intervention permet l'ablation des différentes zones malades contenant des métastases qui peut être complétée par la destruction locale de certaines lésions profondes en insérant une aiguille dans laquelle on fait ensuite passer un courant qui augmente la température à l'extrémité de l'aiguille (courant de radiofréquence ou micro-ondes) qui permet de détruire ainsi la métastase. Ces techniques sont maîtrisées par les chirurgiens spécialisés dans la chirurgie hépatique. L'objectif est soit d'enlever l'ensemble de la maladie visible sur les examens pré-opératoires, soit de réduire le volume tumoral hépatique et donc les symptômes liés à ce volume mais aussi aux sécrétions hormonales associées.

### Q32 Quel est le traitement chirurgical des métastases ganglionnaires de tumeurs neuroendocrines ?

Le traitement curatif des tumeurs neuroendocrines localisées est basé sur la chirurgie comprenant la chirurgie réglée standardisée de la tumeur primitive, mais aussi des ganglions situés à proximité de celle-ci. Il ne s'agit alors pas à proprement parler de métastases ganglionnaires, mais d'une extension de la tumeur aux ganglions de voisinage qui ont rempli leur rôle de filtre. Le curage ganglionnaire dans ces cas s'adapte au contexte héréditaire quand il existe. Le curage ganglionnaire standardisé est réalisé sur un territoire anatomique défini, dépendant de la localisation de la tumeur primitive et est validé par le nombre de ganglions analysés. Ainsi les chances maximales de guérison d'une tumeur neuroendocrine localisée sont obtenues en cas d'exérèse complète d'une tumeur de bas grade sans atteinte ganglionnaire ou avec un nombre limité de ganglions envahis.

Les métastases ganglionnaires d'une tumeur neuroendocrine correspondent à un envahissement de ganglions situés plus à distance de la tumeur primitive. Ces métastases sont parfois accessibles à un traitement chirurgical. C'est en particulier le cas lorsqu'il s'agit de ganglions situés en aval d'une tumeur de l'intestin grêle à proximité des vaisseaux. Il est important de pouvoir les enlever car dans certains cas la persistance de ces ganglions peut avoir des conséquences sur le flux sanguin en direction du tube digestif. Si ces ganglions ne sont pas trop volumineux, le chirurgien procède simplement à leur ablation, ce qui permet de rétablir un flux sanguin correct. Ce geste permet également de libérer l'éventuelle compression exercée par cet amas ganglionnaire sur le tube digestif.

### Q33 Quel est le traitement chirurgical des carcinoses péritonéales de tumeurs neuroendocrines ?

Les tumeurs neuroendocrines s'accompagnent souvent d'une carcinose péritonéale c'est-à-dire de dépôts de la maladie sur les enveloppes de l'intestin et/ou le versant intra-abdominal du diaphragme. Le traitement de ces localisations dépendra de leur extension et des symptômes associés. Il peut comporter un geste chirurgical qui consiste simplement à enlever l'ensemble des lésions visibles et/ou à détruire les lésions qui siègent dans des zones où l'ablation tissulaire provoquerait un sacrifice trop important de tissu sain. Lorsque des résections d'intestin sont nécessaires, il convient de conserver une certaine longueur d'intestin grêle (environ la moitié de sa longueur, soit 2 mètres sur 4) afin de pouvoir assurer l'absorption satisfaisante des aliments.

-3-

# La radiologie interventionnelle

### Q34 Qu'est-ce qu'une chimioembolisation hépatique ?

Une chimioembolisation est un geste réalisé par les radiologues interventionnels. Elle consiste à injecter dans le foie un mélange de produits de chimiothérapie (des molécules qui peuvent être soit de l'adriamycine, soit de l'oxaliplatine, soit de la streptozocine) associées à un produit de contraste huileux qui s'appelle le lipiodol.

Les deux produits sont mélangés juste avant leur injection de façon à former une émulsion. Ce mélange est injecté dans une branche de l'artère hépatique qui vascularise les lésions métastatiques du foie. Après l'injection de ce mélange de chimiothérapie et de lipiodol, le flux sanguin est ralenti et les extrémités des petites branches de division de l'artère hépatique qui vont nourrir les métastases sont bouchées par l'injection d'un produit supplémentaire (une forme de gélatine ou des microsphères). Ces traitements sont souvent ciblés sur une partie seulement des lésions afin d'éviter des complications post chimio embolisation trop importantes.

Dans certains cas on n'utilise pas de chimiothérapie mais uniquement l'embolisation qui consiste donc à occlure les petites branches terminales de l'artère hépatique qui vont nourrir les métastases.

### Q35 Qu'est-ce qu'une radio-embolisation et dans quelles circonstances est-elle proposée en cas de tumeur neuroendocrine ?

Une radio-embolisation est un geste réalisé par les radiologues interventionnels qui vont se positionner au niveau de l'artère hépatique, à partir soit de l'artère fémorale, soit d'une artère du bras, et vont ensuite injecter dans le foie des produits qui sont radioactifs et qui vont donc localement provoquer une destruction de la maladie. Ce type de traitement n'est pas encore approuvé en France et reste exceptionnellement utilisé. Le principal intérêt de ce traitement est la bonne tolérance immédiate, le principal risque est la défaillance hépatique à long terme en cas d'utilisation « trop large » sur le foie.

-4-

## Les traitements médicaux

## Q36 Qu'est-ce qu'un analogue de la somatostatine et quels en sont les effets secondaires?

Un analogue de la somatostatine est une molécule proche d'une hormone produite par notre organisme, la somatostatine dont l'action consiste à bloquer la sécrétion des différents organes du tube digestif et des glandes digestives. Il existe deux molécules commercialisées qui ont une forme retard qui permet de ne les administrer que toutes les 4 semaines par injection intramusculaire, l'octréotide et le lanréotide. En plus de cet effet sur les sécrétions, il a été montré que ces médicaments étaient capables de bloquer la croissance des tumeurs neuroendocrines. Les analogues de la somatostatine sont des médicaments qui sont utilisés très souvent en première intention.

Ces traitements sont en général très bien supportés. Ils peuvent donner quelques douleurs aux points d'injection et des douleurs abdominales, notamment en début de traitement de type spasmes abdominaux, à traiter par des antalgiques. Ils peuvent aussi diminuer la production des sucs pancréatiques qui contiennent des enzymes qui permettent l'absorption des graisses et de certaines vitamines. Cette toxicité est responsable de diarrhée grasseuse et doit être traitée par la prise orale au milieu de chacun des trois repas d'enzymes pancréatiques sous la forme de gélules. Le déficit vitaminique doit également être recherché et compensé. Enfin, ce traitement peut être responsable de la formation de cailloux (ou calculs) dans la vésicule biliaire qui peuvent faire l'objet d'une chirurgie de la vésicule biliaire préventive ou curative.

### Q37 Quelle chimiothérapie en cas de tumeur neuroendocrine pancréatique ?

En cas de tumeur neuroendocrine pancréatique évolutive non opérable il peut être proposé de la chimiothérapie.

Les chimiothérapies utilisées en première intention sont soit des molécules administrées par voie intraveineuse associant essentiellement le 5-fluorouracile (ou 5FU), la streptozocine, la dacarbazine ou alors des combinaisons orales en particulier la combinaison de capécitabine et de témozolomide.

Lors d'une consultation, le cancérologue explique en détail les modalités pratiques de l'administration des traitements et leur calendrier. Cette consultation permet aussi d'expliquer les toxicités potentielles.

On peut considérer que globalement les chimiothérapies utilisées dans les tumeurs neuroendocrines du pancréas ont un niveau de toxicité moyen (intensité 2 à 5 sur une échelle allant de 0 à 10 évaluant les toxicités), ce qui permet une tolérance correcte dans la plupart des cas. Notamment, ces chimiothérapies ne font pas perdre les cheveux et provoquent peu de troubles digestifs.

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont plus sensibles à la chimiothérapie que les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle, raison pour laquelle ce type de traitement pourra être proposé. La chimiothérapie peut permettre de mettre au repos de manière prolongée la maladie, même après arrêt du traitement et peut apporter un bénéfice indiscutable, permettant aussi dans certains cas une intervention chirurgicale secondaire ou d'autres approches anti tumorales locorégionales. Après échec de ces traitements dits de première ligne, d'autres molécules comme l'oxaliplatine peuvent être utilisées, le plus souvent en les associant au 5FU (protocole FOLFOX).

En cas de tumeur neuroendocrine du grêle, la chimiothérapie est reconnue comme peu efficace.

### Q38 Quelle chimiothérapie en cas de carcinome neuroendocrine ?

Le carcinome neuroendocrine est un carcinome très indifférencié avec un index de prolifération élevé. Dans ces maladies, la plupart du temps, la chimiothérapie est le seul traitement utilisable compte tenu de la diffusion de la maladie et de sa vitesse de croissance. La chimiothérapie la plus classique pour ce type de maladie associe l'étoposide et le cisplatine (ou le carboplatine). En cas de contre-indication ou d'échec, l'irinotécan en combinaison avec le 5FU (protocole FOLFIRI) est utilisé. Le traitement est donc radicalement différent des formes bien différenciées de tumeurs neuroendocrines.

### Q39 Quelle thérapie ciblée est utile et prescrite en cas de tumeur neuroendocrine métastatique évolutive?

Deux thérapies ciblées ont obtenu à ce jour une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. Il s'agit de l'évérolimus et du sunitinib. Ces produits ne sont pas de la chimiothérapie mais ne sont pas dénués de toxicité.

En ce qui concerne l'évérolimus, la toxicité principale est la survenue en début de traitement d'une irritation de la bouche parfois importante nécessitant des bains de bouche fréquents. Après un certain temps d'utilisation l'évérolimus peut provoquer des troubles métaboliques avec augmentation de la glycémie, du cholestérol et des triglycérides sanguins puis des atteintes pulmonaires qui nécessitent souvent l'arrêt du traitement.

Le sunitinib agit de manière différente en ayant une composante dite anti-angiogénique, c'est-à-dire d'arrêt de la production de vaisseaux destinés à nourrir la tumeur. Il peut donner des troubles thyroïdiens avec une baisse de production des hormones, ainsi que des troubles cardiovasculaires, notamment une hypertension artérielle, ce qui nécessite des contrôles réguliers et un traitement précoce. Ce médicament entraîne également une décoloration des poils et cheveux ainsi qu'une pigmentation un peu jaunâtre de la peau. Ces deux traitements sont également responsables de diarrhée et de fatigue.

En cas de tumeur neuroendocrine du grêle seul l'évérolimus a été démontré efficace et peut être utilisé à l'heure actuelle.

Récemment, une étude a montré que le cabozantinib était efficace après échec des autres traitements, à la fois en cas de tumeur neuroendocrine du pancréas mais aussi de tumeur neuroendocrine extra-pancréatique. Ce médicament devrait obtenir l'autorisation de mise sur le marché et le remboursement en France.

### Q40 Qu'est-ce que la radiothérapie interne vectorisée ?

La radiothérapie interne vectorisée est un mode de traitement autorisé dans les tumeurs neuroendocrines de l'intestin grêle. Le principe de son utilisation repose sur l'expression par ces tumeurs de récepteurs de la somatostatine puis sur la destruction espérée par un médicament radioactif (appelé médicament radiopharmaceutique) qui est conduit dans la tumeur grâce à une molécule « proche » de la somatostatine (appelée analogue de la somatostatine).

L'utilisation de ce traitement nécessite donc de vérifier tout d'abord la présence de récepteurs à la somatostatine par une imagerie scintigraphique préalable qui s'appelle la TEP DOTATOC (voir question 22) qui vérifie qu'il existe une bonne fixation du traceur diagnostique radioactif sur l'ensemble des sites tumoraux.

Si c'est le cas, on peut procéder à l'injection du médicament radio pharmaceutique, à 4 reprises espacées de 8 semaines ou plus. Pour réaliser la TEP DOTATOC, le produit injecté comporte un analogue de la somatostatine radiomarqué au Gallium qui permet de réaliser une imagerie diagnostique. Pour réaliser le traitement, le médicament radiopharmaceutique injecté comporte un analogue de la somatostatine radiomarqué au Lutétium destiné à supprimer les cellules tumorales grâce à l'émission d'un rayonnement bêta toxique pour la cellule. Cette molécule radioactive va entraîner une destruction dans un périmètre limité au niveau du site de fixation. Les résultats thérapeutiques dépendent donc de la qualité de la fixation du médicament en termes d'intensité et d'homogénéité.

Ce type de traitement se fait dans des services spécialisés de médecine nucléaire et est prescrit par un médecin nucléaire en collaboration avec l'oncologue en charge du patient, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire RENATEN (voir question 25) que le patient voit en consultation et auprès de qui il peut obtenir toutes les explications nécessaires, notamment en terme de radioprotection.

4

## La recherche clinique



## Q41 Quels sont les futurs traitements ?

Beaucoup de recherches portent sur des molécules qui pourraient se montrer actives, en particulier sur une grande classe de médicaments à laquelle appartient le sunitinib déjà utilisé qui s'appelle les anti-angiogéniques. D'une manière générale, les tumeurs neuroendocrines pancréatiques sont un peu plus sensibles au traitement et il y a donc plus d'options thérapeutiques pour ces tumeurs par rapport aux tumeurs neuroendocrines ayant pour origine le tube digestif.

En revanche la radiothérapie interne vectorisée n'est pour l'instant remboursée que pour les tumeurs neuroendocrines du grêle et les résultats d'un essai clinique français évaluant ce type de thérapeutique en cas tumeur neuroendocrine pancréatique viennent d'être présentés. Ils sont très nettement en faveur de la radiothérapie interne vectorisée, mais l'avis des autorités de santé actuel ne permet pas son remboursement.

La recherche académique sur de nouveaux médicaments radioactifs plus sensibles est très active. L'immunothérapie a déjà fait l'objet d'un certain nombre de recherches dans les tumeurs neuroendocrines et ne donne pas de résultats très convaincants à ce jour, sauf peut-être dans certaines sous populations de patients qui restent à mieux cerner. Des stratégies de stimulation de l'immunité ou de combinaison des stratégies thérapeutiques sont actuellement à l'étude.

Des recherches portant sur l'intérêt de la médecine personnalisée (adaptée aux altérations moléculaires tumorales spécifiques à un patient) dans ces tumeurs sont également en cours. Les altérations épigénétiques, c'est à dire touchant la lecture des gènes plus que leur structure, sont très fréquentes et font l'objet d'études in-vitro ou sur l'animal.

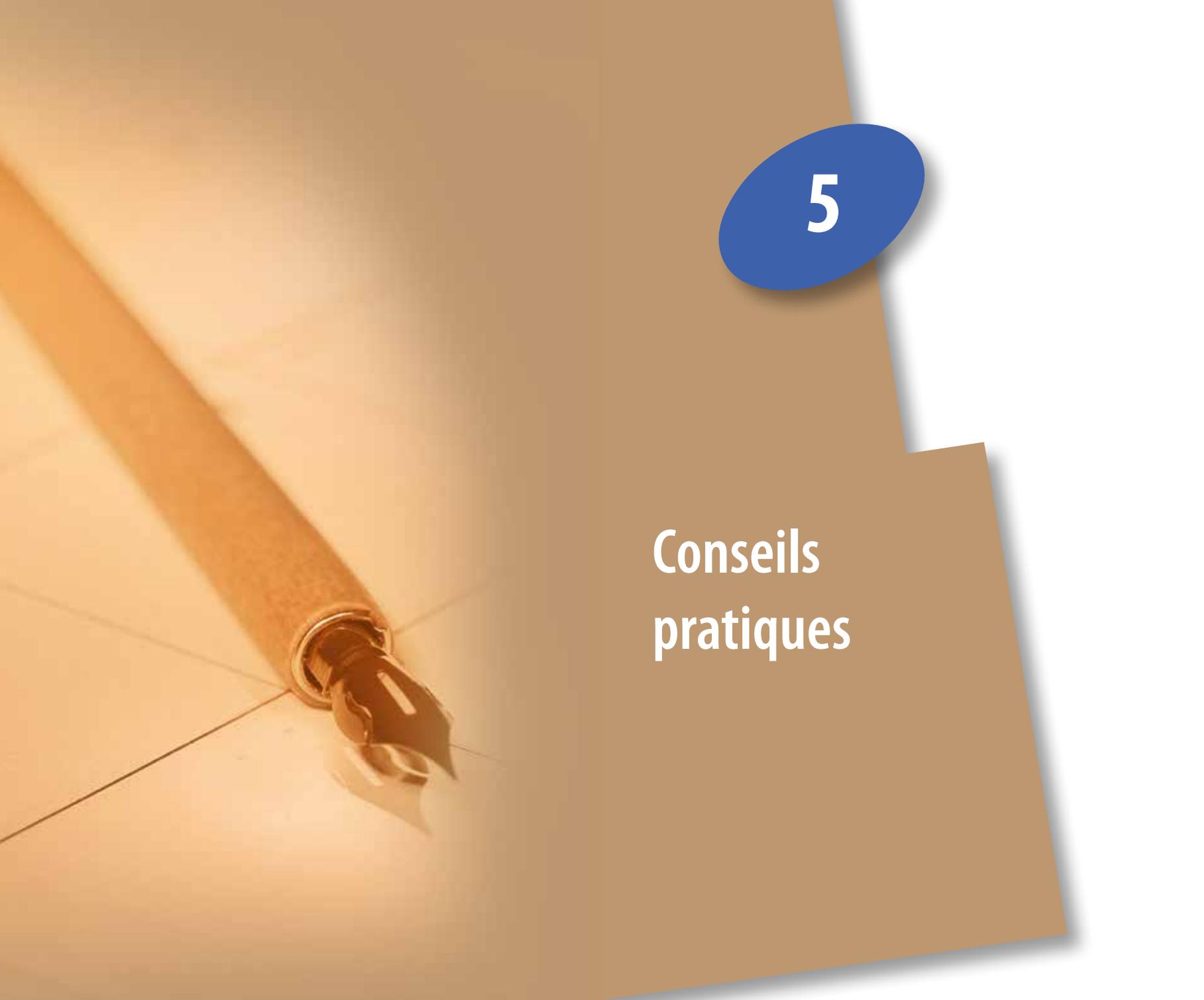
## Q42 Qu'est-ce qu'un essai clinique, y a-t-il des essais cliniques dans ces tumeurs rares ?

Un essai clinique permet d'évaluer un nouveau traitement le plus souvent en le comparant à un traitement de référence. Il s'agit donc de situation où un tirage au sort est pratiqué une fois que le patient a donné son consentement. Le tirage au sort permet de rendre le plus similaire chacun des deux groupes de patients soumis au traitement évalué ou au traitement de référence.

Bien que les tumeurs neuroendocrines soient considérées comme des tumeurs rares, la recherche clinique est dynamique dans ce domaine en France grâce à l'engagement des groupes de recherche académique, notamment l'association du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) et du groupe PRODIGE. Le groupe PRODIGE est lui-même la conjonction des efforts de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du groupe digestif d'Unicancer et du groupe GERCOR (Groupe de recherche en cancérologie). Certaines de leurs études cliniques ont pu bénéficier d'un financement de la Fondation A.R.C.A.D qui édite ce guide.

De plus, l'Institut National du cancer (INCa) a mis en place depuis 2009, des réseaux nationaux dédiés à la prise en charge des cancers rares. Le nom du réseau INCa dédié aux tumeurs neuroendocrines est le réseau ENDOCAN RENATEN. Il repose sur l'identification de 23 centres experts sur l'ensemble du territoire français dont la mission commune est d'optimiser le soin et la recherche.

Longtemps délaissées par l'industrie pharmaceutique, les tumeurs neuroendocrines font maintenant régulièrement l'objet d'évaluation de l'efficacité de nouvelles molécules dans le cadre d'études dites « basket » où la même molécule ou la même combinaison de molécules est testée dans de nombreux cancers différents incluant des tumeurs rares dont les tumeurs neuroendocrines.



5

## Conseils pratiques

### Q43 Quelle précaution prendre lors de l'anesthésie d'un patient présentant une tumeur neuroendocrine ?

La prise en charge anesthésique d'un patient présentant une tumeur neuroendocrine doit prendre en compte le risque sécrétoire hormonal. Cette sécrétion peut être identifiée ou se révéler pendant l'acte opératoire à l'occasion de l'anesthésie ou de la mobilisation tumorale.

En fonction de l'organe opéré et du contexte héréditaire, l'équipe qui prend le patient en charge doit anticiper l'ensemble des risques hormonaux en préopératoire, mais aussi lors de la surveillance peropératoire. Par exemple, si un patient est porteur d'une tumeur neuroendocrine du grêle et s'il a déjà eu quelques manifestations cliniques de type syndrome carcinoïde (flushs et/ou diarrhée), l'anesthésiste prendra la précaution de lui injecter des analogues de la somatostatine qui permettent de contrôler une éventuelle hypersécrétion brutale d'hormones telles que la sérotonine. Il mettra également en place une surveillance tensionnelle pendant la chirurgie.

Cette stratégie s'applique également pour la surveillance de la glycémie en cas d'insulinome ou de patients présentant une néoplasie endocrinienne multiple de type I. La renutrition préopératoire et l'entraînement physique sont également importants notamment en cas de glucagonome ou de sécrétion de cortisol ou de toute chirurgie lourde.

## Q44 Existe-t-il des associations de patients atteints de tumeurs neuroendocrines ?

Il existe une association de patients dénommée APTED dont le but est d'aider les patients à mieux comprendre leur maladie et trouver des contacts avec d'autres patients présentant des symptômes du même type ou ayant reçu un traitement qu'on leur propose.

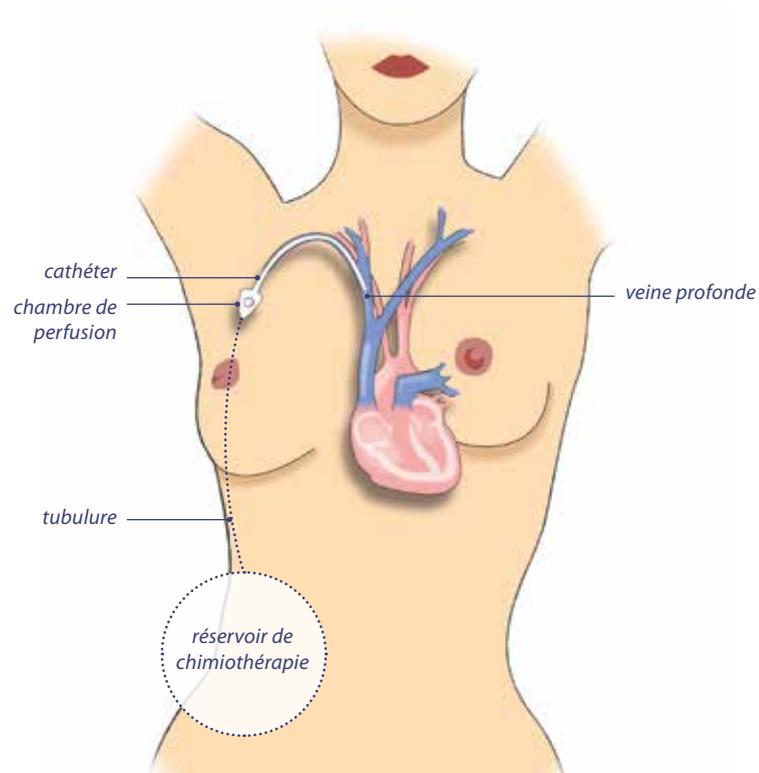
<https://www.apted.fr/>

Il existe également une association des patients atteints de néoplasies endocriniennes multiples, l'AFNEM.

<https://www.afnem.fr/>

## Q45 Qu'est-ce qu'une chambre implantable, une pompe portable de chimiothérapie ?

La perfusion de chimiothérapie et de la plupart des thérapies ciblées et des anticorps monoclonaux nécessite la pose d'un dispositif interne (la chambre implantable) relié à une grosse veine centrale par un cathéter, permettant de perfuser de façon prolongée ou d'administrer les traitements intraveineux en toute sécurité. Elle évite l'effet toxique du produit sur des veines de calibre inférieur, comme celles du bras. Elle est particulièrement indiquée lorsque les veines sont fragiles ou inutilisables.



La perfusion de chimiothérapie nécessite également un dispositif externe (poche de perfusion, pompe, pousse seringue, diffuseur) pour stocker et distribuer le produit via une tubulure jusqu'à la chambre implantable.

La chambre implantable (ou cathéter implantable ou port à cath ou PAC) se compose d'une chambre, sorte de petit réservoir surmonté d'un septum (membrane épaisse) et d'un cathéter, fin tuyau qui se fixe à la chambre. Le cathéter est posé sous anesthésie locale dans la plupart des cas. La pose de la chambre nécessite une incision de quelques centimètres sur la paroi thoracique entre la clavicule et le sein. Si besoin, elle peut se faire sous anesthésie générale. Le cathéter est glissé sous la peau, de la chambre jusqu'à son entrée dans la veine, au niveau du cou le plus souvent, ou en dessous de la clavicule. L'extrémité du cathéter est introduite dans la grosse veine s'abouchant au cœur, appelée veine cave supérieure. Lors des perfusions, l'infirmière utilise une aiguille spéciale (aiguille de Huber) qui traverse la peau pour se planter dans le septum du réservoir, ce qui est pratiquement indolore et beaucoup plus confortable que la perfusion dans le bras. L'application d'un pansement anesthésique (patch Emla®) permet d'éviter d'éventuelles douleurs locales.

Les avantages de la chambre implantable sont supérieurs à ses inconvénients : elle permet des perfusions continues, les injections sont moins douloureuses et le risque d'extravasation (fuite de produit sous la peau) est très réduit. En cas de perfusion continue, le cathéter est relié à une pompe portable, en général à usage unique et de faible volume, permettant de vivre presque normalement. Bains et douches sont possibles en dehors du traitement car la chambre est bien protégée par la peau.

## Q46 Faut-il changer d'alimentation après le traitement ?

Cette question peut se subdiviser en deux. Faut-il changer d'alimentation pour ne pas développer un autre cancer ? Et quelles sont les conséquences des traitements sur l'alimentation et, en particulier sur le transit ?

Nous savons que les facteurs alimentaires interviennent à l'origine de certains cancers digestifs, comme le cancer du colôn. Cependant, il faut un temps considérable pour qu'un tel cancer se développe et comme le patient est soumis régulièrement à une surveillance de son intestin opéré, le risque qu'un second cancer colorectal apparaisse est faible.

Par contre, informer pour modifier les habitudes alimentaires de la population et ainsi diminuer le risque de cancer colorectal est un devoir de santé publique.

Si l'intervention chirurgicale modifie peu la longueur de l'intestin, ses conséquences digestives sont quasi nulles. Le patient opéré peut avoir peut-être les mêmes soucis de transit qu'avant, en particulier si son côlon était paresseux.

A l'opposé, si le chirurgien a été contraint d'enlever une grande partie de l'intestin, le transit est accéléré et la capacité de concentration des matières fécales diminuée (les selles sont liquides). La situation est plus difficile encore en cas de cancer du bas rectum, avec un traitement local associant chirurgie et radiothérapie. Un régime afin d'éviter les diarrhées peut être nécessaire.

Enfin, si la chimiothérapie perturbe le transit (des cas de diarrhées graves sont possibles) pendant la période d'administration des médicaments, elle ne laisse cependant pas de séquelles digestives sur le long terme.

## Q47 Comment vivre au mieux pendant les traitements ?

Vivre au mieux pendant les traitements concerne à la fois le corps et l'esprit. Il faut parvenir à accepter cette situation et à la vivre le mieux possible même si, au départ, cette possibilité paraît improbable. Le patient a appris qu'il était vulnérable et il lui faut se reconstruire avec cette nouvelle donnée. L'équipe soignante est là pour le soutenir et répondre à toutes les questions qui lui paraissent nécessaires et dont les réponses lui paraissent indispensables.

En cas de fatigue, il ne faut pas demander à son corps ce qu'il ne peut pas faire. Le repos est davantage nécessaire, renoncer momentanément aux activités les plus fatigantes est sage, bref il ne faut pas aller systématiquement au-delà du raisonnable. Il faut parfois arrêter de travailler, si nécessaire. Tout est bon pour atténuer les effets secondaires.

C'est aussi le but des consultations d'annonce (mesure 41 du plan cancer) qui, à côté de l'exposé du diagnostic, des possibilités thérapeutiques et des traitements proposés en réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP), ont pour intérêt de présenter au patient les différents soins de support dont il peut avoir besoin au cours de ses traitements et de sa maladie ; en particulier les rôles respectifs de l'infirmière, des assistantes sociales, des diététiciennes, des psycho-oncologues, des kinésithérapeutes, des spécialistes de la douleur et des soins de support...

## Q48 Qu'en est-il des médecines parallèles ?

Beaucoup de patients, sur les conseils de proches ou par crainte des effets secondaires se tournent vers les médecines parallèles, en particulier les plantes et les régimes. Les livres et les pages internet sont innombrables.

Le point commun de la plupart de ces traitements dits alternatifs est qu'ils n'ont pas démontré de façon scientifique leur efficacité. Ils ne sont pas forcément inoffensifs non plus et les effets secondaires ne sont pas signalés avec la même rigueur que pour les médicaments. De plus, il existe parfois des antagonismes (interactions) avec les traitements prouvés contre le cancer comme les chimiothérapies.

Avant de consommer ces produits, pour éviter d'éventuelles interactions avec les traitements, il faut se renseigner auprès du médecin ou consulter des données fiables. L'ouvrage de référence, provenant du Memorial Sloan Kettering de New York existe en livre, est accessible sur internet (<https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs>). Il n'est cependant disponible qu'en anglais.

## Q49 Est-ce normal de se sentir déprimé et comment y faire face ?

Il est fréquent qu'un patient se sente déprimé quand il est confronté à une maladie grave comme le cancer. Le sentiment de vulnérabilité est particulièrement aigu dans 3 circonstances :

- au début de la maladie, lorsque le patient apprend la mauvaise nouvelle ;
- vers le milieu du traitement car la fatigue n'est parfois pas bien tolérée et peut donner l'impression que le traitement est sans fin. L'envie de tout arrêter peut survenir ;
- et paradoxalement, à la fin du traitement. Ceci s'explique par la rupture avec une situation au cours de laquelle le patient a fait beaucoup d'efforts et a été très soutenu. Il a surmonté les difficultés inhérentes à une chimiothérapie, qui est un traitement parfois difficile à supporter, a noué des liens de sympathie et de confiance avec l'équipe médicale qui l'a suivi et rassuré tout au long du traitement et il a reçu l'aide de parents et d'amis qui se sont beaucoup investis avec lui et pour lui. Une fois le traitement terminé, tout cela s'arrête. Il lui faut reprendre sa vie en main, reprendre le travail ou retrouver les occupations habituelles.

Si le patient rechute, il est de nouveau, et parfois plus intensément, confronté aux mêmes situations, avec en plus, une grande incertitude sur l'avenir.

### À qui parler de ses problèmes ?

La première condition est de reconnaître la situation dans laquelle on est. Si celle-ci correspond aux circonstances évoquées précédemment, il y a beaucoup de chances pour qu'elle soit passagère.

Dans le cas contraire, il est nécessaire de faire l'effort d'identifier ce qui manque et tracas et d'en parler avec une personne de confiance de l'entourage ou de l'équipe médicale. Médecins, infirmières, psychologues, psycho-oncologues, psychiatres, assistantes sociales, secrétaires médicales sont là pour aider sans oublier le médecin traitant qui connaît bien son patient.

Si la situation difficile se prolonge, malgré tout, il est possible d'ajouter à toutes ces aides des thérapies relaxantes et un traitement antidépresseur.

## Q50 Comment annoncer son cancer à ses proches ?

Le cancer fait peur et inquiète. Certaines personnes de l'entourage ont du mal à vivre cette inquiétude, d'autres, au contraire, sont capables d'aider et de soutenir leur proche atteint par la maladie.

Pour toutes ces personnes, le conseil est le même : il faut vivre dans la réalité. Ce qui suppose d'être bien informé. Savoir peut faire mal et s'il n'est pas obligatoire de tout savoir tout de suite, il est en revanche nécessaire d'avoir une réponse à la question qui préoccupe, rien n'est plus difficile que de rester dans l'angoisse par ignorance.

Si le patient doute de savoir expliquer lui-même ce qui lui arrive, qu'il n'hésite pas à se faire accompagner lors des consultations médicales pour chercher l'information. Il peut aussi demander de l'aide à un(e) psychologue qui l'aidera à trouver les bons mots et les bonnes explications en particulier pour expliquer sa maladie à ses enfants et à ses proches.

Cette question est souvent abordée en consultation d'annonce.

## Q51 Un patient doit-il tenir son employeur informé de sa maladie ?

Un patient doit déclarer un arrêt maladie à son employeur si cela s'avère nécessaire. Cet arrêt peut être prolongé, soit parce qu'il ne souhaite pas travailler pendant son traitement, soit parce que ce dernier est éprouvant. L'information peut être utile à l'employeur pour réorganiser le travail dans l'entreprise.

En revanche, rien n'oblige à préciser la nature de la maladie. Le secret médical est opposable à une demande de tout employeur. Cependant, il ne faut pas être naïf et se méfier des indices comme la nature de l'établissement où l'on est soigné ou la spécialité du médecin qui signe l'arrêt maladie.

Le secret médical est également opposable aux assurances privées comme à celles contractées pour un prêt (voir question 53).

## Q52 Les tumeurs neuroendocrines sont-elles prises en charge par la Sécurité Sociale ?

Les tumeurs neuroendocrines sont des cancers et font donc partie des maladies graves prises en charge à 100 %.

Elles sont considérées comme une affection de longue durée ou ALD.

Cette prise en charge à 100 % couvre les frais des consultations, des examens de diagnostic et de suivi, des hospitalisations, des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, médicaments associés), ainsi que les frais de soins infirmiers, de kinésithérapie, etc.

La demande de prise en charge à 100 % doit être effectuée sur un formulaire spécial dès que le diagnostic est posé par le médecin généraliste référent. Lui seul peut désormais le faire, le chirurgien ou le cancérologue n'y étant plus autorisés sauf en cas d'absence de médecin traitant. La prise en charge est rétroactive au jour du diagnostic. Cependant, cette prise en charge ne couvre pas les exigences particulières sollicitées par le patient lorsqu'elles ne sont habituellement pas remboursées (ex : la demande d'une chambre particulière). Les mutuelles apportent une couverture complémentaire qui dépend du contrat.

Si le patient souhaite être traité loin de son domicile parce qu'il pense être mieux soigné ou parce qu'il est mieux aidé par son entourage, l'assurance-maladie peut limiter les remboursements sur la base des déplacements qui auraient été effectués s'il était traité dans le centre le plus proche de son domicile.

Cependant, si un traitement ne peut être effectué à proximité du domicile du patient (par exemple parce qu'il n'est pas disponible dans le centre de proximité) ou s'il doit être réalisé dans certaines conditions particulières (protocoles de recherche expérimentaux), la prise en charge dans un centre plus éloigné du domicile est alors complète mais nécessite en général l'accord préalable de la caisse d'assurance-maladie.

Si le patient doit être hospitalisé en urgence dans un autre hôpital que celui où il est suivi, la prise en charge est dans ce cas systématiquement complète.

## Q53 Convention AERAS : comment bénéficier du droit à l'oubli suite à un cancer ?

Le droit à l'oubli permet désormais à des milliers de personnes ayant souffert d'un cancer d'accéder à un emprunt immobilier aux mêmes conditions que les autres citoyens.

La convention « AERAS » pour « s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé », a été conclue entre les pouvoirs publics, les banques, les assureurs, des associations de consommateurs et des associations représentant les personnes malades ou en situation de handicap. La première version de la convention AERAS est entrée en vigueur en 2007. Cette convention est régulièrement mise à jour.

Elle précise les modalités du droit à l'oubli et offre aux personnes ayant été atteintes d'un cancer de contracter un emprunt, notamment immobilier, sans avoir à déclarer leur « ancienne » maladie dans le questionnaire de santé. Elle livre une grille de références (GRA) listant les pathologies pour lesquelles l'assurance, passé certains délais, sera accordée aux personnes qui en ont souffert ou en souffrent, sans surprime, ni exclusion de garantie, ou dans des conditions se rapprochant des conditions standard, après certains délais adaptés à chacune de ces pathologies.

Deux avenants à la Convention AERAS, signés le 2 septembre 2015 et le 22 juillet 2019, renforcent le « droit à l'oubli » et élargissent l'accès à l'assurance emprunteur et l'accès au crédit des personnes présentant ou ayant présenté un risque aggravé de santé.

Plus récemment, la loi du 28 février 2022 « pour un accès plus juste, plus simple et plus transparent au marché de l'assurance emprunteur » a introduit la possibilité de résilier à tout moment une assurance emprunteur. Elle a également introduit deux nouvelles mesures : la suppression du questionnaire médical pour la souscription d'une assurance emprunteur sous certaines conditions (en vigueur depuis le 1er juin 2022) et l'introduction du droit à l'oubli pour les pathologies cancéreuses et l'hépatite virale C à partir de 5 ans à compter de la fin du protocole thérapeutique et en l'absence de rechute (en vigueur depuis le 2 mars 2022).

6

Lexique



## A

### **Adjuvant :**

dans le traitement du cancer, un adjuvant se dit d'un traitement secondaire, utilisé pour renforcer l'action de la thérapie principale. Par exemple, dans le cas du cancer du côlon, un traitement complémentaire par chimiothérapie sera effectué en plus du traitement chirurgical pour éliminer toute dissémination tumorale.

### **Angiogenèse :**

formation, développement des vaisseaux.

### **Analogues de la somatostatine :**

dérivés protéiques proches de la somatostatine, une hormone naturellement produite par l'organisme et qui sont utilisés dans le traitement des tumeurs neuroendocrines.

### **Anticorps :**

immunoglobulines apparaissant généralement après l'introduction d'antigènes dans l'organisme.

## B

### **Biomarqueurs :**

indicateur mesurable permettant de distinguer un état médical normal d'un état pathologique ou d'une réponse à un traitement thérapeutique. Il peut s'agir d'une caractéristique clinique ou biologique (ADN ou protéines).

### **Biopsie :**

prélèvement d'un fragment d'organe ou de tumeur dans le but de le soumettre à l'examen microscopique.

### **Bol alimentaire :**

masse que forment les aliments après avoir été ingurgités.

## C

### **Cellule maligne, cellule néoplasique, cellule tumorale :**

ces trois termes synonymes qualifient les cellules cancéreuses.

## D

### **Coloscopie :**

examen par un fibroscope à vision axiale destiné à examiner le côlon.

### **Colostomie :**

une colostomie est une intervention chirurgicale réalisée sur des personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine ou d'autres maladies des intestins, soit lorsqu'une partie du côlon est atteinte et lorsque l'ablation est nécessaire, soit lorsque le côlon doit rester en place après l'intervention. On pratique alors un abouchement de cette partie du côlon à la peau de l'abdomen. Une poche spéciale est attachée à la surface de la peau pour empêcher tout déchet solide de passer par l'ouverture. Les patients qui doivent subir une colostomie reçoivent des conseils quant à la stomie et la poche. Les opérations de colostomie peuvent également être temporaires.

### **Consultation d'annonce :**

consultation mise en place dans le cadre du plan cancer pour informer le patient de son diagnostic et des propositions thérapeutiques faites à l'issue de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) obligatoire depuis 2005. Cette consultation est un moment très important où le patient pourra poser toutes les questions qu'il souhaite et elle sera souvent suivie d'une consultation infirmière. Elle ne s'intéresse pas seulement à la maladie mais aussi à ses retentissements physiques, sociaux, familiaux et psychologiques ; elle permet de présenter au patient tous les intervenants susceptibles de l'aider (assistante sociale, kinésithérapeute, psychologue, spécialiste de la douleur etc...).

### **DOPA :**

la 3,4 dihydroxyphénylamine, substance dans la synthèse des catecholamines.

### **DOTATOC :**

ET scanner ou 68-Ga-DOTATOC.

## E

### **Essai clinique :**

recherches qui testent l'efficacité de nouvelles méthodes d'imagerie, de prévention, de diagnostic ou de traitements de maladies humaines.

### **Exérèse :**

ablation chirurgicale d'un organe inutile ou nuisible à l'organisme ou d'un corps étranger.

## G

### **Ganglions lymphatiques :**

amas cellulaire de lymphocytes faisant partie du système immunitaire. Petits organes répartis, par petits groupes, dans l'ensemble de l'organisme. Les ganglions lymphatiques comprennent des cellules spéciales qui combattent les infections et les autres maladies. Les ganglions lymphatiques sont localisés sous les aisselles, dans l'aîne, dans le cou, dans la poitrine et dans l'abdomen.

## I

### **Immunothérapie :**

traitement consistant à renforcer les défenses immunitaires d'un patient soit en stimulant les cellules compétentes capables de détruire les cellules tumorales, soit en combattant la tolérance immunitaire liée au cancer en inhibant les récepteurs qui bloquent l'action de ces cellules immunitaires (cellules T).

### **INCa:**

Institut National du Cancer.

### **IRM :**

Image par Résonance Magnétique.

## L

### **Laparotomie :**

incision de la paroi abdominale permettant au chirurgien d'avoir accès à la cavité abdominale.

## M

### **Lymphhe :**

liquide incolore qui remplit les vaisseaux lymphatiques. Elle contient surtout des protéines.

### **Marqueurs tumoraux :**

substances chimiques produites par les cellules dont la présence peut être en lien avec l'existence d'un cancer. Marqueur dérivé de la sérotonine : 5HIAA, Acide 5 Hydroxy indolacétique

### **Mésorectum :**

tissus situés dans la proximité immédiate du rectum : vessie, prostate, vagin, utérus.

### **Métastases :**

foyers tumoraux secondaires d'une affection disséminés par voie lymphatique ou sanguine à partir d'un foyer tumoral primitif.

### **Monoclonal :**

qui appartient à une même lignée de cellule ; un anticorps est dit monoclonal lorsqu'il a été produit de façon industrielle, par une seule lignée de cellules (le clone).

### **MSI :**

Micro Satellite Instability.

### **Mutation :**

altération d'un gène.

## N

### **NEM :**

Neoplasie Endocrinienne Multiple.

## O

### **Oncogènes :**

gènes favorisant la survenue des cancers.

## P

### **Oncologue :**

médecin généralement responsable des soins aux patients cancéreux. Les oncologues sont experts dans l'étude et le traitement de tumeurs. Ils sont spécialisés dans la chimiothérapie et se chargent de la prescription et du suivi du traitement.

### **Pharmacocinétique :**

étude du devenir du produit à l'étude dans l'organisme.

### **Pharmacodynamie :**

description des effets qu'un principe actif produit sur l'organisme : c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active.

### **Pharmacogénétique :**

étude de l'influence des caractéristiques génétiques d'un individu sur sa manière de réagir à un médicament.

### **Phase I-II :**

Les études de phase I ont pour but de déterminer la dose thérapeutique en définissant la dose maximale tolérable ; les études de phase II ont pour but d'évaluer l'efficacité potentielle d'un médicament pour une pathologie particulière.

## R

### **Radiothérapie :**

traitement du cancer par irradiation. La radiothérapie peut être externe (traitement avec appareil de radiothérapie) ou interne, comme la curiethérapie.

### **Récidive :**

nouvelle offensive du cancer, à l'endroit d'origine de la tumeur primaire ou à un autre endroit, après avoir constaté sa disparition.

**Rémission :**

disparition des signes et des symptômes du cancer. On parle dans ce cas d'un « cancer en rémission ». Une rémission peut être temporaire ou permanente.

**Réseau ENDOCAN RENATEN :**

Réseau National de Référence pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines.

**Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :**

prévue dans le plan cancer 2003 et obligatoire depuis 2005, cette réunion doit réunir tous les spécialistes nécessaires à la prise de la meilleure décision pour le patient. En cancérologie digestive elle réunit au moins un chirurgien digestif spécialisé, un oncologue médical ou un gastroentérologue spécialisé en oncologie digestive, un radiologue spécialisé en imagerie des cancers digestifs et en radiologie interventionnelle, un anatomopathologiste et tout autre spécialiste qui pourrait être utile tel qu'un spécialiste d'oncogériatrie ou d'oncogénétique. Ses conclusions sont rendues au cours d'une consultation d'annonce.

**Signature génomique :**

test visant à mieux identifier les patients susceptibles de répondre positivement à un traitement donné.

**TEP :**

scintigraphie par émission de positons, on parle aussi de TEP scanner.

**Thérapies ciblées :**

nouvelle famille de produits dirigés contre une cible moléculaire, qui visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa mort, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale.

**Tumeur :**

excroissance anormale de tissu, due à une prolifération trop fréquente de cellules. Les tumeurs n'exercent aucune fonction vitale. Elles peuvent être bénignes (non cancéreuses) ou malignes (cancéreuses).

**Tumorectomie :**

intervention chirurgicale visant à enlever une tumeur en passant au large de ses limites. La tumorectomie est une opération fréquente utilisée dans le traitement du cancer du sein.

# Forts de vos dons nous avançons contre les cancers digestifs

## FISCALITÉ DES DONNS, LE SAVIEZ-VOUS ?

En tant que Fondation Reconnue d'Utilité Publique, la Fondation A.R.CA.D vous permet de bénéficier de réductions fiscales :

- 75 % de votre don pour l'impôt sur la fortune immobilière (IFI) dans la limite de 50 000 € de don par an.  
> un don de 2 000 € coûte 500 € après déduction.
- 66 % de votre don pour l'impôt sur le revenu (IR).  
> un don de 1 000 € coûte 340 € après déduction.
- 60 % du don dans la limite de 0,5 % du chiffre d'affaires annuel pour l'impôt sur les sociétés (IS).  
> un don de 15 000 € coûte 6 000 € après déduction.

[www.fondationarcad.org](http://www.fondationarcad.org)



## Je soutiens dès aujourd'hui la Fondation A.R.CA.D :

- je fais **un don en ligne** sur le site internet de la Fondation : **www.fondationarcad.org** (CB, virement, paypal ...).
- je fais **un chèque** à l'ordre de la Fondation A.R.CA.D et l'envoie par courrier à l'adresse suivante :  
Fondation A.R.CA.D, 45, rue Croulebarbe 75013 Paris  
accompagné du bon de soutien ci-dessous.



## Bon de soutien

Montant du don :

20 €  50 €  100 €  200 €  Autre montant : ..... €

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

.....

Téléphone : .....

Mail : .....@.....

Je souhaite recevoir un reçu fiscal :  oui  non





## **Fondation A.R.C.A.D**

45, rue Croulebarbe, 75013 Paris

### **Contactez-nous**

Tél : 01 47 31 69 19  
contact@fondationarcad.org

**[www.fondationarcad.org](http://www.fondationarcad.org)**

Edité par la Fondation A.R.C.A.D

Conception/Réalisation : Fondation A.R.C.A.D

Tous droits réservés

Impression : HandiPRINT/Lecaux Imprimeries - Paris

Entreprise adaptée qui emploie 150 personnes en situation de handicap.

Dépôt légal : décembre 2024

Que vous soyez patient, aidant ou professionnel de santé, ce guide vous fournit des informations utiles à la bonne compréhension des tumeurs neuroendocrines, de l'étape du diagnostic aux traitements, en passant par des conseils pratiques pour faciliter la vie des patients tout au long de leur parcours de soin.

*La Fondation A.R.C.A.D, Aide et Recherche en Cancérologie Digestive, est une fondation de recherche reconnue d'utilité publique en France dédiée exclusivement à la lutte contre les cancers digestifs.*

45 rue Croulebarbe 75013 Paris

Tél : 01 47 31 69 19 | [contact@fondationarcad.org](mailto:contact@fondationarcad.org)

[www.fondationarcad.org](http://www.fondationarcad.org)