Thésaurus National de Cancérologie Digestive©

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous l'égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE), du Réseau National de prise en charge des Tumeurs Endocrines (RENATEN-ENDOCAN), du Réseau National d'Expertise pour le Diagnostic Anatomopathologique des Néoplasies Neuroendocrines (ENDOCAN-path/TENpath), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association Française de Chirurgie Endocrinienne (AFCE), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation (ACHBT), de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), de la Société Française de Pathologie (SFP), du Réseau National de Référence des Tumeurs Rares du Péritoine (RENAPE), de Société Nationale Française de Colo-Proctologie (SNFCP) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre 11
Néoplasies Neuroendocrines Digestives

Date de cette version :
07/09/2026
Date de dernière mise à jour à vérifier sur
www.tncd.org ou www.snfge.org

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

Principaux changements de la mise à jour du 07/09/2026

11.2. Particularité clinique : les syndromes fonctionnels (ou sécrétoires)
- Le dosage du 5HIAA doit être réalisé au diagnostic de toute TNE d'origine intestinale ou thoracique
- Ajout de la description de l'hypercalcémie et du syndrome de Cushing paranéoplasiques

11.3.1.2. Imagerie nucléaire
- Précisions des non-indications de la TEP-FDOPA
- La TEP-FDG peut être réalisée pour explorer hétérogénéité tumorale spatiale ou temporelle

11.3.2. Analyse anatomopathologique
- Implémentation classification 2026 de l'OMS
- Implémentation classification UICC 2025
- Définition du statut R1
- Définition du statut MGMT
- Indications de la recherche d'un statut MMRd

11.3.3. Explorations biologiques
- Dosage systématique du 5HIAA pour toute TNE intestinale
- Précisions sur l'intérêt du dosage de la NSE

11.3.5. Recherche d'une prédisposition génétique
- Implémentation nouvelles recommandations de TENGEN/ANPGM
- **ALGORITHME** 11.8.1.
- **ESSAI CLINIQUE** ProNEM1

11.4.1.2. Syndrome carcinoïde
- **ESSAI CLINIQUE** CAREFNDR

11.4.1.4. Insulinome
- La destruction par RF endoscopique des insulinomes est désormais une référence
- **ESSAI CLINIQUE** UP-LIFT

11.4.2.2. Traitement des TNE gastriques non métastatiques
- Ajout des TNE gastriques de type 4 et 5
- Proposition de traitement des TNE de type 5
- Mise à jour de l'**ALGORITHME** 11.8.2.
- Analogues SST en option pour TNE gastriques type 1 > 20 mm non résécables

11.4.2.4. Traitement des TNE pancréatiques non métastatiques
- Voie d'abord chirurgicale des TNEP non métastatiques
- Ajout des résultats de l'étude ASPEN justifiant la surveillance des petites TNEP
- Non-indication de la RFA
- Pas de place de la TEP-DOTATOC pour le suivi des petites TNEP
- **OPTION** : traitement néoadjuvant si non résécable d'emblée
- Apport de la TEP-FDG dans l'indication chirugicale
- **ESSAI CLINIQUE** ADJUPANET

11.4.2.4.3. Particularités liées à la maladie de VHL
- Ajout d'un paragraphe spécifique
- Indications chirurgicales
- Indications du belzutifan

11.4.2.5. Traitement des TNE de l'intestin grêle
- **OPTION** de l'ovariectomie bilatérale prophylactique lors de la chirurgie d'une TNE grêlique

11.4.2.6. Traitement des TNE de l'appendice
- Possibilité de reprise chirurgicale localisée si R1 isolée comme seul facteur pronostique péjoratif
- Mise à jour de l'**ALGORITHME** 11.8.4.

11.4.2.7. Traitement des TNE coliques non métastatiques
- Possibilité de résection endoscopique si TNE colique <1 cm sans facteur pronostique péjoratif

11.4.3.2. Métastases hépatiques non ou peu progressives, macroscopiquement résécables
- Proposition de seuils définissant une progression lente et rapide

11.4.3.3.1.2. Traitement de 1ère ligne des TNE duodénopancréatiques métastatiques non-résécables

Séparation 1ère ligne des lignes ultérieures (**REFERENCES ET OPTIONS**)

- **REFERENCES** (en cas de facteur de mauvais pronostic)
  - Place des analogues de la SST en première ligne
  - Ajout du statut MGMT (recommandation grade B), (cf études MGMT-NET et ECOG/ACRIN
  - Streptozotocine : ajout des résultats de l'étude SEQTOR
  - Témozolomide : ajout des résultats de l'étude ECOG-ACRIN-E2211
  - Ajout de la chimiothérapie par oxaliplatine en référence chez les patients MGMTp

- **OPTIONS**
  - La surveillance n'est plus une référence mais une option
  - Ajout arguments pour CEIAH-streptozotocine vs. EIAH
  - Évérolimus en L1 : ajout des critères favorables issus de l'étude SEQTOR
  - RIV en L1 : ajout de l'étude NETTER-2
  - Maintenance par analogues : ajout des résultats de l'étude REMINET
- Mise à jour de l'**ALGORITHME** 11.8.7.

11.4.3.3.1.2. Traitement 2ème ligne (et ultérieures) des TNE duodéno-pancréatiques métastatiques non-résécables

- **REFERENCES**
  - Ajout des analogues double dose et résultats de l'étude CLARINET FORTE
  - Ajout de la RIV et résultats des études OCLURANDOM et COMPETE
  - Ajout du cabozantinib et résultats de l'étude CABINET
- **OPTIONS**
  - Ajout de la combinaison évérolimus-analogues
  - Apports de précisions sur la radioembolisation
  - Ajout du belzutifan
  - Ajout immunothérapie pour MMRd chez TNEP G3 secondaires post-ALK
- **ESSAIS CLINIQUES :** STELLAR-311 et BRAVESST2

11.4.3.3.2.2. Exérèse de la TNE intestinale primitive en cas de métastases non résécables

- **OPTION** de l'ovariectomie bilatérale prophylactique lors de la chirurgie d'une TNE grêlique.

11.4.3.3.2.2. Traitement de 1ère ligne des TNE intestinales métastatiques non-résécables

- Séparation première ligne (référence et options) des lignes ultérieures (références et options)
- Place des analogues de la SST en première ligne
- Ajout de la RIV en référence
- **OPTIONS** : Ajout argumentaire pour EIAH vs. CEIAH
- Mise à jour de l'**ALGORITHME** 11.8.7.

11.4.3.3.2.3. Traitement 2ème ligne (et ultérieures) des TNE intestinales métas non-résécables

- **REFERENCES** (en cas de facteur de mauvais pronostic)
  - Ajout des analogues double dose et résultats de l'étude CLARINET FORTE
  - RIV : ajout résultats de l'étude COMPETE
  - Ajout cabozantinib et résultats de l'étude CABINET
- **OPTIONS**
  - Ajout de la combinaison évérolimus-analogues
  - Apports de précisions sur la radioembolisation
  - Apports de précisions sur les chimiothérapies
- **ESSAIS CLINIQUES** : STELLAR-311, RIALTO, RELUTH, BRAVESST2 et LUTIBI

11.5.1. Généralités concernant les CNE digestifs

- Ajout de l'IHC anti-DLL3 comme futur marqueur d'intérêt
- Ajout du score GI-NEC comme facteur pronostic

11.5.3. Traitement des CNE digestifs métastatiques

- **ESSAIS CLINIQUES** : TARLANEC, DAREON-NEC1

11.6.2.2. Surveillance des TNE digestives métastatiques

- Pas de rôle systématique de l'imagerie nucléaire

COORDONNATEUR : L. de MESTIER (Clichy)

GROUPE DE TRAVAIL : G. CADIOT (Reims), J. CROS (Clichy), S. DEGUELTE (Reims), S. GAUJOUX (Paris), L. GÉRARD (Lyon), J. HADOUX (Villejuif), M. HAISSAGUERRE (Bordeaux), V. HAUTEFEUILLE (Amiens), A. IMPERIALE (Strasbourg), S. LABOUREAU (Angers), C. LEPAGE (Dijon), L. de MESTIER (Clichy), P. ROMANET (Marseille), M. RONOT (Clichy), T. WALTER (Lyon).

RELECTURE : C. ANSQUER (Nantes), H. BRIXI (Reims), R. CORIAT (Paris), A. COUVELARD (Paris), O. DE RYCKE (Dijon), E. DESHAYES (Montpellier), C. DO CAO (Lille), A. DURAND (Lyon), M. FARON (Villejuif), O. HENTIC (Clichy), C. HOEFFEL (Reims), Romain L'HUILLIER (Lyon), T. LECOMTE (Tours), S. OZIEL-TAIEB (Marseille), A. SAUVANET (Clichy).

Comment citer ce chapitre du TNCD :
de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, Do Cao C, Frampas E, Gaujoux S, Gincul R, Goudet P, Lombard-Bohas C, Poncet G, Smith D, Ruszniewski P, Lecomte T, Bouché O, Walter T, Cadiot G, Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD). Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Dig Liver Dis 2020; 52:473-492.

Mise à jour 2026
de Mestier L, Lepage C, Hadoux J, Cros J, Deguelte S, Gaujoux S, Gérard L, Haissaguerre M, Hautefeuille V, Imperiale A, Laboureau S, Romanet P, Ronot M, Cadiot G, Walter T. « Néoplasies Neuroendocrines Digestives ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Septembre 2026, [http://www.tncd.org].

Les associations de patients ont un rôle essentiel dans la diffusion de l'information et l'aide à la prise en charge de ces tumeurs rares.

- **APTED** : Association Française des Patients porteurs de Tumeurs Endocrines Diverses, https://www.apted.fr/
- **VHL France** : https://vhlfrance.org/
- **INCA** : International Neuroendocrine Cancer Alliance, https://incalliance.org/

11.1. Considérations générales et épidémiologie

- Les Néoplasies Neuroendocrines (NNE) primitives peuvent se développer aux dépens de n'importe quel organe du système digestif. Les données épidémiologiques les plus récentes (1975-2021), issues du programme épidémiologique américain SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) montrent que les NNE digestives les plus fréquentes sont celles développées aux dépens de l'intestin grêle (taux d'incidence normalisé selon l'âge d'environ 1,41/100 000/an), du pancréas (1.31/100 000/an), du rectum et de l'appendice (environ 1,20/100 000/an, chacune) (Dasari *et al.* 2025). Les autres localisations telles que l'œsophage, le foie ou les voies biliaires, sont exceptionnelles. L'incidence des NNE digestives a connu une augmentation constante lors des deux dernières décennies (x3,7), possiblement en rapport avec de meilleures méthodes diagnostiques, les nouvelles classifications de l'OMS et une meilleure connaissance de ces tumeurs (White *et al.* 2022; Dasari *et al.* 2025).
- Les NNE digestives présentent une hétérogénéité marquée, notamment concernant la présence ou non de symptômes (qu'ils soient liés à une sécrétion hormonale ou non), le stade au diagnostic, l'existence ou non d'une prédisposition héréditaire, le statut fonctionnel et l'expression des récepteurs de la somatostatine (SST). Leur pronostic est très variable et est influencé principalement par la différenciation histologique (par définition, les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont bien différenciées et les carcinomes neuroendocrines (CNE) sont peu différenciés), mais également par l'index de prolifération Ki-67, le stade tumoral et l'organe d'origine. Il n'existe néanmoins pas de classification pronostique au stade métastatique, hormis la distribution de l'extension métastatique (Brierley *et al.* 2026).
- La plupart des patients ayant une TNE ont une survie prolongée (> 5-20 ans), avec un pronostic en amélioration sur les dernières décennies, en partie grâce aux avancées thérapeutiques (Dasari *et al.* 2025). Cela doit être pris en compte dans leur prise en charge. Alors que le suivi repose sur la réalisation répétée d'imageries, l'irradiation répétée liée à la scanographie doit être évitée, en particulier chez les patients ayant une TNE non ou faiblement progressive et/ou liée à une prédisposition héréditaire. Des techniques d'imagerie non irradiantes et en particulier l'IRM doivent être privilégiées, en alternance avec la scanographie.
- Les principaux objectifs thérapeutiques doivent être établis au cas par cas et partagés avec le patient à chaque étape de la prise en charge : guérison, augmentation de la durée de vie, contrôle local, contrôle symptomatique, amélioration ou maintien de la qualité de vie, etc.
- La rareté et l'hétérogénéité des NNE rend leur prise en charge difficile et explique le faible nombre d'études randomisées et le faible niveau de preuve associé. Les dossiers de tous les patients doivent impérativement être discutés lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) spécialisées, en France dans le cadre du réseau RENATEN-ENDOCAN (https://www.reseau-gte.org/renaten/). Promouvoir les inclusions des patients dans les essais thérapeutiques doit être une priorité, même dans les situations où il existe des recommandations thérapeutiques. Une liste des études en cours, régulièrement mise à jour, est disponible sur le site du Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE) (https://www.reseau-gte.org/protocoles-du-gte).

11.2. Particularité clinique : les syndromes fonctionnels (ou sécrétoires)

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

- Les TNE peuvent être fonctionnelles ou non fonctionnelles selon qu'elles occasionnent ou non des symptômes secondaires à une hyper-sécrétion d'hormones et/ou neuropeptides. Environ 20 à 30 % des patients ayant une TNE présentent un syndrome fonctionnel (ou sécrétoire).
- Le diagnostic de syndrome fonctionnel est important car il peut être responsable de complications et d'une augmentation du risque de mortalité, indépendamment de l'évolution morphologique de la TNE. Un traitement spécifique est généralement nécessaire, abordé dans le paragraphe 11.4.1.
- Le syndrome sécrétoire peut orienter vers la localisation d'une TNE, en cas de localisation inconnue.
- Les principaux syndromes fonctionnels et leurs symptômes sont résumés dans le tableau 1. Les explorations biochimiques sont abordées dans le paragraphe 11.3.3.
- ***Syndrome carcinoïde***

- Il résulte principalement de la libération de sérotonine (mais aussi prostaglandines, histamine, kallikréine, tachykinines, bradykinines…) dans la circulation sanguine systémique, par la TNE.
- Il s'observe principalement en cas de TNE métastatique de l'intestin grêle ; il est possible également en cas de TNE bronchique, thymique, colique, appendiculaire, ovarienne ou gastrique (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022).
- Les symptômes principaux sont les flushs cutanés et la diarrhée, presque toujours associés à une franche augmentation de la concentration d'acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) (voir 11.3.3). Les autres causes de diarrhée à éliminer dans cette population de patients sont une ischémie mésentérique chronique, une stéatorrhée liée aux analogues de la somatostatine, et en cas d'antécédents de chirurgie intestinale, un transit accéléré par la résection de la valvule de Bauhin, une malabsorption des sels biliaires ou une pullulation microbienne intestinale.
- La principale complication aiguë est la crise carcinoïde (cf. 11.3.1.2).
- Les principales complications à long terme sont la dénutrition, les carences en vitamines (A, B3, B12, D, E, PP et K), la fibrose mésentérique et ses complications propres et la cardiopathie carcinoïde (cf. 11.3.4).

- ***Syndromes fonctionnels liés aux hormones duodéno-pancréatiques*** (Hofland *et al.* 2023)
  - ***L'hypoglycémie liée à un insulinome*** résulte de l'hypersécrétion d'insuline ou de proinsuline***.*** L'insulinome est la TNEP fonctionnelle la plus fréquente, consistant le plus souvent en de petites tumeurs de très faible risque évolutif (<5% de formes métastatiques). La principale complication est l'hypoglycémie et ses conséquences, qui doivent être prévenues dès le diagnostic évoqué (Baudin *et al.* 2013). Le diagnostic est biologique : hypoglycémie concomitante à une insulinémie inadaptée (normale ou augmentée) avec augmentation du peptide C. Si besoin, il peut être confirmé par une épreuve de jeûne qui doit être effectuée en hospitalisation.
  - ***Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE)*** résulte de l'hypersécrétion d'acide gastrique secondaire à une hypersécrétion tumorale de gastrine. Il est dû à un gastrinome, TNE généralement duodénale voire pancréatique, ou plus rarement de présentation ganglionnaire sans primitif identifié. Les gastrinomes sont à haut risque de malignité (60-80%). L'hypersécrétion acide gastrique peut occasionner une diarrhée et des complications hydroélectrolytiques (déshydratation, hypokaliémie) et peptiques (œsophagite sévère, ulcères duodénaux pouvant se compliquer de perforation digestive ou d'hémorragie), potentiellement graves voire mortelles, à prévenir par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pris de façon permanente et à doses suffisantes dès le diagnostic évoqué (Chatzipanagiotou *et al.* 2023).
  - ***Le syndrome sécrétoire lié aux glucagonomes*** résulte de l'hypersécrétion de glucagon par des TNE pancréatiques, à haut risque de malignité, et peut entrainer un hypercatabolisme et des troubles métaboliques parfois sévères (diabète, dermatose de type érythème nécrolytique migrateur, dénutrition, anémie, thromboses veineuses) (Perrier *et al.* 2023).
  - ***Le syndrome sécrétoire lié aux VIPomes*** est rare et résulte de l'hypersécrétion de peptide vasointestinal (VIP) par des TNE le plus souvent pancréatiques et à haut risque de malignité. Il se manifeste par une diarrhée sécrétoire profuse responsable de déshydratation et de troubles hydroélectrolytiques sévères et menaçants (acidose métabolique, hypokaliémie) (Brugel *et al.* 2021; Bartsch *et al.* 2026).
  - Le terme de ***somatostatinome*** désigne généralement une TNE duodénale ou péri-ampullaire surexprimant la somatostatine et associée à un risque relativement élevé de métastases ganglionnaires (cf. 11.4.2.3). Une hypersécrétion de somatostatine est très rare mais possible, pouvant alors causer des symptômes cliniques spécifiques (diarrhée avec stéatorrhée, hyperglycémie, lithiase vésiculaire).
  - Des syndromes paranéoplasiques rares peuvent être associés aux TNE ou aux CNE, comme la sécrétion de PTHrp responsable d'une ***hypercalcémie*** parfois maligne, d'ACTH responsable d'un ***syndrome de Cushing*** (Hofland *et al.* 2023), ou de GHRH conduisant à une synthèse hépatique accrue d'hormone de croissance.
- Un syndrome fonctionnel métachrone ou un changement du profil sécrétoire est rare mais peut survenir lors du suivi des TNE pancréatiques principalement (de Mestier *et al.* 2015a) et est associé à un plus mauvais pronostic.

REFERENCES

- La recherche d'un syndrome fonctionnel à l'interrogatoire et lors de l'examen clinique doit être systématique, et son traitement spécifique prioritaire, en raison du risque de complications parfois mortelles ***(recommandation de grade B).***
- Le dosage des hormones et peptides endocrines doit être guidé par la clinique. Il est donc recommandé de ne pas réaliser ces dosages de manière systématique en dehors de tout syndrome fonctionnel spécifiquement suspecté (diagnostic) ou connu (suivi), à l'exception du dosage urinaire du 5HIAA qui doit être réalisé au diagnostic devant toute TNE d'origine intestinale ou thoracique en raison de sa valeur pronostique.

Tableau 1
Principaux syndromes fonctionnels associés aux Tumeurs Neuroendocrines Digestives

Syndrome	Principaux symptômes	Marqueurs spécifiques
Syndrome carcinoïde (principalement TNE intestinale ou thoracique)	• Flushs vasomoteurs spontanés ou favorisés (alcool, aliments, stress, traitements), larmoiement, télangiectasies, hypersialorrhée • Diarrhée (sécrétoire et motrice), douleurs abdominales • Cardiopathie carcinoïde (notamment valvulopathies droites) • Bronchospasme, malaises • Dénutrition, pellagre	• 5-HIAA urinaire > 50 µmol/24h ou • 5 HIAA plasmatique élevé selon normes locales
Hypoglycémie organique (Insulinome)	• Symptômes adrénergiques (faim impérieuse, sueurs, pâleur, asthénie, tremblements, palpitations, nausées) • Symptômes neuroglucopéniques (céphalées, confusion/coma, flou visuel, irritabilité, asthénie, amnésie, convulsions, paresthésies) • Aggravation lors du jeune et amélioration avec l'alimentation, prise de poids	• Glycémie < 0,45 g/L • Insuline ≥ 3 mU/L • Proinsuline ≥ 5 pmol/L • Peptide C élevé • Test : Épreuve de jeûne
Syndrome de Zollinger-Ellison (Gastrinome)	• Symptômes peptiques (ulcères multiples gastriques et duodénaux, œsophagite, hémorragie digestive, perforation digestive) • Symptômes volumogéniques (diarrhée sécrétoire, vomissement) • Gros plis gastriques	• Gastrinémie à jeun > 3N ou > 10 N sous IPP (dont l'arrêt est contre-indiqué) • pH gastrique ≤ 2 • Test à la sécrétine (si disponible) : augmentation de la gastrine ≥ 120 pg/mL
Glucagonome	• Diabète déséquilibré, perte de poids • Érythème nécrolytique migrateur, glossite, stomatite, perlèche • Diarrhée, phlébites, anémie, troubles visuels, troubles psychiatriques	• Hyperglycémie • Glucagon plasmatique > 2 N
Syndrome de Verner-Morrison (VIPome)	• Diarrhée sécrétoire profuse, déshydratation, douleurs abdominales, perte de poids • Flushs	• Hypokaliémie, acidose métabolique, hypercalcémie • VIP > 2 N
Hypercalcémie paranéoplasique	• Troubles cognitifs, confusion • Troubles digestifs (constipation, nausées) • Syndrome polyuro-polydipsique déshydratation	• Hypercalcémie et PTH basse • PTHrp élevée

Syndrome de Cushing paranéoplasique	• Asthénie, amyotrophie (cachexie) • Hématomes, vergetures pourpres • Obésité facio-tronculaire • HTA, œdèmes des membres inférieurs • Diabète d'aggravation récente • Infection, thrombose veineuse	• Hypokaliémie sévère, hyperglycémie • Élévation du cortisol libre urinaire des 24 heures • Perte du rythme nycthéméral de sécrétion cortisol/ACTH • Test de freination : ACTH non freinée

11.3. Explorations pré-thérapeutiques

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

11.3.1. Explorations morphologiques

11.3.1.1. Imagerie conventionnelle en coupe

REFERENCES

- ***Scanographie (TDM) abdominopelvienne avec injection de produit de contraste,*** avec des acquisitions au temps artériel tardif (30 secondes) puis au temps veineux portal (70-90 secondes), car certaines TNE fortement vascularisées ne sont visibles qu'à l'une ou l'autre de ces deux phases (Ronot *et al.* 2017; Sundin *et al.* 2017).
- ***TDM thoracique*** en cas de tumeur métastatique ou à risque de métastases à distance, si la tumeur primitive n'est pas connue, en cas de CNE, ou en cas de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1).
- ***IRM abdominale avec injection de chélates de gadolinium et séquences de diffusion***, qui est plus sensible que la scanographie pour la détection des métastases hépatiques (Dromain et al. 2005; d'Assignies et al. 2013). Une IRM hépatique est recommandée en association à la TDM afin de faire une recherche exhaustive de métastases. L'utilisation des agents de contraste hépato-spécifiques est associée à une meilleure sensibilité de détection, surtout des petites métastases hépatiques, et doit donc être favorisée. (Hayoz *et al.* 2020). Si les métastases hépatiques ne peuvent être visualisées qu'en IRM, alors celle-ci peut être utilisée comme principale modalité de suivi (Sundin et al. 2017).
- ***Une IRM pelvienne*** est recommandée pour le bilan d'extension de toute TNE rectale présentant des facteurs pronostiques péjoratifs (voir 11.3.2.8) (Rinke *et al.* 2023).
- ***Une IRM (ou une scanographie) cérébrale*** est recommandée en présence de symptômes évocateurs de métastases cérébrales, qui sont néanmoins rares dans les NNE, même en cas de CNE (4% des patients (Sorbye et al. 2013)). La réalisation systématique d'une IRM cérébrale dans le bilan initial des CNE métastatiques n'est pas consensuelle (Garcia-Carbonero et al. 2016).
- ***Une IRM rachidienne*** est indiquée chez les patients ayant des métastases osseuses suspectées ou connues, afin d'évaluer le risque de complications locales (épidurite, fractures) et de pouvoir envisager d'éventuels traitements loco-régionaux (cf. 11.4.3.3.3.1).

11.3.1.2. Imagerie nucléaire

REFERENCES

- ***TEP/TDM aux analogues de la somatostatine (SST)***
  - Une imagerie des récepteurs de la SST par TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTA-peptide est recommandée lors du bilan initial chez tous les patients ayant une TNE métastatique ou un risque de métastases régionales ou à distance ***(niveau de recommandation : grade C***) (Gabriel *et al.* 2007; Sundin *et al.* 2017).
  - Il n'existe pas d'argument fort pour recommander un traceur plutôt qu'un autre (DOTATOC, DOTANOC ou DOTATATE), mais seul le ^{68}Ga-DOTATOC est actuellement disponible en France pour une utilisation clinique de routine.
  - Elle est réalisée à la recherche de métastases à distance et pour évaluer l'expression tumorale des récepteurs à la SST afin de pouvoir poser l'indication thérapeutique de

radiothérapie interne vectorisée (RIV) utilisant les analogues de la SST (par exemple, ^{177}Lu-DOTATATE) ***(niveau de recommandation : grade C)*** (Sundin *et al.* 2017).
    - Une fixation intense en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC est associée à un meilleur pronostic ***(niveau de recommandation : grade C)*** (Lee & Kim 2019). Les principaux faux positifs incluent les rates accessoires, les granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose), les cystadénomes séreux et les méningiomes.
    - L'imagerie des récepteurs à la SST n'est pas indiquée en routine dans les CNE.
    - L'Octréoscan n'a plus sa place étant données ses performances diagnostiques, pronostiques et théranostiques significativement inférieures à celles de la TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC (sensibilité 52 % vs. 97 %) (Gabriel *et al.* 2007; Sundin *et al.* 2017).
- ***TEP à la ^{18}F-Fluorodihydroxyphenylalanine (^{18}FDOPA)***
    - Une fixation intense en TEP/TDM à la ^{18}FDOPA est spécifique des NNE ayant un fort métabolisme des acides aminés (activité dopa décarboxylase), en particulier les TNE de l'intestin grêle. Sa sensibilité diagnostique est supérieure à celle de l'imagerie morphologique et de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan), notamment pour la détection des TNE du grêle occultes (Montravers *et al.* 2006; Imperiale *et al.* 2014) ***(niveau de recommandation : grade C).***
    - Chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle, la TEP/TDM à la ^{18}FDOPA permet de diagnostiquer un plus grand nombre de lésions que la TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC (95 % vs. 82 %), bien que ces deux techniques identifient le même nombre d'organes atteints (Ansquer *et al.* 2021; Ouvrard *et al.* 2021, 2022; Piccardo *et al.* 2021). La TEP/TDM à la ^{18}FDOPA peut donc être préférée si l'objectif de l'examen est de réaliser un bilan lésionnel le plus exhaustif possible, notamment dans le cadre du bilan d'imagerie initial et post-opératoire des TNE de l'intestin grêle, ou avant chirurgie lourde ***(niveau de recommandation : grade C).***
    - La TEP/TDM à la ^{18}FDOPA n'est pas indiquée en première intention dans les TNE digestives autres que celles provenant de l'intestin grêle, et ne peut pas être utilisée pour sélectionner les patients pour la RIV.
- ***TEP/TDM au ^{18}F-Fluorodéoxyglucose (^{18}FDG)***
    - Une fixation intense du ^{18}FDG est associée à un métabolisme glucidique accru et à une agressivité biologique tumorale élevée, bien que non spécifique des NNE. Dans les NNE, elle est corrélée à un plus haut grade et à un plus mauvais pronostic, indépendamment du grade tumoral et de la positivité de l'imagerie des récepteurs de la SST (Bahri *et al.* 2014; Binderup *et al.* 2021).
    - La TEP/TDM au ^{18}FDG est recommandée pour le bilan d'extension des CNE, en particulier avant chirurgie dans les formes apparemment résécables, mais ne doit pas retarder l'initiation du traitement (Garcia-Carbonero *et al.* 2016).
    - Elle est recommandée pour le bilan d'extension des TNE dont l'imagerie des récepteurs à la SST est négative.
    - L'intérêt de la TEP/TDM au ^{18}FDG est probablement très limité dans les TNE de l'intestin grêle.

OPTIONS

- Une TEP/TDM au ^{18}FDG peut être réalisée pour toute TNE, quels que soient le grade et l'expression des récepteurs à la SST, car la positivité de la TEP/TDM au ^{18}FDG est un marqueur pronostique péjoratif indépendamment de ces facteurs, si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge. Notamment, la présence de lésions positives en TEP/TDM au ^{18}FDG est un facteur pronostique indépendant chez les patients traités par RIV (Zhang *et al.* 2020; Santo *et al.* 2026).
- Une TEP/TDM au ^{18}FDG peut être réalisée en cas de suspicion d'hétérogénéité tumorale (par exemple, en cas de changement de pente évolutive, d'évolution dissociée et/ou de discordance entre TDM/IRM et TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC), si son résultat est susceptible d'influencer la décision thérapeutique (sélection de cible tumorale à biopsier, changement de traitement) (Ambrosini *et al.* 2021).
- La TEP/TDM au ^{68}Ga-exendine (imagerie des récepteurs du GLP1) peut être utile à la détection des insulinomes non localisés par TDM, EE et TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC, ou pour distinguer un insulinome d'autres TNE pancréatiques multiples dans un contexte de NEM1 (Antwi *et al.* 2018). Son accessibilité sur le territoire national reste ponctuelle ***(ATU nominative).***

11.3.1.3. Endoscopie digestive

REFERENCES

- Une ***endoscopie œsogastroduodénale*** est recommandée :
  - Chez les patients ayant une TNE gastrique, afin de réaliser de multiples biopsies antrales et fundiques (au moins 10) dans le cadre du bilan étiologique (aspect d'atrophie fundique avec hyperplasie des cellules neuroendocrines en cas de maladie de Biermer, arguments pour un SZE, présence d'*Helicobacter pylori*).
  - Chez les patients ayant un SZE, à la recherche d'une œsophagite, d'ulcérations duodénales, de gastrinomes duodénaux (localisation préférentielle bulbaire et D2) et de TNE fundiques de type 2 (ECLomes), ainsi que pour vérifier la cicatrisation des ulcérations peptiques. L'abondance du liquide gastrique et l'hypertrophie des plissements du corps gastrique sont des signes évocateurs de l'existence d'un SZE.
- Une ***iléo-coloscopie*** est recommandée chez tous les patients ayant une TNE iléale, colique ou rectale, en raison du risque de TNE digestive et/ou d'adénome/adénocarcinome colique ou rectal synchrones dont la fréquence relative semble augmentée (Kamp *et al.* 2012).
- ***L'échoendoscopie (EE)*** est recommandée dans les situations suivantes, en l'absence de métastases :
  - TNE gastriques d'allure résécable, à l'exception des petites TNE fundiques de type 1 < 10 mm, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux (Vanoli *et al.* 2018; Panzuto *et al.* 2023).
  - TNE duodénales ou ampullaires, quelle que soit la taille, d'allure résécable, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux (Vanoli *et al.* 2017; Panzuto *et al.* 2023).
  - TNE rectales paraissant résécables, afin d'évaluer la taille tumorale, l'invasion pariétale et les ganglions régionaux du mésorectum avant résection ; ou en bilan d'extension après une résection d'emblée, afin d'évaluer les ganglions régionaux et la possibilité de tumeur résiduelle, à l'exception de celles mesurant ≤ 10 mm sans facteur prédictif de métastases (T1, G1, pas d'invasion lymphovasculaire) réséquées en totalité (de Mestier *et al.* 2019a; Rinke *et al.* 2023).
  - TNE pancréatiques paraissant résécables, si doute diagnostique après imagerie morphologique et TEP/TDM et pour guider la biopsie. La prise de contraste après injection de produit de contraste est un élément utile mais non indispensable au diagnostic et à l'évaluation pronostique (Palazzo *et al.* 2018). L'EE et la biopsie EE-guidée ne sont pas recommandées si leurs résultats ne sont pas susceptibles de faire changer la prise en charge (par ex : si la TNEP est visible en imagerie et si des métastases sont visibles et accessibles à une biopsie ; ou s'il existe une indication chirurgicale en lien avec la taille tumorale, après un bilan d'extension complet).
  - Syndrome sécrétoire (mis en évidence par la clinique et la biologie) évoquant une TNE duodéno-pancréatique fonctionnelle, avec une imagerie morphologique et TEP normale.
  - Chez les patients ayant une NEM1, dans le cadre du bilan initial à la recherche de TNE duodénopancréatiques (notamment de gastrinomes en cas de SZE), si cela peut induire un changement de prise en charge en comparaison à l'imagerie morphologique (qui détectent la grande majorité des lésions significatives) voire la TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC.
- La ***vidéocapsule endoscopique du grêle*** n'a pas d'indication, en particulier si une TNE de l'intestin grêle est connue et si l'indication d'une chirurgie a déjà été posée : intérêt diagnostique faible et risque de complications (occlusion). De même, l'entéroscopie haute ou basse n'a pas d'intérêt. La localisation des TNE du grêle repose partiellement sur l'imagerie (morphologique et nucléaire) préopératoire et surtout sur la palpation per-opératoire du grêle (30 à 50 % des TNE du grêle sont multiples).

11.3.2. Analyse anatomopathologique

REFERENCES

- Un prélèvement (biopsie, chirurgie) de toute NNE doit être systématique avant tout traitement médical anti-tumoral, mais ne doit pas retarder l'initiation des traitements symptomatiques. Si

la quantité de matériel tumoral est insuffisante pour une analyse anatomopathologique et moléculaire optimale, il peut être nécessaire de réaliser un nouveau prélèvement.

- Réaliser un nouveau prélèvement est conseillé en cas d'évolution inhabituelle (récidive inattendue, évolution dissociée, progression anormalement rapide), si le résultat est susceptible d'influencer la prise en charge thérapeutique.
- Le diagnostic des NNE repose sur l'identification d'une tumeur de nature épithéliale, d'une morphologie cellulaire neuroendocrine et l'expression, en immunohistochimie, d'au moins deux marqueurs, dont la chromogranine A, la synaptophysine, INSM1 (*Insulinoma-associated 1*). Le CD56 n'est plus recommandé (faible spécificité). Tout cas difficile doit être adressé pour relecture experte, en particulier en cas de profil immunohistochimique incomplet, de CNE ou TNE G3, de lésion mixte (MiNEN) ou en cas de primitif inhabituel. En France, la relecture doit être faite dans le cadre du réseau expert ENDOCAN-PATH (https://www.reseau-gte.org/reseaux-inca/endocanpath).
- Toutes les NNE doivent être classées selon la classification de l'OMS, qui repose sur la différenciation histologique entre TNE (bien différenciées par définition) et CNE (peu différenciés par définition) et le grade tumoral, basé sur l'index de prolifération qui est mesuré par l'index Ki-67 et/ou l'indice mitotique. La catégorie des TNE G3 a été intégrée à la classification des TNE pancréatiques en 2017 et a été étendue à toutes les localisations de l'appareil digestif en 2019 (WHO Classification of Tumours. 2019). La dernière classification de 2026 (Tableau 2) concerne les NNE de tous les organes et ne modifie pas la classification digestive de 2019, en dehors de l'ajout des tumeurs amphicrines (*amphicrine-like carcinomas*) (Arends *et al.* 2026).
- Toutes les NNE doivent être classées selon la classification TNM (Tableau 3). La version la plus récente (9ème édition) datant de 2025 (Brierley *et al.* 2026) est proche de celles proposées par l'ENETS en 2006 et 2007, à l'exception des TNE appendiculaires (voir 11.4.2.6). Les CNE doivent être caractérisés selon la classification TNM des carcinomes exocrines du même organe.
- Une résection R1 est définie par une limite de résection au contact (0 mm) de la tumeur, ce qui constitue une différence par rapport à certains carcinomes intéressant les mêmes organes que les TNE (par exemple le pancréas où une résection R1 pour adénocarcinome est définie par une marge ≤ 1 mm).
- Le statut MGMT (O6-methylguanine-méthyltransférase) doit être déterminé chez tout patient susceptible de recevoir une chimiothérapie systémique, en particulier en cas de TNE pancréatique métastatique, car un statut MGMT déficient est prédictif de l'efficacité de la chimiothérapie alkylante (voir paragraphe 11.4.3.3.1.2) (de Mestier *et al.* 2020a). Celui-ci doit être déterminé sur un prélèvement réalisé le moins longtemps possible avant le début de la chimiothérapie. Il existe deux méthodes de détermination : la mesure de l'expression de la protéine MGMT en immunohistochimie (MGMT déficient si expression faible), et l'étude de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* en pyroséquençage (MGMT déficient si promoteur méthylé). La corrélation entre ces deux techniques n'est pas parfaite mais chacune peut être utilisée (Kunz *et al.* 2023).

OPTIONS

- Si un biomarqueur pathologique n'est pas disponible localement, il peut être réalisé dans un centre expert du Réseau ENDOCAN-PATH.
- L'utilisation de marqueurs additionnels peut aider à la distinction entre CNE et TNE G3, particulièrement dans les NNE G3 pancréatiques (profil anormal de p53, Rb, et TTF1 pour les CNE, et de DAXX, ATRX, et ménine pour les TNE) (Tang *et al.* 2016; Perren *et al.* 2017; WHO Classification of Tumours. 2019). A noter que p53 est le marqueur le moins robuste car il est altéré dans 10% à 30% des TNE G3 (Chen *et al.* 2025a). Le principal diagnostic différentiel devant une NNE pancréatique d'allure inhabituelle est le carcinome à cellules acineuses (qui exprime Bcl-10).
- Chez les patients ayant des métastases inaugurales de TNE sans primitif identifié, les marqueurs suivants peuvent aider à orienter vers une origine, bien que leur sensibilité et spécificité soient imparfaites (Perren *et al.* 2017). Ils n'ont pas de valeur dans les CNE :
  - TTF1 pour les TNE pulmonaires ;
  - CDX2 et sérotonine pour les TNE intestinales et appendiculaires ;
  - PDX1, ISL1, DAXX/ATRX (et NESP-55, PAX6/8) pour les TNE pancréatiques (la ménine est moins spécifique, pouvant être aussi anormale dans 20% des TNE pulmonaires) ;

- SATB2 et CK20 pour les TNE coliques et rectales (ces dernières peuvent ne pas exprimer la chromogranine A mais la chromogranine B) ;
- Calcitonine, TTF1 and ACE pour les carcinomes médullaires de la thyroïde ;
- Les pan-cytokératines (non limitées à CK7 et CK20) permettent habituellement d'exclure la possibilité d'un paragangliome ou d'un phéochromocytome en cas de positivité.

- La recherche d'une anomalie d'un des gènes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) doit être réalisée (par immunohistochimie ou par biologie moléculaire) en cas de CNE ou de MiNEN notamment du tube digestif (Multone *et al.* 2024), et en cas de TNE présentant une progression du grade au cours du temps sur un nouveau prélèvement, en particulier en cas de primitif pancréatique, de prétraitement par chimiothérapie alkylante et/ou d'acquisition d'une charge tumorale (TMB) élevée (de Mestier *et al.* 2025). A noter que les NNE présentant un statut MMRd sont rarement MSI en Pentaplex, et même selon certains algorithmes NGS.

Tableau 2

Classification 2026 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS. Adapté et modifié d'après (Arends *et al.* 2026)

		Différenciation	Index Ki-67*	Indice mitotique**
Néoplasie neuroendocrine pure	TNE grade 1 (G1)	Bien différenciée	< 3%	< 2
	TNE grade 2 (G2)		3-20%	2-20
	TNE grade 3 (G3)		> 20%	> 20
	CNE	Peu différenciée		
Néoplasie neuroendocrine non pure	MiNEN (Néoplasie mixte neuroendocrine – non-neuroendocrine)			
	Carcinomes amphicrine-like			

*CNE, carcinome neuroendocrine ; TNE, tumeur neuroendocrine. * L'index de prolifération Ki-67 est déterminé par comptage d'au moins 500 cellules dans les régions de plus fort marquage (hot-spots) pour les biopsies et 2000 cellules pour les pièces opératoires. ** L'indice mitotique doit être exprimé comme le nombre de mitoses par 2 mm² (équivalent à 10 champs à fort grossissement à x40), déterminé par le comptage de 50 champs de 0,2 mm² (soit une aire totale 10 mm²). Le grade final est basé sur celui des deux indices de prolifération classant la lésion dans la catégorie de plus haut grade.*

Tableau 3

9ème classification *Tumor-Node-Metastases* (TNM) des TNE selon l'UICC (2025). A noter que les CNE doivent être classés comme pour les carcinomes exocrines de localisation identique.

	Estomac	Duodénum, ampoule	Pancréas	Intestin grêle	Appendice*	Côlon, rectum
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée					
T0	Pas de signe de tumeur primitive					
T1	Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm	Duodénum : Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm Ampoule : Confinée au sphincter d'Oddi et ≤ 10 mm	Limitée au pancréas (pouvant inclure le tissu adipeux péri-pancréatique) et < 20 mm	Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse et ≤ 10 mm	Taille tumorale ≤ 20 mm	Envahit la muqueuse ou la sous-muqueuse T1a : taille < 10 mm T1b : taille 10-20 mm
T2	Envahit la musculeuse ou > 10 mm	Duodénum : Envahit la musculeuse ou > 10 mm Ampoule : Envahit la sous-muqueuse ou la musculeuse duodénale ou > 10 mm	Limitée au pancréas (pouvant inclure le tissu adipeux péri-pancréatique) et 20-40 mm	Envahit la musculeuse ou > 10 mm	Taille tumorale 20-40 mm	Envahit la musculeuse ou > 20 mm
T3	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Envahit le pancréas ou le tissu adipeux péri-pancréatique	Limitée au pancréas (pouvant inclure le tissu adipeux péri-pancréatique) et	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse	Taille tumorale > 40 mm ou envahit la sous-séreuse ou le méso-appendice	Envahit la sous-séreuse sans envahir la séreuse

			> 40 mm, ou envahit le duodénum ou la voie biliaire principale			
T4	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les autres organes adjacents	Envahit les organes adjacents ou la paroi des gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents	Envahit la séreuse ou les organes adjacents (sauf invasion pariétale de la sous-séreuse ou de l'intestin)	Envahit la séreuse ou les organes adjacents
NX	Les ganglions régionaux ne peuvent pas être évalués					
N0	Pas de métastase ganglionnaire					
N1	Métastases ganglionnaires régionales			< 12 métastases ganglionnaires régionales	Métastases ganglionnaires régionales	
N2	-	-	-	≥ 12 métastases ganglionnaires régionales ou large masse mésentérique (> 20 mm)	-	-
Mx	Les métastases à distance ne peuvent pas être évaluées					
M0	Pas de métastase à distance					
M1	Métastases à distance M1a : métastases hépatiques uniquement M1b : métastases disséminées à au moins une localisation extra-hépatique M1c : métastases hépatiques et extra-hépatiques					

**Voir la section 11.4.2.6 concernant la classification TNM des TNE de l'appendice*

11.3.3. Explorations biologiques

REFERENCES

- ***Chromogranine A plasmatique***
  - C'est le marqueur biochimique général ayant les meilleures performances diagnostiques dans les TNE, bien que sa sensibilité diagnostique ne soit satisfaisante que pour les formes métastatiques (70-100%), en comparaison aux formes localisées (10-50%) (Lawrence *et al.* 2011; Korse *et al.* 2012; Oberg *et al.* 2017). Elle n'est pas un marqueur de sécrétion hormonale. Sa valeur ajoutée à l'imagerie morphologique et nucléaire moderne (en particulier TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC) n'a néanmoins pas été explorée et est probablement faible.
  - Il existe de nombreuses causes de faux positifs, dont toutes les situations d'hypergastrinémie (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), atrophie fundique, infection à *H. pylori*), l'insuffisance cardiaque sévère et l'insuffisance rénale sévère (Vezzosi *et al.* 2011). Il est conseillé de considérer une élévation de la chromogranine A uniquement en cas de gastrinémie normale (sauf en cas de SZE).
  - Si le dosage de la chromogranine A doit être réalisé chez un patient traité par IPP, les IPP doivent être interrompus au moins 7 jours (préférentiellement 14 jours) avant le dosage (sauf chez les patients ayant un SZE chez qui les IPP ne doivent jamais être arrêtés) (Korse *et al.* 2011; Oberg *et al.* 2017).
  - En conclusion, le dosage de la chromogranine A ne peut pas être recommandé de manière systématique ni pour le diagnostic des TNE ni pour le suivi des TNE opérées. Son seul intérêt (modeste) reste le suivi des patients ayant une forme métastatique, même si le plus souvent il ne modifie pas la prise en charge et peut accroitre l'anxiété du patient en cas d'évolutivité biologique contrastant avec une stabilité morphologique.
- ***Hormones liées aux TNE duodéno-pancréatiques fonctionnelles (gastrine, insuline, VIP, glucagon…)*** (Hofland *et al.* 2023)
  - Ces dosages ne doivent pas être réalisés systématiquement et doivent être orientés en fonction de la suspicion clinique d'un syndrome sécrétoire.
  - Des tests dynamiques sont parfois proposés dans certains syndromes fonctionnels (Oberg *et al.* 2017).

- Le diagnostic d'insulinome est confirmé par une hypoglycémie veineuse (< 0,45 g/L), associé à un hyperinsulinisme inadapté (insuline, proinsuline et peptide C augmentés ou normaux) et généralement à un malaise résolutif après resucrage, en l'absence de traitement hypoglycémiant (dosage plasmatique ou urinaires des sulfamides et des glinides négatif). Ces dosages peuvent être réalisés lors d'un malaise spontané aux urgences et/ou lors d'une épreuve de jeûne à réaliser dans un service spécialisé.
- En cas de suspicion de syndrome de Cushing (Tableau 1) : cortisol libre urinaire (et créatininurie) des 24h, test de freinage minute à la dexaméthasone et/ou cortisol salivaire ou plasmatique à minuit pour faire le diagnostic d'hypercortisolisme. Dans ces cas-là, le dosage d'ACTH, élevé par sécrétion paranéoplasique, peut constituer un marqueur diagnostique.
- Un syndrome fonctionnel métachrone ou un changement du profil sécrétoire est rare mais peut survenir lors du suivi des TNE pancréatiques principalement (de Mestier *et al.* 2015a). En cas de diarrhée chez un patient ayant une TNE pancréatique (voire duodénale) et/ou une NEM1 : doser les taux plasmatiques de gastrine, VIP, somatostatine, calcitonine et glucagon.

- ***Acide 5-hydroxy-indolacétique (5HIAA) urinaire***
  - Le 5HIAA est le catabolite principal de la sérotonine et est excrété dans les urines. Contrairement au dosage plasmatique de la sérotonine dont l'interprétation n'est pas fiable (taux élevé de faux positifs), le dosage du 5HIAA urinaire est utile au diagnostic et à la surveillance du syndrome carcinoïde.
  - Sa sensibilité (50-70 %) et sa spécificité (90-100%) sont relativement élevées pour le diagnostic de TNE de l'intestin grêle, et sont augmentées en cas de TNE métastatique avec une sécrétion souvent proportionnelle au volume tumoral.
  - Il doit être mesuré sur des urines collectées pendant 24-48 heures, et idéalement après un régime pauvre en tryptophane (excluant banane, ananas, kiwi, avocat, tomate, haricots verts, pois, chocolat, vanille, café, thé, etc.) et excluant les compléments nutritionnels et certains médicaments sérotoninergiques, et couplé à la créatininurie des 24h (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022).
  - Il ne doit être mesuré que chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle (ou bronchique, ovarienne qui peuvent aussi sécréter de la sérotonine), dans le cadre de la recherche d'un primitif en cas de métastases isolées de TNE, pour documenter un syndrome carcinoïde, ou pour le suivi des patients avec une concentration initialement élevée (de Mestier *et al.* 2021).
  - Chez les patients avec 5HIAA urinaire élevé et/ou syndrome carcinoïde, le taux de 5HIAA urinaire doit être monitoré tous les 6 à 12 mois. Il s'agit ainsi du seul marqueur biochimique pouvant être dosé systématiquement y compris en l'absence de symptômes.
  - Un taux de 5HIAA urinaire élevé (seuil compris entre 210 et 300 µmol/24h selon les études) est corrélé à un risque majoré de survenue et d'aggravation d'une cardiopathie carcinoïde, un risque accru de décès, et doit faire adresser le patient en consultation de cardiologie spécialisée (Bhattacharyya *et al.* 2011; de Mestier *et al.* 2021).
  - Le dosage du 5HIAA doit être systématique en cas de TNE intestinale même en l'absence de syndrome carcinoïde, du fait d'une association entre la survenue d'une cardiopathie carcinoïde et les taux de 5HIAA.
  - La concentration sanguine de la *sérotonine* ne doit plus être mesurée en raison d'un très grand nombre de faux positifs.
- ***NT-proBNP***
  - Il est utile au suivi cardiologique des patients ayant une cardiopathie carcinoïde ou à risque d'en développer une (syndrome carcinoïde et/ou élévation 5HIAA urinaires > 210 µmol/24h) et/ou en cas de symptômes de décompensation cardiaque (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022).
  - Sa valeur diagnostique pour la cardiopathie carcinoïde débutante étant insuffisante, le dosage du NT-proBNP n'affranchit pas de la nécessité de réaliser régulièrement une échocardiographie de dépistage par un cardiologue expert (cf 11.3.4).
- Dans le cadre du diagnostic étiologique des TNE gastriques, les TNE gastriques de type 1 (contrairement aux TNE gastriques de type 3) sont associées à une hypergastrinémie (ainsi que celles de type 2), et à la présence fréquente d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque (maladie de Biermer), à une carence en vitamine B12 inconstante et à une carence martiale fréquente.

- Les mêmes méthodes de mesure des peptides, hormones et de la chromogranine A doivent être utilisées au long du suivi.

OPTIONS

- En cas de suspicion de SZE : test à la sécrétine si disponible, à réaliser en centre expert car même de légères modifications des doses d'IPP exposent à un risque d'hémorragie et de perforation.
- ***L'énolase neuro-spécifique*** (NSE) présente des performances diagnostiques et pronostique limitées pour les CNE, et très faibles ou nulles pour les TNE. Son intérêt pratique est donc extremement limité.
- ***Le dosage plasmatique du 5HIAA*** est reproductible et corrélé au dosage urinaire. Son taux est associé à l'extension tumorale, au diagnostic de syndrome carcinoïde et de cardiopathie carcinoïde (de Mestier *et al.* 2021). Sous réserve de sa disponibilité, il pourrait constituer une alternative plus pratique au dosage urinaire sur 24h.

11.3.4. Échocardiographie

- La cardiopathie carcinoïde est l'une des principales complications du syndrome carcinoïde. Elle survient chez 30 à 50 % des patients ayant un syndrome carcinoïde et doit être cherchée systématiquement en raison de son impact pronostique majeur. Une concentration élevée de 5HIAA urinaire (cf 11.3.3) et la présence de plus de 3 épisodes de flushs par jour sont associés au développement et à la progression de la cardiopathie carcinoïde (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022; Delhomme *et al.* 2023).
- L'atteinte carcinoïde concerne le cœur droit dans plus de 90 % des cas et peut également atteindre les valves gauches, notamment en cas de foramen ovale perméable ou de sécrétion très importante dépassant les capacités de dégradation hépatiques et pulmonaires. Dans le cas typique des TNE intestinales, la présence de métastases hépatiques est un prérequis quasi-indispensable à la survenue d'une cardiopathie carcinoïde. La formation de plaques fibreuses endocardiques peut concerner l'ensemble des structures des cavités cardiaques droites, en particulier les valves tricuspides et pulmonaires, dont l'atteinte est à l'origine des manifestations cliniques les plus fréquentes de la cardiopathie carcinoïde (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022; Delhomme *et al.* 2023).

REFERENCES

- Une échocardiographie doit être réalisée à la recherche d'une cardiopathie carcinoïde, chez les patients ayant une TNE de l'intestin grêle métastatique fonctionnelle ou non, ou en cas de syndrome carcinoïde, ou de taux élevé du 5HIAA ou de taux élevé de NT-proBNP (cf. 11.6.2.2) puis renouvelée tous les 6-12 mois dans le cadre de la surveillance.
- Elle devrait être réalisée par un cardiologue expérimenté dans le dépistage et la prise en charge de la cardiopathie carcinoïde, en utilisant le score échographique proposé par l'ENETS (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022; Delhomme *et al.* 2023).

11.3.5. Recherche d'une prédisposition génétique

- Moins de 5 % des TNE duodéno-pancréatiques s'inscrivent dans le cadre d'un syndrome de prédisposition héréditaire.
- ***Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM1, gène MEN1, OMIM 131100)***
    - La NEM1 est le plus fréquent des syndromes de prédisposition génétique aux TNE. Les TNE duodéno-pancréatiques ont une incidence cumulée d'environ 90 % (6 % à 20 ans et 60 % à 50 ans) (Données de la cohorte GTE/AFCE (Gaujoux *et al.* 2022)).
    - Les TNE duodéno-pancréatiques liées à la NEM1 sont fréquemment multiples et fonctionnelles (environ 40 % des cas), le plus souvent des gastrinomes ou plus rarement des insulinomes. A l'inverse, la probabilité de NEM1 est d'environ 25 % chez un patient présentant un gastrinome, et environ 5-10 % chez un patient présentant un insulinome, un VIPome ou un glucagonome.
    - Les TNE du grêle ne font pas partie du spectre lésionnel de la NEM1.
    - Les principales autres atteintes cardinales de la NEM1 incluent, par ordre d'incidence cumulée maximale : l'hyperparathyroïdie primaire (98 %), les adénomes antéhypophysaires (50 %), les tumeurs surrénaliennes (48 %), les TNE bronchiques (17 %) et les TNE thymiques (7 %) (Al-Salameh *et al.* 2021).

- ***Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 4 (NEM4, gène CDKN1B, OMIM 610755)***
    - La NEM4 est un syndrome MEN1-like de description plus récente. Le phénotype semble plus tardif et moins sévère que dans la NEM1, avec une pénétrance des TNE duodéno-pancréatiques plus faible (environ 20 %) (Chevalier *et al.* 2024).
- ***Maladie de von Hippel-Lindau (VHL, gène VHL, OMIM 193300)***
    - Les TNE pancréatiques ont une incidence cumulée d'environ 15-20 % et sont associées à de multiples lésions kystiques bénignes consistant en des kystes simples (80 % des patients VHL) et/ou des cystadénomes séreux (25 %), parfois microkystiques pseudosolides (Laks *et al.* 2022).
    - Elles sont généralement multiples et presque toujours non fonctionnelles. Elles sont de meilleur pronostic que les TNE pancréatiques sporadiques (de Mestier *et al.* 2015b).
    - Les principales autres atteintes cardinales de la maladie de VHL incluent, par ordre d'incidence cumulée maximale, les hémangioblastomes du cervelet et/ou de la moelle épinière (75 %), les hémangioblastomes de la rétine (50 %), les kystes et carcinomes à cellules claires (70 %) du rein, les phéochromocytomes/paragangliomes (25 %) et les tumeurs du sac endolymphatique (5 %).
- ***Autres syndromes de prédisposition héréditaire plus rares***
    - La neurofibromatose de type 1 (NF1, gène *NF1, OMIM 162200*), dont les atteintes les plus fréquentes sont des taches café au lait, des lentigines axillaires/inguinales, des neurofibromes cutanés multiples, des nodules de Lisch (hamartomes de l'iris), des gliomes optiques et des anomalies musculosquelettiques. Des TNE sont possibles chez environ 5% des patients, pancréatiques ou duodéno-ampullaires, généralement non fonctionnelles mais exprimant la somatostatine en immunohistochimie. Des GIST, des phéochromocytomes et des adénomes parathyroïdiens sont également possibles (Lin & Gutmann 2013).
    - La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB, gène *TSC1* et *TSC2, OMIM 191100*), dont les atteintes les plus fréquentes sont cutanées (taches achromiques, angiofibromes), cérébrales (tubers, astrocytomes, épilepsie), cognitives (retard mental), rénales (angiomyolipomes) et rétiniennes (hamartomes). Des TNE pancréatiques sont possibles dans 5 % des cas (Larson *et al.* 2012).
    - Des cas de TNE pancréatiques ont été décrits en association avec des mutations germinales de *BRCA2* ou *BRCA1*.

REFERENCES

- L'arbre décisionnel concernant les indications d'analyses génétiques en cas de TNE duodéno-pancréatique(s) a été mis à jour en 2026 (Algorithme 11.8.1) par TENGEN et est disponible sur le site de l'ANPGM https://anpgm.fr/arbres-d%C3%A9cisionnels/
- La liste et les coordonnées des laboratoires d'oncogénétique endocrinienne sont disponibles sur la page TENgen du site du GTE https://www.reseau-gte.org/tengen/
- En cas de forme syndromique évocatrice d'une NEM1, d'une NEM4, d'un VHL, d'une NF1 ou d'une STB, c'est-à-dire, en cas d'association syndromique chez un patient ou présence d'une TNE duodéno-pancréatique avec des antécédents familiaux évocateurs au 1er ou 2nd degré, une analyse du gène correspondant doit être réalisée à la recherche d'une variation ponctuelle et d'une variation du nombre de copies.
- Une analyse du gène *MEN1* doit être réalisée devant : une TNE duodéno-pancréatique unique isolée avant l'âge de 40 ans, ou un SZE quel que soit l'âge, ou des TNE duodéno-pancréatiques multiples quel que soit l'âge. L'analyse du gène *VHL* doit être envisagée en cas de lésions kystiques du pancréas associées.
- En cas de résultat positif, un conseil génétique doit être proposé au patient et à ses apparentés. Les maladies prédisposant aux TNE duodéno-pancréatiques sont de transmission autosomique dominante.
- En cas de résultat négatif devant une forme syndromique évocatrice, un panel de niveau 2 ou une analyse génomique sur les plateformes du plan France Médecine Génomique 2025 peut être discutée.
- Le dépistage des TNE duodéno-pancréatiques de la NEM1 doit être fait en centre expert et repose sur la réalisation d'une IRM abdominale tous les 3 ans à partir de l'âge de 12 ans. Le rythme de surveillance des TNE asymptomatiques est initialement annuel. En cas de stabilité sur 2 examens successifs, ce rythme peut être espacé à 3 ans pour les TNE < 10 mm, ou à 2 ans pour celles mesurant 10-20 mm. L'EE a une place limitée chez les patients atteints de NEM1 ; elle ne doit pas être faite de manière systématique (cf. 11.3.1.2). En dehors de la glycémie à jeun annuelle, aucun

dosage hormonal spécifique n'est recommandé systématiquement pour l'évaluation de l'atteinte neuroendocrine duodéno-pancréatique. Cependant l'interrogatoire est fondamental pour détecter l'apparition des premiers symptômes d'un syndrome sécrétoire (hypoglycémie, épigastralgies, modifications du transit) qui peuvent être initialement très modestes.

- Le dépistage des TNE pancréatiques de la maladie de VHL doit être fait en centre expert (Réseau PREDIR, https://predir.org) et repose sur la réalisation d'une IRM abdominale tous les 2 ans à partir de l'âge de 14 ans.

OPTION

- En cas de TNE multiples de l'intestin grêle (30 %-50 % des patients) : chercher à l'interrogatoire l'existence de cas de TNE de l'intestin grêle dans la famille. En effet, de rares agrégations familiales ont été décrites, bien qu'aucune anomalie moléculaire prédisposante n'ait été identifiée à ce jour (de Mestier *et al.* 2017a; Keck *et al.* 2018). Le dépistage chez les apparentés asymptomatiques ne peut être actuellement recommandé en dehors de protocoles de recherche.

ESSAIS CLINIQUES

- **COHORTE TCF :** Caractérisation des tumeurs carcinoïdes familiales de l'intestin grêle et recherche de facteurs génétiques de prédisposition (NCT03622333, Promotion CHU Reims, Coordinateur : Pr L. de Mestier, Clichy) https://www.reseau-gte.org/protocole/carcinoides-familiaux-de-lintestin-grele
- **ProNEM1 :** Étude de la valeur de hPG80 (progastrine circulante) pour le diagnostic des tumeurs neuroendocrines chez les patients présentant une mutation NEM1 (NCT06430021, Promotion CIC Dijon, Coordinateur : Pr T. Walter, Lyon)

11.3.6. Explorations recommandées dans les TNE métastatiques de primitif inconnu

A l'issue d'un bilan clinique et morphologique complet, comprenant un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC, la possibilité d'une TNE métastatique de primitif inconnu est devenue faible mais existe (De Dosso *et al.* 2019).

REFERENCES

- La présence d'un syndrome fonctionnel peut orienter vers une origine duodéno-pancréatique (gastrine, insuline, VIP, glucagon…) ou intestinale/bronchique (syndrome carcinoïde).
- Le profil immunohistochimique peut aider à déterminer le site primitif (cf. 11.3.2).
- En cas d'antécédent de chirurgie (en particulier d'appendicectomie), vérifier l'absence de TNE ou de MINEN sur le compte rendu anatomopathologique.
- En présence d'adénopathies mésentériques, la probabilité d'une TNE de l'intestin grêle est forte et doit être explorée par entéro-scanner, TEP/TDM à la ^{18}FDOPA, et/ou iléo-coloscopie.
- Explorer la possibilité d'une TNE non digestive :
  - tumeur carcinoïde pulmonaire ;
  - carcinome médullaire de la thyroïde (calcitonine, dont la négativité exclut le diagnostic, antigène carcino-embryonnaire) ;
  - paragangliome, phéochromocytome (métanéphrines urinaires ou plasmatiques).
- La laparotomie exploratrice ne doit pas être utilisée pour la recherche d'une TNE primitive du fait de la morbidité et la mortalité associées et de la faible rentabilité de cette procédure lorsque les examens d'imagerie et d'endoscopie n'ont pas permis d'identifier le primitif.

OPTION

- A l'issue d'un bilan d'extension complet et exhaustif revu en RCP RENATEN, la possibilité d'une TNE hépatique primitive peut être évoquée, notamment en présence d'une lésion hépatique principale (de Mestier *et al.* 2022).

11.4. Traitement des TNE (bien différenciées)

11.4.1. Traitement des symptômes liés aux sécrétions hormonales

11.4.1.1. Généralités sur le traitement des TNE fonctionnelles

REFERENCES

- Le traitement antisécrétoire des TNE fonctionnelles est une priorité et souvent une urgence, car les conséquences cliniques et biologiques de l'hypersécrétion hormonale sont source de morbidité et de mortalité (hypoglycémies, ulcères digestifs, Cushing). Le traitement doit être démarré en urgence dès les marqueurs hormonaux sanguins et/ou urinaires prélevés, sauf en cas de SZE où le traitement par IPP doit être démarré immédiatement, sans attendre le résultat de la gastrinémie.
- Le traitement antisécrétoire repose habituellement sur l'utilisation de traitements médicamenteux (IPP, analogues de la SST, diazoxide, anticortisoliques …).
- Toutefois, en cas de syndrome fonctionnel non contrôlé, il faut rapidement envisager des traitements de réduction du volume tumoral (notamment hépatique) afin de contrôler les symptômes fonctionnels et diminuer rapidement le taux d'hormones circulantes, incluant potentiellement tous les traitements à visée antitumorale disponibles (chimiothérapie, RIV, (chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH), thérapies ciblées, voire de façon exceptionnelle chirurgie de réduction tumorale en centre expert).
- Les analogues de la SST constituent le traitement médicamenteux anti sécrétoire le plus utilisé. Ils sont habituellement bien tolérés mais peuvent occasionner une diarrhée/stéatorrhée par insuffisance pancréatique exocrine, pour laquelle les enzymes pancréatiques sont efficaces (Lamarca *et al.* 2018), des douleurs abdominales/flatulences, un déséquilibre glycémique. Ils favorisent également la survenue de complications lithiasiques biliaires ou vésiculaires (Brighi *et al.* 2019). La réalisation d'une cholécystectomie est recommandée systématiquement lors de toute chirurgie (en particulier, de chirurgie initiale) chez les patients susceptibles de recevoir des analogues de la SST ultérieurement.

11.4.1.2. Syndrome carcinoïde

REFERENCES

- Le traitement repose sur les analogues de la SST à longue durée d'action. La dose prescrite est généralement celle utilisée à visée antitumorale (octréotide LAR 30 mg/28j ou lanréotide Autogel 120 mg/28j) ***(niveau de recommandation : grade B).*** Les seuils de < 3 selles par jour et < 3 flushs par jour peuvent constituer un objectif clinique raisonnable, car ils sont associés à une meilleure qualité de vie (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022). L'objectif biologique idéal est d'obtenir un 5HIAA urinaire < 200 µmol/24h afin de réduire le risque d'apparition ultérieure de cardiopathie carcinoïde (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022).
- La crise carcinoïde est une complication potentiellement mortelle. Elle peut survenir spontanément ou surtout lors d'une intervention diagnostique (biopsie, anesthésie générale) ou thérapeutique (traitement antitumoral, notamment chirurgical ou locorégional). Elle se manifeste par une instabilité tensionnelle ou une dysrythmie, souvent associées à des flushs sévères, une diarrhée aiguë, un bronchospasme et pouvant entrainer un collapsus cardiovasculaire potentiellement mortel (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022). Sa prophylaxie repose sur l'administration d'octréotide à courte durée d'action lors de toute procédure invasive. L'octréotide doit alors être administré par voie SC (100 à 500 µg toutes les 6h à 8h) ou IVSE (1200 µg/24h), en démarrant 12h avant l'intervention et en réduisant progressivement jusqu'à obtention d'une stabilité clinique. Le patient et le médecin traitant doivent être informés de ce risque.
- Une fois une cardiopathie carcinoïde installée, aucun traitement ne permet une régression des lésions fibreuses. Un traitement médical doit être instauré en cas d'insuffisance cardiaque droite (diurétique de l'anse, régime hyposodé, inhibiteur de l'enzyme de conversion). En cas d'atteinte valvulaire sévère, un remplacement valvulaire chirurgical doit être discuté en RCP RENATEN ayant une expertise dans le traitement de la cardiopathie carcinoïde. La chirurgie consiste généralement en un remplacement valvulaire tricuspide ± pulmonaire, éventuellement associé à une fermeture de *foramen ovale* perméable. Il s'agit d'une chirurgie lourde associée à un risque élevé de mortalité (jusqu'à 20 %) et de complications (notamment crise carcinoïde, dysfonction ventriculaire droite post-opératoire, risque hémorragique). Cette chirurgie ne peut s'envisager que chez un patient

ayant un syndrome carcinoïde contrôlé et une maladie tumorale stabilisée ou non menaçante à moyen/long terme (Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022; Delhomme *et al.* 2023).

OPTIONS

- En l'absence d'efficacité suffisante, il peut être envisagé :
  - Une augmentation de la fréquence des injections des analogues de la SST (par exemple, tous les 14 jours) ;
  - Traitements locorégionaux de réduction tumorale (chirurgie, embolisation intra-artérielle hépatique) si l'extension tumorale notamment hépatique est compatible ;
  - Traitements systémiques : RIV, évérolimus, interféron α pégylé ;
  - Le télotristat (inhibiteur oral de la tryptophane hydroxylase) réduit l'intensité de la diarrhée chez des patients ayant un syndrome carcinoïde réfractaire, en association avec les ASST (Kulke *et al.* 2017), mais n'est pas disponible en France ***(niveau de recommandation : grade B).***
- Toute indication de chirurgie chez un patient ayant un syndrome carcinoïde insuffisamment contrôlé doit être validée en RCP RENATEN, étant donné le surrisque de morbi-mortalité chez ces patients (maladie évoluée, terrain fragile, risque cardiaque, dénutrition).

ESSAI CLINIQUE

- **CAREFNDR :** Étude randomisée contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la paltusotine chez les adultes atteints du syndrome carcinoïde dû à des tumeurs neuroendocrines bien différenciées (NCT07087054, Promotion Crinetics, Coordinateur France : Pr T. Matysiak, Nantes). https://carefndr.com/

11.4.1.3. Syndrome de Zollinger-Ellison

REFERENCES

- Le traitement repose sur les IPP à doses adaptées à la réponse clinique et endoscopique. Les doses initiales recommandées sont de 40 à 60 mg deux fois par jour d'équivalent oméprazole (Hofland *et al.* 2023). Les patients doivent être prévenus de la nécessité d'un traitement au long cours et de ne jamais l'interrompre ***(niveau de recommandation : grade B).***
- Le traitement par IPP au long cours est très bien supporté. Il est très rarement associé à des risques de malabsorption (Fe, Ca, Mg, vitamine B12, à doser annuellement ou en cas de symptômes), d'ostéoporose possiblement fracturaire, d'infection pulmonaire ou digestive, d'insuffisance rénale chronique. La balance bénéfices-risques en cas de SZE est toujours en faveur du maintien au très long cours des IPP, sans limitation de dose maximale, l'objectif étant de supprimer les symptômes liés à l'hypersécrétion gastrique acide et de cicatriser complètement les lésions peptiques.

OPTIONS

- En l'absence d'efficacité suffisante, il peut être envisagé :
  - les anti-H2, qui sont moins efficace que les IPP, doivent être utilisés à forte dose et sont moins bien tolérés que les IPP ;
  - les analogues de la SST, qui pourraient avoir une action anti sécrétoire (Rossi *et al.* 2021) ;
  - les traitements de réduction tumorale ;
  - une gastrectomie totale, dont l'indication reste exceptionnelle.
- L'interruption des IPP après chirurgie curative, si envisagée, doit être très progressive, et entamée très à distance de l'intervention, uniquement en l'absence de toute maladie résiduelle.
- Les traitements systémiques utilisés à visée antitumorale (chimiothérapies, thérapies ciblées, RIV) en cas de gastrinome métastatique peuvent avoir une efficacité antisécrétoire.

11.4.1.4. Insulinome

REFERENCES

- Les mesures diététiques (fractionnement de l'alimentation et collations systématiques dans la journée) peuvent suffire en cas de syndrome sécrétoire peu intense. Le patient et son entourage sont informés des symptômes d'hypoglycémie et éduqués aux modalités de surveillance des

glycémies capillaires et de resucrage et aux précautions à prendre en cas de conduite automobile (éviction temporaire parfois nécessaire).
- Le diazoxide (sulfamide hyperglycémiant inhibant la libération d'insuline) est efficace dans environ 50 % des cas, en 2 à 3 prises par jour (gélules de 25 à 100 mg ; dose maximale 300 à 400 mg/jour). Ce traitement est souvent donné de manière transitoire avant résection/destruction de l'insulinome. Il peut entrainer des effets secondaires (rétention hydrosodée dans environ 30 % des cas justifiant alors une prescription de diurétique thiazidique, hypertrichose dans environ 50 % des cas, thrombocytopénie, insuffisance rénale, allergies rares) (Baudin *et al.* 2013).
- La résection chirurgicale est le traitement de référence des formes résécables. Une chirurgie limitée (sans curage systématique en cas de faible taille tumorale) est alors recommandée (idéalement une énucléation) lorsqu'elle est réalisable, étant donné le faible risque d'extension métastatique.
- La destruction par radiofréquence guidée par EE des insulinomes a montré une efficacité à court terme significative (> 95 %). Elle est une alternative à la chirurgie en centre expert (Crinò *et al.* 2023) si la tumeur mesure moins de 20 mm et est située à plus de 2 mm par rapport au canal de Wirsung (contre-indication si distance < 1 mm), après validation en RCP experte RENATEN ***(niveau de recommandation : grade C).***

OPTIONS
- Dans les formes d'hypoglycémies réfractaires ou d'insulinome malin métastatique (Ito & Jensen 2021) :
  - Les analogues de la SST (octréotide, lanréotide) sont efficaces dans 40-50 % des cas mais peuvent avoir des effets paradoxaux par inhibition des hormones de contre régulation notamment du glucagon (Vezzosi *et al.* 2005).
  - Le pasiréotide est un analogue de la SST ciblant le récepteur SSTR5 (plus forte affinité que le lanréotide et l'octréotide) pouvant avoir une efficacité dans cette indication (hors AMM) (Hendren *et al.* 2018).
  - Les glucocorticoïdes (par ex., prednisone 1 mg/kg/j ou dexaméthasone 0.5 à 4 mg/j dans les cas les plus sévères), qui augmentent la gluconéogenèse et provoque une résistance à l'insuline, peuvent également aider à stabiliser la glycémie. Néanmoins, l'administration de glucocorticoïdes au long cours entrainent des effets secondaires et doit être évitée.
  - L'évérolimus a un effet inhibiteur sur l'insulinosécrétion et peut être utilisé chez les patients ayant un insulinome métastatique et des hypoglycémies persistantes malgré d'autres traitements (Bernard *et al.* 2013).
  - Les traitements à visée antitumorale, loco-régionaux (chirurgie de réduction, (chimio)embolisations) ou systémiques comme le sunitinib, la chimiothérapie ou la RIV, peuvent également être envisagés (Veltroni *et al.* 2020; Friebe *et al.* 2024). Ces traitements doivent être discutés au cas par cas en centre expert avec une surveillance initiale hospitalière.

ESSAI CLINIQUE
- **UP-LIFT (RZ358-302)** : Étude pivot de phase III, à bras unique, en ouvert, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ersodetug par rapport aux valeurs de référence chez des patients présentant une hypoglycémie insuffisamment contrôlée due à un hyperinsulinisme associé à une tumeur (NCT06881992, Promotion Rezolute, Coordinateur France : Pr L. de Mestier, Clichy) www.upliftstudy.com

11.4.1.5. VIPome

REFERENCES
- Le traitement symptomatique repose sur une hydratation intensive adaptée aux pertes, et un rééquilibrage des désordres hydroélectrolytiques.
- Les analogues de la SST sont le traitement antisécrétoire de première intention et permettent une amélioration rapide du syndrome sécrétoire dans environ 67 % des cas (Brugel *et al.* 2021).
- La résection chirurgicale est le traitement de référence des formes résécables.

OPTIONS
- Dans les formes réfractaires (Ito & Jensen 2021) :

- le sunitinib semble associé au plus fort taux de contrôle des symptômes, avec un effet rapide (de Mestier *et al.* 2015c; Brugel *et al.* 2021) ;
- les autres traitements à visée antitumorale peuvent être discutés au cas par cas en centre expert, notamment les traitements locorégionaux hépatiques, la chimiothérapie et la RIV (Zandee *et al.* 2019; Brugel *et al.* 2021).

11.4.1.6. Glucagonome

REFERENCES

- Le traitement symptomatique repose sur un contrôle de l'hyperglycémie et une correction des carences nutritionnelles et micro-nutritionnelles liées aux effets cataboliques du glucagon. En cas de dénutrition et/ou carences sévères, des perfusions d'acides aminés et d'acides gras essentiels peuvent être nécessaire (de Herder & Hofland 2022).
- Les analogues de la SST sont le traitement antisécrétoire de première intention et permettent une amélioration du syndrome sécrétoire dans plus de 60 % des cas.

OPTIONS

- Dans les formes réfractaires, les autres traitements à visée antitumorale peuvent être discutés au cas par cas en centre expert, notamment les traitements locorégionaux hépatiques, la chimiothérapie et la RIV (Zandee *et al.* 2019; Ito & Jensen 2021; de Herder & Hofland 2022).

11.4.2. Traitement des TNE digestives non métastatiques

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

11.4.2.1. Précautions concernant le traitement des TNE digestives non métastasiques

REFERENCES

- Avant toute intervention chirurgicale, toutes les indications et procédures chirurgicales doivent être discutées en RCP RENATEN.
- La prise en charge dans un centre expert à haut volume est recommandée, même si les seuils de volume et la définition de l'expertise ne sont pas consensuels (Farges *et al.* 2017; Kalifi *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- S'il y a le moindre doute sur l'existence possible d'un phéochromocytome ou paragangliome, mesurer la concentration des métanéphrines plasmatiques ou urinaires, avant toute biopsie ou chirurgie.
- Toute hypersécrétion hormonale et ses conséquences biologiques et cliniques doivent être contrôlées avant la chirurgie (Kaltsas *et al.* 2017).
- L'anesthésiste (idéalement expérimenté en anesthésie des patients avec TNE, surtout en cas de TNE fonctionnelle) doit inclure un traitement antisécrétoire dans la prise en charge péri-opératoire des TNE fonctionnelles, comme les IPP à haute dose pour le SZE (à ne jamais arrêter en post-opératoire immédiat), les analogues de la SST pour le syndrome carcinoïde (en particulier pour la prévention de la crise carcinoïde), les VIPomes ou les glucagonomes, et le contrôle de la glycémie pour l'insulinome (limiter le jeûne post-opératoire sous couvert d'une perfusion de sérum glucosé).
- Quelle que soit la localisation tumorale, en cas de traitement endoscopique ou chirurgical premier, les résultats anatomo-pathologiques définitifs doivent faire discuter la pertinence ou non d'un traitement complémentaire (par exemple, chirurgie après exérèse endoscopie première), et les modalités de surveillance.

11.4.2.2. Traitement des TNE gastriques non métastatiques (cf. algorithme 11.8.2)

- En plus des 3 types de TNE bien différenciées gastriques bien décrits à ce jour (Vanoli *et al.* 2018; Panzuto *et al.* 2023), 2 autres types ont émergé mais sont encore mal caractérisés (La Rosa & Solcia 2020; Arends *et al.* 2026) :
  - Les TNE de type 1 (70 %-80 %), le plus souvent de petite taille (< 10 mm dans 80 % des cas), multiples et fundiques, se développent en contexte d'hypergastrinémie par achlorhydrie en raison d'une gastrite atrophique fundique observée principalement en cas

de maladie de Biermer. Elles sont souvent G1 mais peuvent être G2 et ont un potentiel métastatique très faible avec un pronostic excellent (Tsolakis *et al.* 2019).
    - Les TNE de type 2 (< 5 %) sont de multiples TNE fundiques développées sous l'influence de l'hypergastrinémie liée à un gastrinome en contexte de NEM1. Elles ont un bon pronostic mais peuvent être associées à des critères d'agressivité tumorale.
    - Les TNE de type 3 (15-25 %) sont des TNE sporadiques uniques, parfois ulcérées, souvent larges (> 10 mm dans 70 % des cas) et non associées à une hypergastrinémie. Elles se développent aux dépens du fundus gastrique. Elles sont généralement G2 ou G3 et sont associées à un risque élevé de métastases (≥ 50 %).
    - Les TNE de type 4 (fréquence très faible), peu agressives, associées à une hypergastrinémie secondaire à un défaut de sécrétion gastrique acide lié à une anomalie du fonctionnement de la pompe ATPase H+/K+, possiblement en rapport avec des anomalies moléculaires germinales (notamment impliquant le gène *ATP4A*) (La Rosa & Solcia 2020).
    - Les TNE de type 5 (de fréquence inconnue) seraient associées à un traitement prolongé par IPP (Trinh *et al.* 2020; Azimpouran *et al.* 2026). Elles peuvent être multiples, sont souvent de petite taille (< 1 cm), G1 ou G2 faible, exceptionnellement métastatiques. Il existe une hypergastrinémie modérée liée à l'inhibition pharmacologique de la sécrétion acide. La muqueuse fundique avoisinante comporte une hyperplasie des cellules endocrines sans atrophie glandulaire mais avec des modifications morphologiques des cellules pariétales liées à la prise chronique d'IPP, ce qui les distingue théoriquement des TNE de type 1 (atrophie glandulaire fundique) ou de type 3 (absence d'hyperplasie des cellules endocrines, absence d'anomalies des cellules pariétales). Ces TNE de type 5 étaient probablement jusqu'à présent étiquetées type 3 par absence de maladie de Biermer sous-jacente.
- En résumé, les TNE gastriques de type 1, 2, 4 et 5 sont des ECLomes (développées aux dépens des cellules *enterochromaffin-like*), multiples, fundiques développés dans un contexte d'hypergastrinémie (de différentes causes). En pratique, il est très important de faire la distinction entre les TNE de type 1 (ou de type 5) et de type 3, par des arguments endoscopiques (cf. 11.2.2.2), anatomo-pathologiques (aspects des muqueuses antrales et fundiques) et biologiques (cf. 11.2.3) (Panzuto *et al.* 2023).
    - Le bilan pré-thérapeutique devant une TNE gastrique unique > 10 mm d'allure résécable doit inclure au minimum : des biopsies antrales et fundiques multiples, un dosage de la gastrinémie (après arrêt des IPP) et une EE gastrique.
    - En cas de TNE de taille > 10 mm et/ou de type 3, une imagerie conventionnelle (scanner ou IRM) abdominale et une TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC sont recommandées.

REFERENCES

- ***Traitement des TNE gastriques de type 1 :***
    - Lésions ≤ 10 mm et G1 : le risque de métastases est très faible (≤ 1 %). Aucun bilan complémentaire ou suivi spécifique (autre que celui de la gastrite chronique pour surveiller le risque de développement de métaplasie intestinale, de dysplasie et d'adénocarcinome) n'est recommandé. Le traitement de référence consiste en une simple surveillance, mais la résection endoscopique des TNE les plus volumineuses peut être réalisée (Vanoli *et al.* 2018; Panzuto *et al.* 2023).
    - Lésions entre 10 et 20 mm, G1 (ou G2 faible), sans invasion musculaire, ni ganglions lymphatiques suspects périgastriques en EE : mucosectomie endoscopique (EMR) avec aspiration par capuchon ou avec ligature, ou dissection sous-muqueuse endoscopique (Rossi *et al.* 2022; Dell'Unto *et al.* 2026) ***(niveau de recommandation : grade C).*** En cas de résection incomplète sans facteur pronostique péjoratif, une résection endoscopique complémentaire peut être discutée en centre expert.
    - Lésions ≥ 20 mm, ou en cas de G2 fort/G3, avec invasion musculaire (8-12 % des cas), ou ganglions lymphatiques suspects périgastriques (8-20 % des cas) en EE : discuter la résection chirurgicale (gastrectomie atypique avec picking ou curage ganglionnaire selon les caractéristiques de la tumeur et du patient). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé (Panzuto *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- ***Traitement des TNE gastriques de type 2 :***
    - Similaire aux TNE gastriques de type 1, sauf en cas d'indication chirurgicale (exceptionnelle) : discuter la gastrectomie totale du fait du SZE associé.
- ***Traitement des TNE gastriques de type 3 :***

- Une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire est le traitement de référence ; elle doit être similaire à celle réalisée pour les adénocarcinomes (Panzuto *et al.* 2023). Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- Le traitement des TNE gastriques de type 3 de taille < 20 mm n'est pas défini. Le risque de métastases est relativement élevé (25 %) ce qui fait préconiser une chirurgie radicale comme référence.
- Des études récentes suggèrent qu'une résection endoscopique (dissection sous-muqueuse) peut être envisagée pour les lésions G1 (ou G2 faible) ≤ 10 mm (seuil non défini, à discuter entre 10 et 20 mm) si un bilan d'extension approprié (cf. supra) est sans particularité, notamment en l'absence de métastases ganglionnaires (Exarchou *et al.* 2021; Panzuto *et al.* 2023).

- ***Traitement des TNE gastriques de type 5 :***
  - En l'absence de données spécifiques, il est proposé de traiter les TNE gastriques associées à la prise prolongée d'IPP comme les TNE de type 1 (Trinh *et al.* 2020; Azimpouran *et al.* 2026).

OPTIONS

- Les analogues de la SST n'ont pas démontré de bénéfice pour le traitement des TNE gastriques de type 1, mais peuvent être envisagés en RCP RENATEN pour les lésions de plus de 20 mm, dans les cas exceptionnels où une résection tumorale endoscopique ou chirurgicale est impossible (Panzuto *et al.* 2023).

11.4.2.3. Traitement des TNE duodénales ou ampullaires non métastatiques (cf. algorithme 11.8.3)

- La plupart des TNE duodénales sont trouvées dans le premier et le deuxième duodénum, dont 20% en région ampullaire. Moins de 10% sont fonctionnelles (essentiellement SZE) (Panzuto *et al.* 2023).
- La réalisation d'une EE haute est recommandée devant toute TNE duodénale afin de planifier la meilleure approche thérapeutique (cf. 11.2.2.2).
- Les facteurs associés à un risque accru de métastases ganglionnaires et à une survie plus courte sont : la localisation ampullaire, la taille tumorale > 10 mm, le grade G2-G3, l'invasion lymphovasculaire, l'invasion pariétale de la musculaire, les gastrinomes et somatostatinomes.
- Dans ces situations, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension complet (scanner thoraco-abdominal, IRM hépatique, TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC) (Vanoli *et al.* 2017; Gay-Chevallier *et al.* 2021; Panzuto *et al.* 2023).

REFERENCES

- La chirurgie radicale avec curage ganglionnaire est recommandée pour toute tumeur > 10 mm (voire > 15 mm en l'absence d'autre facteur de risque), de localisation ampullaire et/ou en présence de facteur(s) péjoratif(s) (cf. ci-dessus) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- La résection endoscopique est recommandée pour les TNE duodénales non fonctionnelles ≤ 10 mm, sans facteur péjoratif et sans ganglion lymphatique suspect en EE (Gay-Chevallier *et al.* 2021; Panzuto *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- La résection endoscopique des TNE duodénales est associée à une morbidité importante et à des difficultés pour obtenir une résection R0 ; par conséquent, elle doit être faite en centre experts. La polypectomie/EMR standard doit être évitée (50 % de R1) et l'EMR avec aspiration par capuchon ou avec ligature doit être préférée. L'ESD peut être supérieure à l'EMR pour améliorer le taux de résection R0, mais avec un taux de morbidité élevé en raison du risque de perforation duodénale (Gincul *et al.* 2016).
- L'ampullectomie endoscopique n'est pas recommandée en cas de TNE ampullaire, du fait du risque ganglionnaire élevé, tant pour les TNE sporadique (50 à 70 %) que syndromique (70 à 80 % dans les formes associées à la maladie de Recklinghausen).

OPTIONS

- La résection endoscopique semble possible pour les lésions mesurant entre 10 mm et 15 mm sans autre facteur péjoratif notamment sans suspicion de métastase ganglionnaire (Gay-Chevallier *et al.* 2021; Rossi *et al.* 2022; Xie *et al.* 2022).
- Bien que le rôle de la chirurgie d'épargne parenchymateuse soit mal défini dans les TNE duodénales ou péri-ampullaire, une ampullectomie chirurgicale peut être suffisante pour les petites (< 10-15 mm) TNE ampullaires sans métastase ganglionnaire (bilan préopératoire négatif, examen extemporané d'un picking ganglionnaire peropératoire négatif), en particulier chez les patients présentant des comorbidités qui ne sont pas de bons candidats à une duodénopancréatectomie céphalique. Cette chirurgie doit être effectuée dans des centres experts.
- L'indication d'une duodénotomie avec curage ganglionnaire doit être discutée en centre expert pour les gastrinomes duodénaux, en alternative à la duodénopancréatectomie céphalique.

11.4.2.4. Traitement des TNE pancréatiques non métastatiques

- Les indications chirurgicales dépendent des facteurs pronostiques connus, de la localisation de la lésion (tête vs corps/queue), du type de chirurgie envisagée (résection anatomique vs épargne parenchymateuse), des alternatives thérapeutiques possible (surveillance, radiofréquence…) du terrain et de l'existence ou non d'un syndrome de prédisposition héréditaire, qui doit être cherché (cf. 11.3.5) avant toute discussion chirurgicale.
- La chirurgie des TNE pancréatiques doit être réalisée dans des centres experts tant en chirurgie pancréatique que dans la prise en charge des néoplasies neuroendocrines (en particulier en cas de syndrome oncogénétique type NEM1, VHL), afin d'adapter au mieux la prise en charge et limiter le risque péri-opératoire (Farges *et al.* 2017) ***(niveau de recommandation : grade B).*** La chirurgie des TNE pancréatiques expose à un risque plus élevé de fistule pancréatique que la chirurgie de l'adénocarcinome pancréatique (Chen *et al.* 2025b).
- Pour les tumeurs nécessitant une résection par pancréatectomie gauche, la voie d'abord mini-invasive doit être privilégiée (Chen *et al.* 2025b)***.*** Pour les tumeurs nécessitant une résection par duodénopancréatectomie céphalique, la voie d'abord ouverte doit être privilégiée, mais l'abord laparoscopique peut être discuté au cas par cas en centre expert (Wang *et al.* 2021; de Graaf *et al.* 2025) ***(niveau de recommandation : grade A).***

11.4.2.4.1. TNE pancréatiques sporadiques

REFERENCES

- La résection chirurgicale doit toujours être envisagée, même chez les patients ayant une extension locorégionale, sauf si le risque opératoire est trop élevé (Kos-Kudła *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).*** Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.
- Toute résection pancréatique doit être associée à un curage ganglionnaire avec un nombre minimal de 12 à 13 ganglions réséqués (Partelli *et al.* 2018; Guarneri *et al.* 2021). Cela ne s'applique pas aux insulinomes typiques qui sont éligibles à une énucléation sans curage ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Si une chirurgie d'épargne parenchymateuse est envisagée pour une TNE pancréatique ayant des caractéristiques pronostiques favorables (taille ≤ 20 mm, G1, asymptomatique), elle doit être associée à la réalisation d'un picking ganglionnaire.
- La réalisation d'une cholécystectomie est recommandée systématiquement lors de toute chirurgie (en particulier de chirurgie initiale) chez les patients susceptibles de recevoir des analogues de la SST.
- Les petits incidentalomes pancréatiques (< 20 mm) peuvent être surveillés sans résection chirurgicale, à condition que (Crippa *et al.* 2014; Sallinen *et al.* 2018; Partelli *et al.* 2022; Kos-Kudła *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade B)*** :
    - ils soient découverts fortuitement et sont donc asymptomatiques et non fonctionnels ;
    - leur taille est < 20 mm (stade T1) ;
    - ils ont des caractéristiques typiques de TNE de bas grade : prise de contraste marquée à la phase artérielle en scanographie ou en IRM ou en EE de contraste, hyperfixation caractéristique en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC et si réalisé, absence de fixation en TEP/TDM au ^{18}FDG ;
    - ils correspondent à des TNE G1 (ou G2 bas avec Ki-67 < 5 %, seuil non défini avec précision) si une preuve histologique a été obtenue (la biopsie sous EE est néanmoins fortement recommandée en cas de taille > 10 mm) ;

- il n'y a aucune suspicion de métastase ganglionnaire ou à distance ;
- il n'y a pas de dilatation canalaire pancréatique ou biliaire à l'imagerie ;
- il n'y a pas de progression sur les imageries de suivi.
- le patient soit compliant au suivi et ait bien compris et consenti à l'option proposée.

Cette attitude a été renforcée par les résultats de l'étude prospective ASPEN ayant inclus 1 000 patients dans l'analyse finale : 87 % (n=868) ont bénéficié d'une surveillance active dont 4 % ont finalement été opérés, et 13 % ont été opérés d'emblée (n=132). Il n'a pas été démontré de différences en termes de survie globale entre la surveillance et la chirurgie dans cette situation, après un suivi de 42 mois. Au contraire, il était estimé qu'il faudrait opérer 289 patients pour éviter une évolution métastatique, au prix d'une complication post-opératoire sévère tous les 6 patients opérés (Partelli *et al.* 2022).

- Bien que l'ablation par radiofréquence échoendo-guidée des petites TNE pancréatiques non fonctionnelles semble techniquement faisable (Barthet *et al.* 2019; Crinò *et al.* 2023), elle n'est pas recommandée dans cette indication car elle ne permet d'évaluer ni le risque de métastase ganglionnaire sur lequel repose principalement l'indication thérapeutique, ni l'évaluation ultérieure de la pente évolutive qui reste le facteur pronostique le plus important ***(niveau de recommandation : grade C)***. De plus, les résultats de l'étude ASPEN plaident clairement en faveur d'une attitude non-interventionnelle de ces petites tumeurs au risque évolutif faible (Partelli *et al.* 2022).
- La surveillance des petits incidentalomes pancréatiques non réséqués peut être réalisée par IRM si elle permet la visualisation parfaite de la TNE, ou alternativement par scanographie (en tenant compte du risque à long terme d'irradiation cumulative). Bien qu'il ne soit pas précisément défini, un suivi peut être proposé à 6 mois puis annuellement. La chirurgie doit être envisagée si la taille augmente (seuil non défini).
- La TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC n'a pas de place pour le suivi de ces patients, bien qu'elle puisse être reconsidérée en cas de progression morphologique ultérieure.

OPTIONS

- L'administration préopératoire de certains traitements systémiques offrant un fort taux de réponse morphologique (chimiothérapie, RIV) peut être envisageable à visée néoadjuvante en cas de TNE pancréatique localement évoluée (extension veineuse, adénopathies régionales), mais sa place reste à définir et aucune étude comparative ne permet de favoriser un traitement en particulier (Partelli *et al.* 2024).
- La valeur ajoutée de la TEP/TDM au ^{18}FDG dans la prise de décision chirurgicale des TNEP localisée n'est pas déterminée. Toutefois, il est recommandé de réaliser une TEP/TDM au ^{18}FDG en cas d'absence de fixation au TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ; la positivité de la TEP/TDM au ^{18}FDG est associée à un pronostic péjoratif et doit alors faire discuter une indication chirurgicale.

ESSAI CLINIQUE

- **ADJUPANET** : essai d'adjuvant dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques agressives localement reséquées : une étude de phase III randomisée, ouverte, multicentrique étudiant l'efficacité de la chimiothérapie systémique (NCT07591493, Promotion IGR, Coordinateur : Dr Matthieu Faron)

11.4.2.4.2. Particularités liées à la NEM1

REFERENCES

- **Les indications chirurgicales** sont identiques à celles des TNE pancréatiques sporadiques, à l'exception des gastrinomes pour lesquels le bénéfice de la chirurgie reste débattu en raison d'un rapport bénéfices/risques qui est défavorable dans certaines situations (Falconi *et al.* 2016; Triponez *et al.* 2018) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- La procédure chirurgicale doit être définie lors d'une RCP avec un chirurgien ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints de NEM1 et tenant compte des autres atteintes de la maladie et de son pronostic (Gaujoux *et al.* 2022).
- En cas de SZE et si une indication chirurgicale est retenue, une exploration du duodénum par transillumination endoscopique et duodénotomie est nécessaire pour chercher de petits gastrinomes (souvent infracentimétriques et presque toujours multiples), et une échographie pancréatique per-opératoire est également nécessaire.

- Une surveillance est recommandée pour les patients avec une TNE pancréatique asymptomatique non fonctionnelle ≤ 20 mm car associée à un faible risque de mortalité spécifique (Triponez *et al.* 2018) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Si une chirurgie pour hyperparathyroïdie est indiquée, celle-ci doit être réalisée avant la chirurgie des TNE pancréatiques, en particulier des gastrinomes.

11.4.2.4.3. Particularités liées à la maladie de VHL

REFERENCES

- Les TNE pancréatiques liées à la maladie de VHL ont un potentiel de malignité inférieur aux formes sporadiques, avec un taux de métastases (ganglionnaires et/ou à distance) de 24% dans la série nationale française (Muller *et al.* 2025). De plus, le risque de récidive après chirurgie pancréatique est moindre que dans les formes sporadiques (de Mestier *et al.* 2015b). Les patients atteints de maladie de VHL ont souvent d'autres atteintes potentiellement plus graves. Enfin, la présence de lésions kystiques pancréatiques est très fréquente. Ainsi, les indications de traitement des TNE pancréatiques sont différentes des formes sporadiques, et les stratégies d'épargne parenchymateuse particulièrement importantes.
- **Les indications chirurgicales** incluent une taille tumorale > 28 mm (ou 20 mm dans la tête si cela permettrait d'éviter une DPC), un grade 2, des symptômes spécifiques (les formes sécrétantes sont rarissimes), ou une augmentation de taille rapide (doublement tumoral < 500 jours, seuil mal défini) (Laks *et al.* 2022) ***(niveau de recommandation : grade C).*** Lors d'une telle intervention chirurgicale, les TNE pancréatiques de moins de 15 mm peuvent être laissées en place, dans un objectif d'épargne parenchymateuse (de Mestier *et al.* 2015b). Une surveillance est recommandée dans les autres cas, en centre expert. A noter que la TEP/TDM au ^{18}FDG est habituellement positive dans le cas de la maladie de VHL en lien avec les voies métaboliques activées, perdant ainsi son impact pronostique et donc son intérêt clinique.
- La procédure chirurgicale doit être définie lors d'une RCP avec un chirurgien ayant une expérience de la prise en charge des patients atteints de maladie de VHL et tenant compte des autres atteintes de la maladie et de son pronostic, en centre expert dans le cadre du réseau national PREDIR (www.predir.org).

OPTION

- **Le belzutifan** pourrait être une alternative à la chirurgie ***(niveau de recommandation : avis d'experts).*** Cet inhibiteur spécifique de HIF2α a montré son efficacité pour diminuer la taille des TNE pancréatiques de petite taille, dans l'étude LITESPARK-004 dont l'objectif principal était le cancer du rein (Jonasch *et al.* 2021). Parmi 22 patients atteints de maladie de VHL et ayant au moins une TNE pancréatique, le taux de réponse morphologique sous belzutifan 120 mg/j était de 91 % dont 32 % de réponse complète, et aucune progression n'était rapportée à 3 ans (Else *et al.* 2024). Toutefois, son bénéfice clinique en comparaison à la surveillance seule, pour des petites TNE pancréatiques sans indication chirurgicale, n'a pas été démontré. En revanche, son utilisation en alternative à la chirurgie pourrait être une indication pertinente.

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

REFERENCES

- Le traitement de référence est la résection chirurgicale de la (des) tumeur(s) primitive(s) associée au curage mésentérique supérieur ***(niveau de recommandation : grade C).*** Cette résection est à visée curative si toute la maladie peut être réséquée (Bangla *et al.* 2022). L'intervention doit dans la mesure du possible être réalisée dans un centre à haut volume (centre réalisant plus de 5 interventions pour TNE du grêle par an) (Kalifi *et al.* 2023).
- L'exploration de la cavité péritonéale doit être le premier temps de l'intervention à la recherche de métastases à distance, en particulier du parenchyme hépatique (palpation +/- échographie hépatique) (Elias et al. 2010) et du péritoine (carcinose péritonéale présente dans 30 % des cas) (Wonn et al. 2021) avec exploration des ovaires (Limbach et al. 2020).

  La résection du grêle : doit préserver un maximum de longueur d'intestin grêle voire, quand cela est possible, préserver la valvule iléo-caecale afin de limiter les séquelles de la chirurgie. La palpation manuelle peropératoire de tout l'intestin grêle est indispensable pour détecter des tumeurs primitives multiples (jusqu'à 50 % des cas) (Keck *et al.* 2018; Kalifi *et al.* 2021).

La palpation est supérieure à tous les examens d'imageries préopératoires pour détecter des TNE multiples (Addeo *et al.* 2018). Si l'intervention est réalisée par voie mininvasive l'intestin grêle doit être extériorisé pour permettre la palpation manuelle de toute sa longueur ***(niveau de recommandation : grade C).***

- Le curage ganglionnaire mésentérique doit être systématiquement effectué quelle que soit la taille de la tumeur primitive (même si < 10 mm) car des métastases ganglionnaires sont présentes dans près de 80 % des cas (Norlén et al. 2012; Landry et al. 2013; Walsh et al. 2016; Motz et al. 2018) ***(niveau de recommandation : grade B).*** Il doit permettre l'exérèse de la masse mésentérique et l'analyse d'au moins 8 ganglions lymphatiques pour améliorer le pronostic et pour correctement identifier les tumeurs N+ (Chen et al. 2018; Motz et al. 2018; Zaidi et al. 2018; Daskalakis et al. 2022) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Un scanner avec reconstruction coronale et temps artériel précoce de qualité, permettant de visualiser les rapports entre la masse mésentérique et les vaisseaux mésentériques supérieurs, doit être fait en préopératoire pour classer la masse mésentérique et prédire les difficultés de sa résection (Pasquer *et al.* 2015; Lardière-Deguelte *et al.* 2016).
    - L'exérèse de la masse mésentérique est considérée comme faisable si au moins 3 branches artérielles à visée jéjunale sont libres d'envahissement sur l'imagerie ***(niveau de recommandation : grade C***).
    - Si seulement 2 artères à destinée jéjunale sont identifiées comme étant libres sur l'imagerie, la résection de la masse mésentérique peut être réalisable mais difficile. Il est recommandé qu'une telle chirurgie soit effectuée en centre expert pour augmenter les chances de résection R0 et limiter les risques de résection extensive de l'intestin grêle (Lardière-Deguelte *et al.* 2015; Pasquer *et al.* 2016).
    - Le curage mésentérique peut être difficile voire impossible lorsque la masse mésentérique (mésentérite rétractile) envahit la racine du mésentère sans laisser d'artère libre à destinée jéjunale, ou lorsqu'elle est responsable d'un cavernome. Si aucune branche à destinée jéjunale n'est libre (LN-Stage IV), la masse n'est pas résécable en totalité. Dans ce cas, il ne faut pas chercher à réséquer la tumeur.
- Une cholécystectomie doit être systématiquement réalisée lors de toute chirurgie (en particulier, de chirurgie initiale) chez les patients atteints de TNE de l'intestin grêle à haut risque de récidive, en raison des risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associés aux analogues de la SST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Niederle *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2019).
- En cas de complication aiguë en rapport avec une TNE de l'intestin grêle (tumeur primitive ou masse mésentérique) nécessitant une intervention chirurgicale en urgence, le geste doit se limiter à la gestion de cette complication (occlusion intestinale, ischémie mésentérique, péritonite) (Le Roux *et al.* 2011). Dans cette situation, si la chirurgie carcinologique ne peut être faite, il faut limiter la résection au segment digestif pathologique avec ou sans rétablissement de la continuité, sans tentative de dissection étendue notamment de la masse mésentérique, et adresser le patient en centre expert pour un bilan d'extension approprié et une réintervention pour chirurgie carcinologique complémentaire si celle-ci est indiquée (Deguelte *et al.* 2022a; Bartsch *et al.* 2025).
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

OPTIONS

- La pertinence d'un curage le long du tronc de l'artère mésentérique supérieure jusqu'à la zone rétro-pancréatique a été suggérée mais nécessite confirmation et la démonstration d'un rapport bénéfice/risque favorable (Pasquer *et al.* 2016).
- Si la première chirurgie est considérée comme non optimale (chirurgie réalisée en urgence, moins de 8 ganglions lymphatiques analysés, absence de palpation de tout l'intestin grêle), une réintervention pour palpation de tout l'intestin grêle et curage mésentérique approprié doit être discutée en RCP RENATEN, avec les résultats d'un bilan complet comprenant une TEP/TDM à la ^{18}FDOPA (ou à défaut une TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC) et une IRM hépatique, en prenant en compte l'âge, l'état général du patient et le bénéfice attendu (Le Roux *et al.* 2011; Deguelte *et al.* 2022).
- Vu le risque élevé (25 %) de l'atteinte ovarienne en cas de TNE de l'intestin grêle avancée, ainsi que les complications potentielles et la moindre sensibilité aux traitements systémiques, une annexectomie bilatérale prophylactique lors de la chirurgie du primitif chez la femme ménopausée peut être envisagée après discussion avec la patiente (Limbach *et al.* 2020).

11.4.2.6. Traitement des TNE de l'appendice (cf. algorithme 11.8.4).

- La 8ème édition de la classification TNM de l'UICC (cf. 11.3.3. Tableau 3) semble discutable pour les TNE de l'appendice car l'invasion de la sous-séreuse ou du mésoappendice et le seuil de taille de 4 mm n'ont pas été validés. En complément de cette classification, nous proposons d'ajouter le stade TNM selon la classification ENETS 2007 (Rindi *et al.* 2007), basée sur des seuils cliniquement pertinents :
    - T1, tumeur ≤ 10 mm envahissant la sous-muqueuse et la muscularis propria ;
    - T2, tumeur ≤ 20 mm envahissant la sous-muqueuse, la muscularis propria et/ou envahissant focalement (jusqu'à 3 mm) la sous-séreuse / le méso-appendice ;
    - T3, tumeur > 20 mm et/ou invasion étendue (plus de 3 mm) de la sous-séreuse / du mésoappendice ;
    - T4, la tumeur envahit le péritoine ou d'autres organes.
- Les TNE de l'appendice sont généralement découvertes fortuitement sur une pièce d'appendicectomie, habituellement réséquée sans ganglion lymphatique examinable.
- **Le risque de métastases ganglionnaires est extrêmement faible pour les TNE appendiculaire de taille < 10 mm**, rare pour les TNE de taille comprise entre 10 et 20 mm, et significatif pour celles de taille > 20 mm (> 20 %). La présence de métastases ganglionnaires a un impact pronostique controversé et ne semble pas corrélé à la présence de métastases à distance, qui restent exceptionnelles (Kaltsas *et al.* 2023).
- **La prise en charge des TNE de l'appendice de taille comprise entre 10 et 20 mm n'est pas consensuelle**.
    - Les recommandations internationales recommandent de discuter une colectomie droite avec curage ganglionnaire complémentaire en présence de facteurs associés à un risque de métastases ganglionnaires (taille tumorale > 15 mm, emboles lymphovasculaires et/ou invasion péri-nerveuse, grade G2/G3 et/ou résection R1) (Pape *et al.* 2016; Rault-Petit *et al.* 2019; Brighi *et al.* 2020). Néanmoins, le bénéfice de cette chirurgie complémentaire n'a jamais été proprement étudié.
    - Une large étude européenne récente (Nesti *et al.* 2023) ayant inclus 278 patients (163 traités par appendicectomie et 115 par colectomie droite, recul de plus de 10 ans) a rapporté que la présence de métastases ganglionnaires (20 % dans le groupe colectomie et 13 % prédits dans le groupe appendicectomie) n'était pas associée aux facteurs sus-cités (localisation, grade, invasion lymphovasculaire, infiltration du méso-appendice) et n'impactait pas la survie. Le taux de métastases à distance était < 1 % et aucune récidive n'était rapportée. La réalisation d'une colectomie et d'un curage complémentaires n'était pas associée à un bénéfice de survie en comparaison à l'appendicectomie, alors qu'elle est associée à une moins bonne qualité de vie (Alexandraki *et al.* 2020).

REFERENCES

- En cas de TNE de l'appendice ≤ 10 mm, aucune exploration ni traitement complémentaire n'est recommandé en cas de TNE G1 après résection R0 (Rault-Petit *et al.* 2019; Brighi *et al.* 2020; Kaltsas *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).*** La colectomie droite complémentaire n'est pas recommadée pour les TNE ≤ 10 mm en cas de G2, R1, emboles vasculaires, invasion péri-nerveuse et/ou invasion du mésoappendice, et n'est pas étayée par les données de l'étude européenne récente (Nesti *et al.* 2023).
- Si la TNE appendiculaire a toutes les caractéristiques de la bénignité (≤ 10 mm, G1, sans emboles vasculaires ni péri-nerveuses) mais est R1 sur la base, une reprise chirurgicale limitée est possible, afin d'éviter une colectomie droite (***niveau de recommandation : accord d'experts***).
- En cas de TNE de l'appendice > 20 mm, d'appendicectomie R1/R2 et/ou d'histologie atypique, il est recommandé de réaliser une colectomie droite avec curage ganglionnaire après bilan d'extension complet (Rault-Petit *et al.* 2019; Brighi *et al.* 2020; Kaltsas *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- En cas de TNE de l'appendice de taille comprise entre 10 et 20 mm, une colectomie droite avec curage ganglionnaire n'est pas recommandée chez les patients opérés d'une appendicectomie complète (Kaltsas *et al.* 2023; Nesti *et al.* 2023). Cependant compte-tenu du recul limité dans les études, ces dossiers doivent être discutés en RCP RENATEN qui statuera sur l'indication de chirurgie complémentaire et/ou de suivi, notamment en cas de G2, R1, emboles vasculaires et/ou invasion péri-nerveuse.
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

- Les adénocarcinomes à cellules caliciformes (*goblet-cell adenocarcinoma*) ne sont pas des NNE et sont traités dans **le chapitre 14 Tumeurs appendiculaires** du TNCD.

11.4.2.7. Traitement des TNE du côlon non métastatiques

Les TNE du colon sont très rares. En dehors des localisations caecales qui s'apparentent aux TNE du grêle (développées aux dépens de l'intestin embryologique moyen), les TNE coliques sont développées aux dépens de l'intestin embryologique postérieur et ont donc des caractéristiques pronostiques différentes. En particulier, les TNE coliques sont le plus souvent uniques et ne fabriquent généralement pas de sérotonine (probabilité de syndrome carcinoïde donc très faible), elles sont associées à un risque élevé de métastases à distance. L'ENETS propose une résection endoscopique pour les TNE coliques infracentimétriques G1, dans tous les autres cas, une chirurgie carcinologique standard est recommandée (Rinke *et al.* 2023).

REFERENCES

- Résection endoscopique (idéalement, par une technique avancée de type dissection sous-muqueuse ou résection transpariétale) en cas de TNE colique < 1 cm, G1, sans critère histopronostique péjoratif, confinée à la muqueuse et sans adénopathie régionale (***niveau de recommandation : accord d'experts***).
- Pour toutes les autres, le traitement recommandé est la chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire, comme pour les adénocarcinomes.
- Les TNE du cæcum peuvent être traitées comme des TNE de l'intestin grêle, incluant une résection intestinale segmentaire (colectomie ou résection iléocæcale) associé à un curage ganglionnaire (Panzuto *et al.* 2023).
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

11.4.2.8. Traitement des TNE du rectum non métastatiques (cf. algorithme 11.8.5)

- Les principaux facteurs associés au risque de métastases ganglionnaires sont la taille tumorale ≥ 10 mm, l'aspect endoscopique atypique (dépression, ulcération), les ganglions lymphatiques suspects en EE et/ou en IRM pelvienne, l'invasion de la musculeuse (T2), le grade G2 et l'invasion lymphovasculaire (de Mestier *et al.* 2019a; Fine *et al.* 2019; Rinke *et al.* 2023)**.**

REFERENCES

- L'identification des TNE rectales lors de l'endoscopie initiale est d'une importance capitale pour pouvoir décider de la prise en charge la plus appropriée (Fine *et al.* 2019). Si une TNE rectale est suspectée, les techniques de résection avancées (voir ci-dessous) doivent être préférées à la polypectomie à l'anse froide et à la mucosectomie, à éviter en raison du taux élevé de marges de résection positives avec ces techniques (de Mestier *et al.* 2019a; Rinke *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).*** Si des techniques avancées de résection ne sont pas disponibles sur place, il est préférable d'effectuer une biopsie superficielle (sauf dans les très petites lésions ≤ 5 mm en raison du risque de résection inappropriée avec la pince à biopsie et de la difficulté à identifier la lésion par la suite) et d'un bilan approprié, puis orienter le patient vers un centre endoscopique expert plutôt que de tenter une polypectomie ou une mucosectomie standard.
- La coloscopie totale est indispensable chez tous les patients atteints de TNE rectale afin d'exclure un adénome, un adénocarcinome ou une autre TNE colique ou rectale concomitante, qui peuvent survenir jusque dans 8 % des cas (cf. 11.2.2.2).
- Aucune exploration supplémentaire n'est requise pour les TNE rectales G1, <10 mm, T1 et R0 après résection initiale (de Mestier *et al.* 2019a; Rinke *et al.* 2023)**.**
- Les TNE rectales sans facteur de risque métastatique (et pas de métastase ganglionnaire suspecte en EE ni en IRM pelvienne) sont de bonnes candidates pour la résection locale. Les techniques de résection semblant les plus appropriées sont :
    - Pour les lésions < 10 mm : mucosectomie à l'aide d'un capuchon ou avec ligature, ou dissection sous-muqueuse (Pan *et al.* 2018; de Mestier *et al.* 2019a) ;
    - Pour les lésions de 10 à 15 mm : dissection sous-muqueuse (ou résection transpariétale EFTR/FTRD) ou microchirurgie endoscopique transanale, selon l'expertise locale et à

réserver aux centres experts (Chen *et al.* 2016; Ortenzi *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2019a).

- Une résection locale de sauvetage par dissection sous-muqueuse (ou résection EFTR/FTRD) ou microchirurgie endoscopique transanale peut être proposée pour les TNE rectales à faible risque de métastases avec résection endoscopique initialement R1 et doit être réservée aux centres experts (de Mestier *et al.* 2019a; Rinke *et al.* 2023)**.** Une endoscopie de repérage doit alors être faite au plus vite, car si la cicatrice de résection initiale ne peut être identifiée (tatouage ou idéalement clip suivi d'un scanner), la résection locale de sauvetage ne peut être envisagée ; une surveillance est alors recommandée (cf. 11.6.2.1).
- Une résection chirurgicale radicale avec curage ganglionnaire doit être envisagée pour toute TNE rectale > 20 mm et/ou présentant une suspicion d'adénopathies métastatiques ou un/plusieurs facteur(s) de risque de métastases
- Les TNE rectales réséquées en totalité, < 10 mm et sans facteur péjoratif ne nécessitent pas de surveillance. Dans le cas contraire, le suivi repose sur un examen endoscopique régulier et une IRM abdominopelvienne (cf. 11.6.2.1).

11.4.3. Traitement des TNE digestives métastatiques

11.4.3.1. Considérations générales (cf. algorithme 11.8.6.)

REFERENCES

- Tous les cas doivent être discutés en RCP experte dédiée aux NNE (en France, dans le cadre du réseau RENATEN-ENDOCAN).
- Le traitement oncologique des TNE métastatiques est indiqué en cas de (Pavel *et al.* 2016) :
    - Métastases avec progression morphologique sur des imageries consécutives (3-12 mois) ;
    - Ou hypersécrétion hormonale non contrôlée malgré un traitement symptomatique ;
    - Ou volume tumoral élevé défini par une atteinte métastatique du foie > 50 % ou des symptômes liés à la masse tumorale.
- Toute décision thérapeutique doit toujours être discutée et partagée avec le patient, et prise après information appropriée.
- Les éléments additionnels à prendre en compte pour la prise de décision thérapeutique au cas par cas comprennent :
    - localisation de la tumeur primitive (duodéno-pancréatique vs autre) ;
    - grade et différenciation des tumeurs (en particulier concernant les NNE G3) ;
    - intervalle sans maladie et/ou vitesse de croissance tumorale (pente évolutive) ;
    - intensité de fixation tumorale en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ;
    - intensité de fixation tumorale en TEP/TDM au ^{18}FDG si réalisée ;
    - volume tumoral, notamment le taux d'envahissement métastatique hépatique, qui peut être classé semi-quantitativement en quatre catégories (0-10, 11-25, 26-50 et >50%) ;
    - métastases extra-hépatiques (en particulier os, péritoine) ;
    - résécabilité de la tumeur primitive et de la maladie métastatique ;
    - caractéristiques des patients (âge, comorbidités, état général) ;
    - traitements antérieurs et toxicité cumulative ;
    - l'objectif thérapeutique d'un patient donné, y compris la qualité de vie. Ceci est particulièrement important car les patients atteints de TNE peuvent avoir une survie très prolongée (> 5-10 ans), même en cas de métastases.
- Après l'obtention du contrôle de la maladie avec une modalité de traitement, une surveillance attentive seule peut être envisagée (pause thérapeutique).
- En cas d'échec des traitements de référence chez un patient ayant un état général conservé et une espérance de vie attendue > 6 mois, une nouvelle biopsie tumorale avec panel moléculaire et recours à une RCP moléculaire peut être envisagé.
- L'inclusion dans des essais cliniques, ou à défaut l'enregistrement prospectif, doivent toujours être encouragés et priorisés.

11.4.3.2. Métastases hépatiques non ou peu progressives, macroscopiquement résécables

REFERENCES :

- Bien qu'il n'y ait pas de définition validée, une progression lente pourrait être arbitrairement définie par une augmentation de la taille de la tumeur ≥ 20 % (critères RECIST) en plus de 12 mois, et une progression rapide pourrait être arbitrairement définie par une augmentation de la taille de la tumeur ≥ 20 % (critères RECIST) en moins de 6 mois.
- La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toutes les métastases visibles doit toujours être discutée (en combinant éventuellement différentes procédures et différentes modalités et en prenant en compte les risques de complications associés) ***(niveau de recommandation: grade C)*** (Frilling *et al.* 2014; Pavel *et al.* 2016). En effet, cette stratégie semble être associée à la survie la plus prolongée, bien qu'elle n'ait jamais été correctement comparée à d'autres traitements. Néanmoins, la récidive est généralement la règle en raison de tumeurs microscopiques persistantes chez tous les patients (Elias *et al.* 2010).
- Chez les patients présentant des métastases initialement non résécables qui présentent une réponse objective au traitement antitumoral, la possibilité d'une résection chirurgicale secondaire doit être reconsidérée. Pour des métastases initialement résécables, la place des traitements néoadjuvants (chimiothérapie, RIV) reste à définir.
- Chez certains patients, une approche chirurgicale en deux étapes peut permettre une résection complète avec une morbidité acceptable (Kianmanesh *et al.* 2008). L'alternative est une hépatectomie mineure ou majeure (résection de respectivement < 3, ou ≥ 3 segments hépatiques) associe à une destruction des métastases des autres segments par thermoablation peropératoire (Gudmundsdottir *et al.* 2023). La morbidité et la mortalité des procédures extensives et le volume hépatique restant anticipé doivent être mis en balance avec le risque presque inévitable de récidive métastatique à long terme ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Une cholécystectomie au cours de la chirurgie des métastases est recommandée ;
- Aucun traitement adjuvant n'est recommandé.

11.4.3.3. Métastases non résécables

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

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

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

REFERENCES

- La résection systématique de la TNE pancréatique primitive en cas de métastases hépatiques non résécables n'est pas recommandée, surtout lorsqu'une duodénopancréatectomie céphalique est nécessaire, car il n'y a pas de bénéfice de survie prouvé.
- L'indication chirurgicale peut être discutée au cas par cas afin de prévenir d'éventuelles complications locales (hypertension portale) ou d'anticiper une transplantation hépatique dont les indications sont exceptionnelles.
- Les meilleures indications pourraient être les TNE G1 ou G2 à Ki-67 faible (<10%, seuil non défini), de taille supérieure à 3 cm, développées aux dépens du corps ou de la queue du pancréas (chirurgie moins invasive, sans contre-indication ultérieure pour les traitements locorégionaux du foie), avec une progression de la maladie extra-pancréatique nulle ou faible après plusieurs mois de surveillance ou de traitement systémique.
- Dans ce contexte, les indications de duodénopancréatectomie céphalique sont exceptionnelles. L'existence d'une anastomose bilio-digestive est une forte limitation aux futurs traitements locorégionaux (CEIAH, destruction percutanée) (de Mestier *et al.* 2017b) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Une cholécystectomie doit être systématiquement réalisée lors de toute chirurgie (en particulier, de chirurgie initiale) réalisée chez les patients atteints de TNE pancréatique métastatique, en raison des risques de lithiase vésiculaire associés aux analogues de la SST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Brighi *et al.* 2019).

11.4.3.3.1.2. Traitement de première ligne des TNE pancréatiques avec métastases non résécables (cf. Algorithme 11.8.7)

REFERENCES

- **Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique < 50%, un Ki-67 < 10% et pas de progression morphologique :**
  - **Analogues de la SST** : lanréotide Autogel 120 mg/28j ***(niveau de recommandation : grade A)*** ou octréotide LP 30 mg/28j ***(niveau de recommandation : grade B)*** (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014) ;

- **En cas de progression et/ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou de Ki-67 > 10% (et/ou en cas de métastases osseuses significatives) :**
  - **Analogues de la SST** en cas de progression lente (seuil non défini et variable selon la situation clinique) et s'il est jugé raisonnable d'attendre avant de passer à un traitement plus agressif, ou en cas de contre-indication aux autres traitements systémiques ***(niveau de recommandation : grade B)*** (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014).
  - **Chimiothérapie** notamment en cas de progression rapide (selon les critères RECIST en moins de 6 mois) ou de TNE G3, et/ou si l'objectif thérapeutique principal est la réduction du volume tumoral (surtout si la chirurgie des métastases pourrait être possible en cas de bonne réponse). Il existe deux principaux types de chimiothérapies, celle à base d'alkylants (streptozotocine, témozolomide ou dacarbazine – qui correspondent à un plus haut niveau de preuve) et celle à base d'oxaliplatine, en général associées à une fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capécitabine). Les principaux protocoles de chimiothérapie sont décrits dans le paragraphe 11.6.
    - **Le statut MGMT** doit être déterminé avant de sélectionner un schéma de chimiothérapie ***(niveau de recommandation : grade B).*** Un statut MGMT déficient (MGMTd) (expression faible en immunohistochimie de la MGMT, H-score ≤100/300 et idealement ≤50/300 ; ou méthylation du promoteur du gène *MGMT* en pyroséquençage ≥ 9%) est présent dans environ 50% des TNE pancréatiques et est prédictif d'une efficacité plus importante de la chimiothérapie à base d'alkylants (Walter *et al.* 2015, 2025; Cros *et al.* 2016; de Mestier *et al.* 2020a; Kunz *et al.* 2023). Dans l'étude ECOG-ACRIN-E2211, le taux de réponse à la chimiothérapie à base de témozolomide était respectivement de 52% vs. 15% (p=0,0004) en cas de statut MGMTd vs. MGMTp (proficient) (Kunz *et al.* 2023). Dans l'étude MGMT-NET, en comparaison aux patients MGMTp traités par alkylants, les patients MGMTd avaient un taux de réponse objective à 3 mois non significativement supérieur (29,4% vs. 8%), mais un taux de réponse objective supérieur (52,9% vs. 11,5%, p=0,001) et une SSP prolongée (médiane 14,6 mois vs. 11,3 mois, p=0,029) (Walter *et al.* 2025). A l'inverse, le statut MGMT n'était pas prédictif de l'efficacité de la chimiothérapie à base d'oxaliplatine.
    - **Streptozotocine + 5FU *(niveau de recommandation : grade A)*** (Moertel *et al.* 1992; Capdevila *et al.* 2025a). Dans l'essai de phase III SEQTOR, les patients traités en première ligne par streptozotocine + 5FU avaient une SSP médiane de 22,7 mois et un taux de réponse objective de 30,3% (vs. évérolimus : respectivement 19,4 mois, p>0,05 et 11,6%, p=0,012), avec un bénéfice semblant plus marqué chez les patients OMS 0, G2 et/ou prétraités par analogues de la SST (Capdevila *et al.* 2025a). La néphrotoxicité peut être évitée par une surveillance stricte (Legoux *et al.* 2021).
    - **Témozolomide + capécitabine *(niveau de recommandation : grade B)*** (de Mestier *et al.* 2019b; Kunz *et al.* 2023)**.** Dans l'étude prospective ECOG-ACRIN-E2211, la SSP et le taux de réponse objective étaient respectivement de 22,7 mois et 39,7% (contre respectivement 14,4 mois, p=0,022 et 33,7% chez les patients traités par témozolomide seul) (Kunz *et al.* 2023).
    - **Les associations à base d'oxaliplatine (FOLFOX, GEMOX)** sont à privilégier en cas de statut MGMTp ***(niveau de recommandation : grade C)*** (Dussol *et al.* 2015; Al-Toubah *et al.* 2021; Girot *et al.* 2022; Lacombe *et al.* 2023). Dans

l'étude MGMT-NET, les patients MGMTp traités par chimiothérapie à base d'oxaliplatine avaient, en comparaison de ceux traités par alkylants, une augmentation numérique du taux de réponse (38,9% vs. 11,5%) et de la SSP (médiane 12,2 vs. 11,3 mois) (Walter *et al.* 2025). Une attention particulière doit être portée à la toxicité neurologique qui peut être invalidante chez des patients pouvant avoir une survie prolongée, et peut empêcher une réintroduction ultérieure.

OPTIONS

- Une **surveillance** est envisageable en cas de facteurs de bon pronostic et de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.
- **(Chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH)** ***(niveau de recommandation : grade C)***. Elle peut être discutée si la maladie hépatique est prédominante, notamment en cas de symptômes et/ou de syndrome fonctionnel mal contrôlé (de Mestier *et al.* 2017b; Hofland *et al.* 2023). La présence de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses) ne contre-indique pas la CEIAH si celles-ci ne sont pas prédominantes ni symptomatiques. La streptozotocine est l'agent de chimiothérapie utilisable en CEIAH bénéficiant du plus haut niveau de preuves (***niveau de recommandation : grade C)*** et doit être injectée sous anesthésie générale (de Mestier *et al.* 2017b; Dhir *et al.* 2017). La CEIAH à la streptozotocine semble plus efficace que l'embolisation seule dans les TNE duodéno-pancréatiques métastatiques (Gupta *et al.* 2005; Védie *et al.* 2025). L'indication doit être validée en RCP RENATEN en présence d'un radiologue interventionnel, en raison du risque élevé de morbidité. Les contre-indications absolues à la CEIAH sont l'anastomose bilio-digestive ou l'endoprothèse biliaire, la dilatation des voies biliaires et la thrombose portale complète. Pour réduire la morbidité, le volume du foie peut être segmenté en 2-3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune.
- **La dacarbazine ± LV5FU2** peut être associée en alternative au témozolomide ± capécitabine, en particulier si l'administration par voie intraveineuse est préférable, ou chez les patients ayant des problèmes d'observance ou de compréhension (de Mestier et al. 2019b) ***(niveau de recommandation : grade C).*** La tolérance pourrait être meilleure que le schéma per os témozolomide + capécitabine.
- **Témozolomide seul** : bien que son association à la capécitabine puisse donner un taux de réponse plus élevé que le témozolomide seul, ce dernier peut être utilisé chez des patients plus fragiles, ou si la réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal ou en cas de contre-indication au 5FU (de Mestier *et al.* 2020b; Kunz *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C)***.
- **Les chimiothérapies à base d'agents alkylants** restent les combinaisons à privilégier en cas de statut MGMT non réalisable.
- **L'association du bévacizumab** à la chimiothérapie à base d'alkylants (Ducreux *et al.* 2014) ou à base d'oxaliplatine (Lacombe *et al.* 2023) ou à l'évérolimus (Kulke *et al.* 2022) a donné des résultats prometteurs et pourrait augmenter le taux de réponse tumorale voire la survie sans progression ***(niveau de recommandation : grade C).***
- **L'évérolimus** peut être utilisé en première ligne, si la chimiothérapie est contre-indiquée et/ou lorsque la réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal ***(niveau de recommandation : grade B).*** il s'agit d'une option particulièrement intéressante chez les patients ayant un insulinome malin, car l'évérolimus permet fréquemment de contrôler les hypoglycémies (Bernard et al. 2013). Dans l'essai de phase III SEQTOR, les patients traités en première ligne par évérolimus avaient une SSP non différente statistiquement en comparaison au bras Streptozotocine + 5FU (médiane 19,4 vs. 22,7 mois), un taux de réponse moindre et une toxicité plus importante ; il existait toutefois un probable bénéfice en faveur de l'évérolimus chez les patients OMS ≥1 et/ou ayant une TNE G1 (Capdevila *et al.* 2025a).
- **Le sunitinib** peut être utilisé en première ligne si la chimiothérapie est contre-indiquée et/ou lorsque la réponse objective n'est pas l'objectif thérapeutique principal (Raymond et al. 2011) ***(niveau de recommandation : avis d'experts)***.
- La durée optimale des traitements systémiques n'est pas bien définie. Notamment la durée de traitement par chimiothérapie alkylante, en cas d'obtention d'un contrôle tumoral, pourrait se limiter à 6-12 mois (durée non définie), en raison de la possible absence de bénéfice en SSP et en réponse objective à prolonger le traitement au-delà, du fait du risque de toxicité à

long terme, et de la possibilité de réintroduction à première progression (Lamarca *et al.* 2020; De Rycke *et al.* 2021).

- **La RIV au ^{177}Lu ciblant les récepteurs de la SST** (en France, au ^{177}Lu-DOTATATE) peut être discutée chez les patients ayant une TNE pancréatique métastatique présentant une expression forte (fixation tumorale ≥ fixation hépatique) et homogène des récepteurs de la SST en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ***(niveau de recommandation : grade B)***. Dans l'essai de phase III NETTER-2, les patients ayant une TNE digestive (pancréatique 54%) métastatique avec un Ki-67>10% sans progression morphologique traités en première ligne par 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATATE + octréotide 30 mg toutes les 8 semaines (puis toutes les 4 semaines après la RIV) avaient une SSP prolongée en comparaison à un bras non-standard consistant en octréotide 60 mg toutes les 4 semaines (médiane 22,8 vs. 8,5 mois ; HR 0,28 ; p<0,0001), ainsi qu'un taux de réponse morphologique plus élevé (43% vs. 9,3%) (Singh *et al.* 2024). Le bénéfice était maintenu dans le sous-groupe pancréatique (HR 0,34 [0,20-0,56]). Dans l'essai de phase III COMPETE comparant 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATOC toutes les 12 semaines à de l'évérolimus 10 mg/j chez des patients ayant une TNE G1 ou G2 digestive (pancréatique 57%) métastatique, chez les 47 patients traités en première ligne, la médiane de SSP était numériquement prolongée dans le bras RIV (médiane non atteinte après 30 mois vs. 18,1 mois (Walter *et al.* 2026a). Ainsi, la RIV pourrait être envisagée en première ligne dans des cas très particuliers, chez des patients ayant une TNE pancréatique métastatique ayant des facteurs pronostiques péjoratifs mais ne nécessitant pas de chimiothérapie (ou présentant des contre-indications), bien qu'elle n'ait actuellement pas d'AMM ni de remboursement en France dans cette indication. Dans les formes G3, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) est possible après validation en RCP RENATEN nationale. A noter que la toxicité à long terme (notamment hématologique) de la RIV utilisée comme ligne précoce n'a pas été suffisamment évaluée.
- **Un traitement de maintenance par analogue de la SST** peut être proposé après un traitement d'induction par chimiothérapie ou thérapie ciblée ou RIV ***(niveau de recommandation : grade C).*** L'étude PRODIGE 31/REMINET avait été interrompue par défaut d'inclusion mais avait rapporté, chez 53 patients traités par chimiothérapie en L1, que la SSP était numériquement prolongée en cas de maintenance par lanréotide LP 120 mg/28 jours en comparaison à un placebo (médiane 19,4 mois vs. 7,6 mois) (Lepage *et al.* 2022).

11.4.3.3.1.3. Traitement de seconde ligne (et ultérieures) des TNE pancréatiques avec métastases non-résécables (cf. Algorithme 11.8.7)

REFERENCES

- **Analogues de la SST à double dose** (intervalle réduit à 14 jours) ***(niveau de recommandation : grade C)***. Ils peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous analogues de la SST en première ligne, dans l'objectif de retarder l'utilisation d'un autre traitement potentiellement plus efficace mais aussi plus toxique, en particulier en cas de Ki-67 < 10 %. Dans l'étude de phase II CLARINET FORTE, la médiane de SSP était de 5,6 mois chez 48 patients ayant une TNE pancréatique métastatique recevant du lanréotide 120 mg/14 jours, après une durée initiale de 1,8 ans de traitement par lanréotide 120 mg/28 jours (Pavel et al. 2021). La SSP médiane était de 8 mois vs. 2,8 mois en cas de Ki-67 respectivement ≤ 10 % et > 10 %.
- **Chimiothérapie (voir première ligne)** ***(niveau de recommandation : grade B).***
- **RIV au ^{177}Lu ciblant les récepteurs de la SST** (en France, au ^{177}Lu-DOTATATE), chez les patients ayant une TNE pancréatique métastatique présentant une expression forte (fixation tumorale ≥ fixation hépatique) et homogène des récepteurs de la SST en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ***(niveau de recommandation : grade A)***. L'étude de phase II non comparative OCLURANDOM a rapporté une SSP médiane de 20,7 mois et un taux de réponse objective de 63 % chez 41 patients traités par 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATATE pour une TNE pancréatique métastatique surtout G2/G3 (80 %) prétraitée (chimiothérapie 57 %), ce qui était numériquement supérieur à la SSP médiane d'un bras contrôle traité par sunitinib 37,5 mg/j (médiane 11 mois, taux de réponse 30 %) (Baudin *et al.* 2026). Dans l'essai de phase III COMPETE, les patients ayant une TNE G1 ou G2 digestive (pancréatique 57 %) métastatique progressive (86% seconde ligne) traités par 4 cycles de ^{177}Lu- DOTATOC) toutes les 12 semaines avaient une SSP prolongée en comparaison à un bras évérolimus 10

mg/j (médiane 23,9 vs. 14,1 mois ; HR 0,67 ; p=0,022), ainsi qu'un taux de réponse morphologique plus élevé (22 % vs. 4 %) et une tendance à une survie globale prolongée (Walter *et al.* 2026a). Le bénéfice était maintenu dans le sous-groupe pancréatique (SSP médiane 24,5 vs. 14,7 mois ; HR 0,70). Ainsi, la RIV peut être envisagée en seconde ligne (ou ultérieure) chez les patients atteints d'une TNE pancréatique métastatique progressive G1 ou G2, bien qu'elle ne soit actuellement pas remboursée en France dans cette indication. Dans les formes G3 ainsi que dans les formes sécrétantes non contrôlées, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) est possible après validation en RCP RENATEN nationale.

- Les analogues de la SST à longue durée d'action peuvent être poursuivis pendant et après la RIV, même pour les TNE non fonctionnelles.
- **Évérolimus *(niveau de recommandation : grade A).*** Dans l'étude de phase III RADIANT-3 incluant 410 patients (prétraitement par analogues de la SST 50 %, chimiothérapie 50 %), la SSP médiane était de 11,0 mois dans le bras évérolimus (10 mg/j) vs. 4,6 mois dans le bras placebo (HR = 0,35 ; p < 0,001), avec un taux de réponse objective de respectivement 5 % vs 0 % (Yao *et al.* 2011, 2016a).
- **Sunitinib *(niveau de recommandation : grade A)***. Dans l'étude de phase 3 SUN1111 incluant 171 patients (prétraitement par analogues de la SST 36 %, chimiothérapie 69 %), la SSP médiane était de 11,4 mois dans le bras sunitinib (37,5 mg/j) vs. 5,5 mois dans le bras placebo (HR 0,42 ; p < 0,001), avec un taux de réponse objective de respectivement de 9,3 % vs 0 % (Raymond et al. 2011, 2018).
- **(Chimio)-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) *(niveau de recommandation : grade C)***. Voir première ligne (11.4.3.3.1.2).
- **Cabozantinib *(niveau de recommandation : grade A).*** Dans l'étude de phase III CABINET incluant 95 patients atteints de TNE pancréatique métastatique principalement de grade 2/3 et lourdement prétraités (analogues de la SST 97 %, évérolimus 80 %, chimiothérapie 62 %, RIV 58%, sunitinib 26%), la SSP médiane était de 13,8 mois dans le bras cabozantinib (60 mg/j) vs. 4,4 mois dans le bras placebo (HR = 0,23 ; p < 0,001), avec un taux de réponse objective de respectivement 19 % vs 0 % (Chan *et al.* 2025). Le cabozantinib peut donc être envisagé en cas de contre-indication ou après échec des autres traitements ; son efficacité en ligne plus précoce est probable mais n'a pas été démontrée formellement. L'obtention d'une balance efficacité/tolérance favorable semble plus facile à atteindre avec une dose initiale de 40 mg.

OPTIONS

- **Combinaison évérolimus + analogue de SST *(niveau de recommandation : grade C)***. Cette association pourrait être supérieure à l'évérolimus seul. Dans l'étude japonaise de phase III STARTER-NET incluant 178 patients ayant une TNE digestive métastatique G1/G2, la médiane de SSP était respectivement de 29,7 mois vs. 11,5 mois (HR 0,38, p<0,001), et le taux de réponse objective était respectivement de 26,8 % vs. 8,7 %, avec une tolérance similaire (Hijioka *et al.* 2025). Ces résultats n'ont néanmoins pas été confirmés, notamment en population occidentale.
- La **radio-embolisation à l'^{90}Yttrium** (ou radiothérapie intra-artérielle hépatique) peut être envisagée en alternative à la CEIAH ***(niveau de recommandation : grade C)***. Bien qu'insuffisamment évaluée dans les TNE, son efficacité clinique (en particulier en cas de syndrome fonctionnel) et morphologique (taux de réponse objective de 50 % en moyenne) semble similaire à celle de la CEIAH, avec une meilleure tolérance à court terme. Son coût direct est plus élevé (et la radio-embolisation n'est actuellement pas remboursée en France), mais son impact économique ne semble pas plus important compte tenu d'une toxicité et d'une durée d'hospitalisation moindres (Devcic *et al.* 2014). Le risque de lésions hépatiques post-radiques à long terme (fibrose, hypertension portale voire insuffisance hépatique) semble faible en cas de traitement ciblé (Tomozawa *et al.* 2018; Braat *et al.* 2020). Elle peut être envisagée chez des patients très sélectionnés, avec une maladie hépatique dominante réalisant un syndrome de masse localisé à une partie limitée du foie, idéalement périphérique, notamment en cas de contre-indication à la CEIAH (cf. supra) mais aussi dans certaines situations de progression hépatique focale accessible à un traitement sélectif.
- **Belzutifan** en cas de maladie de VHL germinale (***niveau de recommandation : avis d'experts).*** Par analogie avec la situation des TNE pancréatiques non métastatiques (Else

et al. 2024), le belzutifan (120 mg/j) pourrait être utilisé chez les patients ayant une TNE pancréatique métastatique développée dans le cadre de la maladie de VHL. En revanche, son efficacité faible en cas de TNE pancréatique sporadique (SSP médiane 3,9 mois, réponse objective 7 % dans l'étude LITESPARK-015-A2 (Capdevila *et al.* 2025b) ne permet pas de recommander son utilisation en dehors de la maladie de VHL.

- La **chirurgie de réduction tumorale** peut être envisagée dans des situations très sélectionnées, notamment chez les patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement antisécrétoire optimal, et si le résidu tumoral anticipable consisterait en des lésions infracentimétriques ***(niveau de recommandation : accord d'experts).***
- La **transplantation *hépatique*** *peut* être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki-67 bas (<5 -10 %, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (< 55-60 ans), sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primitive a déjà été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique ***(niveau de recommandation : grade C)*** (Fan *et al.* 2015).
- **Une immunothérapie** combinant un anti-PD1 (ou anti-PDL1) et un anti-CTLA4 pourrait être pertinente, si disponible, chez les patients ayant une TNE pancréatique associée à un statut MMRd déficient (de Mestier *et al.* 2025). L'acquisition d'un phénotype hypermutateur est en effet possible chez environ 30-50 % des patients présentant une transformation de haut grade, en général en lien avec une mutagénicité induite par les traitements successifs par agents alkylants et RIV.

ESSAIS CLINIQUES

- **STELLAR-311 (XL092-311)** : Étude de phase 2/3, multicentrique, randomisée ouverte, comparant le zanzalintinib versus évérolimus chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine localement avancée non résécable ou métastatique prétraitée (NCT06943755, Promotion Exelixis, Coordinateur France : Dr J. Hadoux, Villejuif).
- **BRAVESST2** : Étude de phase 1/2 d'escalade de dose portant sur le CRN09682 avec une phase d'extension chez des participants atteints de néoplasmes neuroendocrines (NNE) métastatiques progressifs exprimant le récepteur de la somatostatine de type 2 (SST2) et d'autres tumeurs solides exprimant le SST2 (NCT07129252, Promotion Crinetics, Coordinateur France : Pr L. de Mestier, Clichy, en cours d'ouverture).

11.4.3.3.2. TNE intestinales (et autres TNE non-duodéno-pancréatiques) associées à des métastases non résécables

11.4.3.3.2.1. Exérèse de la TNE intestinale primitive en cas de métastases non résécables

REFERENCES

- L'exérèse de la TNE grêlique primitive et des lésions mésentériques associées doit être systématiquement envisagée en cas de symptômes en rapport avec ces lésions (occlusion, ischémie mésentérique, douleur).
- Une cholécystectomie doit être systématiquement réalisée lors de toute chirurgie (en particulier, de chirurgie initiale) chez les patients atteints de TNE de l'intestin grêle métastatique, en raison des risques de lithiase vésiculaire associés aux analogues de la SST et de cholécystite ischémique liée à la CEIAH (Niederle *et al.* 2016; Brighi *et al.* 2019).

OPTIONS

- En l'absence de symptômes en rapport avec la TNE grêlique primitive et/ou la masse mésentérique métastatique et si cette masse est résécable, la résection chirurgicale doit systématiquement être discutée en RCP RENATEN en fonction de l'âge et de l'état général du patient, de la résécabilité de la masse mésentérique, du risque de résection intestinale étendue susceptible de conduire à un syndrome de grêle court, de l'étendue de la maladie et du projet thérapeutique. L'impact de cette stratégie sur la survie reste débattu (Van Den Heede *et al.* 2022). La résection ayant notamment pour but de limiter le risque de chirurgie en urgence, elle parait donc particulièrement justifiable en cas de masse mésentérique jugée "menaçante" (Deguelte *et al.* 2022b).
- Vu le risque élevée (25 %) de l'atteinte ovarienne en cas de TNE de l'intestin grêle avancée, ainsi que les complications potentielles et la moindre sensibilité aux traitements systémiques, une

annexectomie bilatérale prophylactique lors de la chirurgie du primitif chez la femme ménopausée peut être envisagée après discussion avec la patiente (Limbach *et al.* 2020).

11.4.3.3.2.2. Traitement de première ligne des TNE intestinales avec métastases non résécables (cf. Algorithme 11.8.7.)

REFERENCES

- **Chez les patients asymptomatiques, ayant un envahissement hépatique < 50 %, un Ki-67 < 10% et pas de progression morphologique :**
  - **Analogues de la SST :** lanréotide Autogel 120 mg/28j ou octréotide LP 30 mg/28j ***(niveau de recommandation : grade A)*** (Caplin et al. 2014; Rinke et al. 2016).

- **En cas de progression et/ou de métastases symptomatiques malgré un traitement bien conduit, et/ou d'envahissement hépatique > 50% et/ou de Ki-67 > 10% (et/ou en cas de métastases osseuses significatives) :**
  - **Analogues de la SST** en cas de progression lente (seuil non défini et variable selon la situation clinique) et s'il est jugé raisonnable d'attendre avant de passer à un traitement plus agressif, ou en cas de contre-indication aux autres traitements systémiques ***(niveau de recommandation: grade B)*** (Modlin *et al.* 2010; Caplin *et al.* 2014; Rinke *et al.* 2016).
  - **RIV au ^{177}Lu ciblant les récepteurs de la SST** (en France, au ^{177}Lu-DOTATATE), chez les patients ayant une TNE intestinale métastatique présentant une expression forte (fixation tumorale ≥ fixation hépatique) et homogène des récepteurs de la SST en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ***(niveau de recommandation : grade B)***. Dans l'essai de phase III NETTER-2, les patients ayant une TNE digestive (intestinale 41%) métastatique avec un Ki-67 > 10 % sans progression morphologique traités en première ligne par 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATATE + octréotide 30 mg toutes les 8 semaines (puis toutes les 4 semaines après la RIV) avaient une SSP prolongée en comparaison à un bras non-standard consistant en octréotide 60 mg toutes les 4 semaines (médiane 22,8 vs. 8,5 mois ; HR 0,28 ; p<0,0001), ainsi qu'un taux de réponse morphologique plus élevé (43 % vs. 9,3 %) (Singh *et al.* 2024). Le bénéfice était maintenu dans le sous-groupe de l'intestin grêle (HR 0,23 [0,12-0,46]). Dans l'essai de phase III COMPETE comparant 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATOC) toutes les 12 semaines à de l'évérolimus 10 mg/j chez des patients ayant une TNE G1 ou G2 digestive (intestinale 43 %) métastatique, chez les 47 patients traités en première ligne la médiane de SSP était numériquement prolongée dans le bras RIV (médiane non atteinte après 30 mois vs. 18,1 mois (Walter *et al.* 2026a). Ainsi, la RIV peut être envisagée en première ligne chez des patients ayant une TNE intestinale métastatique ayant des facteurs pronostiques péjoratifs.

OPTIONS :

- Une **surveillance** est envisageable en cas de facteurs de bon pronostic et de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible.
- **Embolisation intra-artérielle hépatique (EIAH)** ***(niveau de recommandation : grade C)***. Elle peut être discutée si la maladie hépatique est prédominante, notamment en cas de symptômes et/ou de syndrome fonctionnel mal contrôlé (de Mestier *et al.* 2017b; Lamarca *et al.* 2024). La présence de métastases extra-hépatiques (notamment osseuses) ne contre-indique pas l'EIAH si celles-ci ne sont pas prédominantes, asymptomatiques et non symptomatiques. La chimioembolisation ne semble pas plus efficace que l'embolisation seule dans les TNE intestinales métastatiques (Gupta et al. 2005; Maire et al. 2012; de Mestier et al. 2017b), mais pourrait permettre d'obtenir un taux de réponse objective plus important (Védie *et al.* 2025). L'indication doit être validée en RCP RENATEN en présence d'un radiologue interventionnel, en raison du risque élevé de morbidité. Les contre-indications absolues à l'EIAH sont l'anastomose bilio-digestive ou l'endoprothèse biliaire, la dilatation des voies biliaires et la thrombose portale complète. Pour réduire la morbidité, le volume du foie peut être segmenté en 2-3 zones à traiter successivement avec un délai de 4 à 8 semaines entre chacune.

11.4.3.3.2.3. Traitement de seconde ligne (et ultérieures) des TNE intestinales avec métastases non résécables (cf. Algorithme 11.8.7.)

REFERENCES

- **Analogues de la SST à double dose** (intervalle réduit à 14 jours) ***(niveau de recommandation : grade C)***. Ils peuvent être utilisés chez les patients progressant après une stabilisation prolongée sous analogues de la SST en première ligne, dans l'objectif de retarder l'utilisation d'un autre traitement potentiellement plus efficace mais également potentiellement plus toxique, en particulier en cas de Ki-67 <10%. Dans l'étude de phase II CLARINET FORTE, la médiane de SSP était de 8,3 mois chez 51 patients ayant une TNE intestinale métastatique recevant du lanréotide 120 mg/14 jours, après une durée initiale de 1,3 ans de traitement par lanréotide 120 mg/28 jours (Pavel et al. 2021). La SSP médiane était de 8,6 mois vs. 5,5 mois en cas de Ki-67 respectivement ≤10% ou >10%. Des résultats similaires étaient rapportés dans le bras contrôle de l'étude NETTER-1 (octréotide 60 mg/4 semaines ; 8,5 mois) (Strosberg *et al.* 2017).
- **RIV au ^{177}Lu ciblant les récepteurs de la SST** (en France, au ^{177}Lu-DOTATATE), chez les patients ayant une TNE intestinale métastatique présentant une expression forte (fixation tumorale ≥ fixation hépatique) et homogène des récepteurs de la SST en TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ***(niveau de recommandation : grade A).*** Dans l'essai de phase III NETTER-1, les patients (n=229) ayant une TNE intestinale G1 ou G2 métastatique progressive après analogues de la SST traités par 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATATE toutes les 8 semaines (+ octréotide 30 mg/28 jours) avaient une SSP prolongée en comparaison à un bras octréotide 60 mg/28 jours (médiane 28,4 vs. 8,5 mois ; HR 0,21 ; p=0,0001), ainsi qu'un taux de réponse morphologique plus élevé (18% vs. 3%), et une survie globale médiane numériquement prolongée (48 mois vs. 36.3 mois) (Strosberg *et al.* 2017, 2021). Dans l'essai de phase III COMPETE, les patients ayant une TNE G1 ou G2 digestive (intestinale 43%) métastatique progressive (86% seconde ligne) traités par 4 cycles de ^{177}Lu-DOTATOC) toutes les 12 semaines avaient une SSP prolongée en comparaison à un bras évérolimus 10 mg/j (médiane 23,9 vs. 14,1 mois ; HR 0,67 ; p<0,02), ainsi qu'un taux de réponse morphologique plus élevé (22% vs. 4%) (Walter *et al.* 2026a). Le bénéfice était maintenu dans le sous-groupe intestinal (SSP médiane 23,9 vs. 12 mois ; HR 0,64). Dans les formes G3, un cadre de prescription compassionnelle (CPC) est possible après validation en RCP RENATEN nationale.
- **EIAH,** voir 1ère ligne.
- **Évérolimus *(niveau de recommandation : grade A).*** Dans l'étude de phase III RADIANT-4 incluant 302 patients ayant une TNE G1/G2 gastrointestinale (58%) ou pulmonaire non fonctionnelle (prétraitement par analogues de la SST 54%, chimiothérapie 25%, RIV 21%), la SSP médiane était de 11,0 mois dans le bras évérolimus (10 mg/j) vs. 3,9 mois dans le bras placebo (HR = 0,48 ; p < 0,001), avec un taux de réponse objective de respectivement 2 % vs 1 % (Yao et al. 2016b). L'activité antitumorale de l'évérolimus a également été suggérée dans les TNE intestinales fonctionnelles métastatiques (Pavel et al. 2011).
- **Cabozantinib *(niveau de recommandation : grade A).*** Dans l'étude de phase III CABINET incluant 203 patients atteints de TNE extra-pancréatique (gastrointestinale 52%) métastatique principalement de grade 2 et lourdement prétraités (analogues de la SST 93%, évérolimus 69%, RIV 60%, chimiothérapie 31%), la SSP médiane était de 8,4 mois dans le bras cabozantinib (60 mg/j) vs. 3,9 mois dans le bras placebo (HR = 0,38 ; p < 0,001), avec un taux de réponse objective de respectivement 5 % vs 0 % (Chan *et al.* 2025). Le bénéfice était maintenu dans le sous-groupe gastrointestinal (HR 0,47 [0,28-0,80]). Le cabozantinib peut donc être envisagé si contre-indication ou après échec des autres traitements ; son efficacité en ligne plus précoce est probable mais n'a pas été démontrée formellement. L'obtention d'une balance efficacité/tolérance favorable semble plus facile à atteindre avec une dose initiale de 40 mg.

OPTIONS :

- **Combinaison évérolimus + analogue de SST *(niveau de recommandation : grade C)***. Cette association pourrait être supérieure en comparaison à l'évérolimus seul. Dans l'étude japonaise de phase III STARTER-NET incluant 178 patients ayant une TNE digestive métastatique G1/G2, la médiane de SSP était respectivement de 29,7 mois vs. 11,5 mois (HR 0,38, p<0,001), et le taux de réponse objective était respectivement de 26,8 % vs. 8,7 %, avec

une tolérance similaire (Hijioka *et al.* 2025). Ces résultats n'ont néanmoins pas été confirmés, notamment pas en population occidentale.

- La **radio-embolisation à l'^{90}Yttrium** (ou radiothérapie intra-artérielle hépatique) peut être envisagée en alternative à l'EIAH ***(niveau de recommandation : grade C)***. Bien qu'insuffisamment évaluée dans les TNE, son efficacité clinique (en particulier en cas de syndrome fonctionnel) et morphologique (taux de réponse objective de 50% en moyenne) semble similaire à celle de l'EIAH, avec une meilleure tolérance à court terme. Son coût direct est plus élevé, mais son impact économique ne semble pas plus important (et la radio-embolisation n'est actuellement pas remboursée en France), au bénéfice d'une toxicité et d'une durée d'hospitalisation moindres (Devcic *et al.* 2014). Le risque de lésions hépatiques post-radiques à long terme (fibrose, hypertension portale voire insuffisance hépatique) semble faible en cas de traitement ciblé (Tomozawa *et al.* 2018; Braat *et al.* 2020). Elle peut être envisagée chez des patients très sélectionnés, avec une maladie hépatique dominante réalisant un syndrome de masse localisé à une partie limitée du foie, idéalement périphérique, notamment en cas de contre-indication à l'EIAH (cf. supra) mais aussi dans certaines situations de progression hépatique focale accessible à un traitement sélectif.
- La **chimiothérapie** peut être utilisée en cas de contre-indication ou d'échec des autres modalités de traitement, notamment en cas de progression rapide et d'indice Ki-67 élevé, car les TNE intestinales ont une chimio-sensibilité très faible ***(niveau de recommandation: grade C)*** (Lamarca *et al.* 2016, 2024).
    - **La chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX)** est possiblement celle dont la plus grande efficacité peut être attendue, mais sans évaluation prospective disponible (Girot *et al.* 2022; Lacombe *et al.* 2023).
    - **La chimiothérapie à base d'alkylants** est peu efficace dans les TNE intestinales. Dans une étude randomisée mais ancienne, l'association 5FU-streptozotocine ne prolongeait pas la survie en comparaison à l'interféron (Dahan et al. 2009). Les associations dacarbazine + LV5FU2 et témozolomide + capécitabine peuvent être utilisées (de Mestier et al. 2019b). **Le statut MGMT** peut être déterminé avant de sélectionner un schéma de chimiothérapie ***(avis d'expert)*** (voir 14.3.3.1.2.2 ci-dessus), mais la grande majorité des TNE intestinales ont un statut MGMT proficient, expliquant en partie leur très faible sensibilité aux agents alkylants (Kulke *et al.* 2009).
    - **L'ajout du bévacizumab** a montré des résultats prometteurs en association avec la capécitabine et le FOLFOX (Mitry *et al.* 2014; Lacombe *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- **L'interféron alfa pégylé** peut être utilisé en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements, notamment chez les patients atteints d'un syndrome sécrétoire persistant malgré les ASST. Dans une étude de phase III, la combinaison interféron-octréotide permettait d'atteindre une SSP médiane de 15,4 mois (Yao *et al.* 2017) ***(niveau de recommandation : grade C).*** Dans une autre étude de phase III, l'interféron était associé à un bénéfice non significatif en SSP par rapport à la chimiothérapie par 5FU-streptozotocine (14,1 mois contre 5,5 mois) (Dahan *et al.* 2009). Les formes pégylées recombinantes n'ont pas d'AMM mais sont mieux tolérées que les formes standard et sont les seules formes disponibles en France actuellement.
- La **chirurgie de réduction tumorale** peut être envisagée dans des situations très sélectionnées, notamment chez les patients atteints d'un syndrome fonctionnel mal contrôlé malgré un traitement antisécrétoire optimal, et si le résidu tumoral anticipable consisterait en des lésions infracentimétriques ***(niveau de recommandation : accord d'experts).***
- La **transplantation hépatique** peut être envisagée en cas de métastases hépatiques diffuses non résécables, non ou très lentement évolutives, avec un Ki-67 bas (< 5-10%, non déterminé précisément), en l'absence de métastases extra-hépatiques, si le patient est jeune (< 55-60 ans), sans hépatomégalie, chez qui la tumeur primitive a déjà été réséquée et après un recul évolutif suffisant à partir du diagnostic de la maladie métastatique ***(niveau de recommandation : grade C)*** (Fan *et al.* 2015).

ESSAIS CLINIQUES

- **STELLAR-311 (XL092-311)** : Étude de phase 2/3, multicentrique, randomisée ouverte, comparant le zanzalintinib versus évérolimus chez des patients atteints d'une tumeur neuroendocrine localement avancée non résécable ou métastatique prétraitée (NCT06943755, Promotion Exelixis, Coordinateur France : Dr J. Hadoux, Villejuif).

- **RIALTO :** Essai Randomisé évaluant l'Intervalle d'Administration du [177Lu]Lu-DOTATATE dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) avancées de l'intestin moyen (NCT06878664, Promotion GETNE, Coordinateur France : Dr E. Baudin, Villejuif).
- **RELUTH :** Étude prospective de phase 2 randomisée évaluant les schémas de retraitement par [177Lu]Lu-DOTATATE chez les patients présentant une nouvelle progression de leur tumeur neuroendocrine intestinale bien différenciée (NCT04954820, Promotion Institut du Cancer de Montpellier, Coordinateur : Pr E. Deshayes, Montpellier).
- **BRAVESST2 :** Étude de phase 1/2 d'escalade de dose portant sur le CRN09682 avec une phase d'extension chez des participants atteints de néoplasmes neuroendocrines (NNE) métastatiques progressifs exprimant le récepteur de la somatostatine de type 2 (SST2) et d'autres tumeurs solides exprimant le SST2 (NCT07129252, Promotion Crinetics, Coordinateur France : Pr L. de Mestier, Clichy, en cours d'ouverture).
- **LUTIBI :** Étude prospective, visant à évaluer la spécificité et la sensibilité de l'index basé sur l'inflammation comme marqueur de prédiction de la réponse clinique et radiologique, chez des patients traités par Lu-177 oxodotréotide pour une tumeur neuroendocrine intestinale inopérable ou métastatique, progressive, de grade 1 ou 2 (NCT06876532, Promotion Institut Claudius Rigaud, Coordinateur : Dr L. Vija, Toulouse

11.4.3.3.3. Traitement des localisations métastatiques particulières

11.4.3.3.3.1. Métastases osseuses

- Les métastases osseuses peuvent se développer chez environ 20% des patients atteints de TNE digestive métastatique, sont parfois symptomatiques et pourraient être associées à un pronostic péjoratif (Scharf *et al.* 2018; Garcia-Torralba *et al.* 2021; Fazio *et al.* 2026). L'incidence des métastases osseuses a augmenté avec l'utilisation croissante de modalités d'imagerie très sensibles (TEP/TDM) et en raison du nombre croissant de patients ayant une survie prolongée. Cependant, la découverte de micro-métastases osseuses (mal défini, <5 métastases infracentimétriques non symptomatiques) n'impacte probablement pas le pronostic ; et son impact sur la prise en charge est incertain (Deleval *et al.* 2021). La connaissance de métastases osseuses peut néanmoins faire moduler les modalités de suivi, ces lésions étant principalement visibles en TEP/TDM.
- La scintigraphie osseuse n'est pas indiquée dans les NNE.
- La prise en charge des métastases osseuses repose sur (Fazio *et al.* 2026) :
    - la détection en imagerie en privilégiant les modalités les plus sensibles (IRM, TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC et à la ^{18}FDOPA) ;
    - l'évaluation du caractère ostéolytique ou condensant et du risque de complications osseuses associée ;
    - la surveillance par imagerie conventionnelle (IRM de préférence) ;
    - la prévention des évènements osseux (compression médullaire, fractures, douleurs intenses, hypercalcémie), chez des patients qui ont une survie prolongée et donc avec un objectif de contrôle local à long terme.
- La prise en charge médicamenteuse préventive implique l'utilisation d'acide zolédronique en intraveineux ou de dénosumab en sous cutané (Coleman *et al.* 2020). Compte tenu du risque d'effet rebond sous dénosumab et du traitement au long cours prévisible chez les patients atteints de TNE avec métastases, l'acide zolédronique à posologie adaptée à la fonction rénale (une injection toutes les 12 semaines) est recommandé en cas de maladie osseuse majeure à risque de complications et/ou après survenue d'un premier évènement osseux. La durée du traitement est prolongée et non codifiée. Une surveillance du bilan phosphocalcique et de l'état bucco-dentaire est nécessaire pour prévenir le risque d'ostéonécrose de mâchoire (Coleman *et al.* 2020; Cives *et al.* 2021). Cet avis dérive des recommandations européennes pour les cancers plus fréquents, sans données spécifiques concernant la balance bénéfices/risques dans les NNE, notamment en cas d'utilisation prolongée.
- Un traitement loco-régional à visée préventive doit être discuté en cas de métastases osseuses jugées à risque, en particulier les techniques de radiologie interventionnelle (ablation percutanée en particulier thermoablation, ostéosynthèse, cimentoplastie) (Delpla *et al.* 2019) et de radiothérapie en privilégiant les approches stéréotaxiques avec dose ablative permettant un contrôle local prolongé.

- En cas de symptômes (douleur, compression) et/ou dans un contexte de traitement de complications, les traitements suivants peuvent être envisagés : radiothérapie, chirurgie, ablation percutanée (par radiofréquence, cryoablation, etc.).

11.4.3.3.3.2. Métastases péritonéales

REFERENCES

- La résection chirurgicale de la carcinose péritonéale doit être envisagée lorsque celle-ci peut être complète, car elle semble alors être associée à un bénéfice de survie (de Mestier *et al.* 2015d; Benhaim *et al.* 2021; Wonn *et al.* 2021; Hajjar *et al.* 2022) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- L'ajout d'une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique à une cytoréduction chirurgicale macroscopiquement complète ne semble pas être associé à un avantage de survie mais entraîne une morbidité plus élevée (Elias *et al.* 2014; Hajjar *et al.* 2022). Il n'est donc pas recommandé hors essai thérapeutique ***(niveau de recommandation: grade C).***
- En cas de carcinose péritonéale diffuse, une résection chirurgicale initialement prévue ne doit pas être réalisée (sauf en situation d'urgence), afin de pouvoir conserver la possibilité ultérieure d'une chirurgie de la carcinose péritonéale dans un centre expert.

11.5. Traitement des CNE (peu différenciés) digestifs

11.5.1. Généralités concernant les CNE digestifs

- Les CNE représentent moins de 5% des NEN digestives. Ils se caractérisent par une morphologie cellulaire peu différenciée, à petites ou grandes cellules, un index Ki-67 > 20% (généralement > 50%), une forte agressivité biologique et sont principalement diagnostiqués à un stade métastatique, avec des symptômes liés à la tumeur fréquents et une altération de l'état général (Sorbye *et al.* 2023).
- Une relecture systématique par un anatomopathologiste expert du réseau ENDOCANpath est recommandée. Les immunomarquages p53 et Rb sont utiles pour les différencier des TNE bien différenciées G3 qui nécessitent une prise en charge différente (voir 11.3.2). L'expression de DLL3 (delta-like ligand 3) devient un biomarqueur prédictif important chez ces patients compte-tenu du développement clinique d'anticorps monoclonaux thérapeutiques bispécifiques anti CD3/anti DLL3 dans cette indication.
- Une fois le diagnostic de CNE posé, l'initiation d'un traitement antitumoral spécifique constitue une urgence oncologique.
- Au diagnostic de CNE métastatique, l'utilisation du score GI-NEC permet la stratification pronostique des patients atteints de CNE métastatiques d'origine digestive ou inconnue. Ce score composite est un facteur pronostique indépendant de la survie globale dans plusieurs études ; il intègre cinq variables cliniques et biologiques disponibles au diagnostic (Lamarca *et al.* 2017; Walter *et al.* 2023).
    - Métastases hépatiques : Absence (0 pt) ou Présence (1 pt).
    - Phosphatases Alcalines (PAL) : ≤ N (0 pt), > N à < 3N (1 pt), ou ≥ 3N (2 pts).
    - LDH : ≤ N (0 pt) ou > N (1 pt).
    - État général (ECOG PS) : 0-1 (0 pt) ou ≥ 2 (1 pt).
    - Index Ki-67 : ≤ 80 % (0 pt) ou > 80 % (1 pt).

  Le total des points permet de classer les patients en deux groupes pronostiques distincts :
    - Score A (Pronostic favorable) : Total de 0 à 2 points.
    - Score B (Pronostic défavorable) : Total de 3 à 6 points

11.5.2. Traitement des CNE digestifs non métastatiques

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

REFERENCES

- Un traitement multimodal est recommandé chaque fois que l'état général du patient le permet.
- Une **résection chirurgicale à visée curative (R0)** doit toujours être envisagée s'il n'y a pas de métastases à distance après une évaluation morphologique approfondie incluant une IRM hépatique et une TEP/TDM au ^{18}FDG, et si les risques de morbidité et de mortalité sont

acceptables compte tenu du risque élevé de récidive (Dasari *et al.* 2022; Sorbye *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade C).***

- Une chimiothérapie néoadjuvante est recommandée si une résection chirurgicale est envisagée avec une intention curative. Elle permet de programmer la chirurgie et de sélectionner les patients qui ne présentent pas de progression rapide d'emblée (Alese *et al.* 2019; Pellat *et al.* 2020; Sorbye *et al.* 2023). Cette chimiothérapie peut consister en 3-4 cycles d'étoposide-platine (cisplatine ou carboplatine) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Une association à la radiothérapie externe pour les localisations telles que l'œsophage ou la jonction œsogastrique, le duodénum, l'ampoule, la tête du pancréas, le rectum et le canal anal sera discutée systématiquement (Dasari *et al.* 2022; Sorbye *et al.* 2023).
- Une chimiothérapie à visée adjuvante est recommandée si une résection chirurgicale a été faite avec une intention curative (Alese *et al.* 2019; Pellat *et al.* 2020; Sorbye *et al.* 2023). Elle peut consister en 3-4 cycles d'étoposide-platine (cisplatine ou carboplatine) (ou 2-3 cycles si une chimiothérapie néoadjuvante a déjà été administrée) ***(niveau de recommandation : grade C).***
- Aucune irradiation cérébrale prophylactique n'est indiquée dans les CNE digestifs.
- Si la chirurgie ne peut pas être envisagée avec une intention curative, est contre-indiquée ou est considérée à haut risque, une chimiothérapie par étoposide-platine est recommandée.

OPTIONS

- La place de la radiothérapie adjuvante ou néoadjuvante en association ou non à la chimiothérapie chez les patients avec CNE digestif résécable n'est pas définie. Elle peut être discutée au cas par cas en RCP, en particulier pour les CNE du rectum (Modrek *et al.* 2015).
- Une résection chirurgicale secondaire d'un CNE initialement non résécable peut être exceptionnellement possible, bien que son bénéfice de survie ne soit pas démontré.

ESSAI CLINIQUE

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

11.5.3. Traitement des CNE digestifs métastatiques

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

REFERENCES

- Traitement de première ligne :
  - Le traitement de référence est la chimiothérapie par étoposide - platine (cisplatine ou carboplatine), qui peut donner des taux de réponse d'environ 40-50% associés à une SSP d'environ 6-9 mois et une survie globale médiane d'environ un an (Moertel *et al.* 1991; Mitry *et al.* 1999; Sorbye *et al.* 2013) ***(niveau de recommandation : grade B).***
  - L'efficacité de la chimiothérapie doit être évaluée tous les 2-3 cycles, soit toutes les 6 à 8 semaines.
  - La chimiothérapie de première ligne doit être administrée jusqu'à un total de 6 mois (8 cycles), puis une pause thérapeutique peut être instaurée chez les patients n'ayant pas progressé. Aucun traitement d'entretien n'est alors recommandé.
  - Un rechallenge par étoposide - platine (cisplatine ou carboplatine) peut être proposé si la progression de la tumeur survient après au moins 3 mois de surveillance sans traitement après la fin de la première ligne (pause thérapeutique), et/ou chez les patients ayant présenté une réponse objective initiale (Hadoux *et al.* 2022).
  - Si la progression tumorale survient au cours des 3 premiers mois de pause, une chimiothérapie de deuxième intention doit être envisagée.

- Traitement de seconde ligne (et au-delà) :
  - La chimiothérapie par FOLFIRI est le traitement de seconde ligne de référence dans les CNE métastatiques (Hentic *et al.* 2012; Walter *et al.* 2017). L'ajout du bévacizumab n'apporte pas de bénéfice de survie (Walter *et al.* 2023) ***(niveau de recommandation : grade B).***

- L'inclusion dans les essais cliniques doit être envisagée dans la mesure du possible, sinon l'inscription prospective doit être encouragée.

OPTIONS

- Le **FOLFOX** donne un taux de réponse objective de 21-29% associé à une SSP médiane de 2,5 à 4,5 mois (Hadoux et al. 2015; Walter et al. 2017).
- Des combinaisons à base d'**agents alkylants** (témozolomide ou dacarbazine) sont envisageables bien que leur efficacité ait été mal étudiée (Couronne et al. 2020).
- Si disponible, l'administration d'une **immunothérapie** inhibant les checkpoints immunitaires peut être envisagée chez les patients ayant un CNE avancé réfractaire présentant une instabilité des microsatellites et/ou une charge tumorale élevée. Une double immunothérapie (anti-PD-(L)1 + anti-CTLA-4) semble plus efficace qu'une monothérapie (Capdevila *et al.* 2023; Sorbye *et al.* 2023; Walter *et al.* 2026b) ***(niveau de recommandation : grade C).***

ESSAIS CLINIQUES

- **FOLFIRINEC (PRODIGE 69) :** Essai de phase II randomisé du FOLFIRINOX versus platine-étoposide en première ligne de traitement des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 métastatiques gastro-entéro-pancréatiques et de primitif inconnu associé à l'établissement d'un profil moléculaire (NCT04325425, Promotion FFCD, Coordinateur : Dr J. Hadoux, Villejuif)
- **DAREON-NEC-1** : Essai de phase III, multicentrique, ouvert, randomisé et contrôlé, évaluant l'obrixtamig par voie intraveineuse en association avec le carboplatine et l'étoposide versus carboplatine et étoposide seul, en traitement de première ligne chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines extrapulmonaires localement avancés non résécables ou métastatiques et positifs pour DLL3 (NCT07544654, Promotion : Boerhinger-Ingelheim, Coordinateur France : Pr L. de Mestier, Clichy).
- **TARLANEC (GCO-003) :** Essai de phase III randomisé du tarlatamab versus chimiothérapie standard chez les patients atteints de carcinomes neuroendocrines avancés, pulmonaires ou gastro-entéro-pancréatiques peu différenciés prétraités (NCT06937905, Promoteur IFCT, Coordinateur : Dr N. Girard, Paris).

11.6. Surveillance post-thérapeutique

11.6.1. Situations ne nécessitant pas de surveillance

REFERENCES

- La surveillance est inutile lorsque le risque de récidive locale ou à distance est négligeable :
  - TNE de l'appendice pour laquelle il n'existe pas d'indication de colectomie complémentaire (section 11.4.2.6) ;
  - TNE de l'appendice < 20 mm ayant un index Ki-67 bas (seuil non défini), qui a été traitée par colectomie avec curage complémentaires sans atteinte ganglionnaire à l'examen anatomo-pathologique définitif ;
  - TNE rectale G1, < 10 mm, réséquée en totalité (R0), sans invasion musculaire (T1a), sans invasion lymphovasculaire, sans ganglion lymphatique suspect (section 11.4.2.8).

11.6.2. Surveillance des TNE digestives

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

11.6.2.1. Surveillance des TNE digestives non métastatiques

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

- Les données sur base de population sur les récidives sont limitées. Les données du registre de l'Ontario portant sur 936 TNE gastro-entéro-pancréatiques réséquées, montrent que l'incidence cumulée de récidive des TNE du grêle était de 52,9% à 10 ans et de 62,0% à 15 ans (Singh *et al.* 2018). Pour les TNE pancréatiques, ces incidences étaient respectivement de 57,0% et 69,4%. À l'inverse, une étude associant la base des registres américains SEER et les données Medicare portant sur une population plus âgée ne retrouvait que 1% d'événements métastatiques supplémentaires entre 5 et 10 ans (Shen *et al.* 2017). Ces résultats ne permettent donc pas de définir une durée uniforme de surveillance ni de démontrer le bénéfice d'un suivi radiologique prolongé sur la survie. Ils plaident néanmoins pour une surveillance individualisée, pouvant être poursuivie au-delà de 10 ans chez les patients jeunes ou en bon état général présentant une TNE du grêle ou du pancréas à risque de récidive, c'est-à-dire en cas de tumeur initialement avec un envahissement loco-régionale ou ganglionnaire, de grade ≥ 2, de taille > 2 cm, avec invasion vasculaire. À l'inverse, un espacement progressif, voire un arrêt du suivi systématique, peut être discuté après 5 à 10 ans chez les patients âgés ayant des comorbidités importantes et une tumeur localisée de petite taille, de grade 1, complètement réséquée et sans atteinte ganglionnaire. Les données actuellement disponibles documentent un risque persistant jusqu'à 15 ans, mais ne permettent pas de justifier scientifiquement un calendrier radiologique uniforme jusqu'à 20 ans ou à vie.
- Le suivi est clinique, biologique et radiologique (imagerie en coupe). Il peut être endoscopique selon le siège de la tumeur primitive.

REFERENCES

- Pour les TNE qui ont été réséquées par chirurgie à visée curative : l'imagerie morphologique et la technique d'imagerie nucléaire initialement positive doivent être réalisées après 3-6 mois (bilan post-opératoire évaluant s'il reste des lésions), puis l'imagerie morphologique doit être réalisée tous les 6-12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12-24 mois pendant 15 ans puis tous les 5 ans.
- La scanographie et l'IRM avec des séquences de diffusion (idéalement avec agents de contraste hépato-spécifiques) sont les modalités de surveillance de référence. L'IRM abdominale étant non irradiante et plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques, elle peut être utilisée en alternance avec la scanographie thoraco-abdominale-pelvienne, qui évalue de manière plus appropriée les lésions extra-hépatiques.
- En cas de syndrome héréditaire, une surveillance spécifique appropriée est nécessaire.
- Une imagerie nucléaire (TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ou à la ^{18}FDOPA) doit être faite en cas de doute sur une éventuelle récidive. En revanche, l'intérêt de la réalisation d'une imagerie nucléaire régulière, si elle était initialement positive, n'a pas été démontrée, bien qu'elle soit suggérée par l'ENETS pour les TNE bien différenciées (Knigge *et al.* 2017). La TEP au ^{18}FDG n'a pas sa place dans le suivi des TNE bien différenciées.
- Ces propositions de surveillance, notamment le type et l'intervalle des examens, doivent être modulées en fonction des facteurs pronostiques, notamment la localisation tumorale primitive, le grade tumoral, la taille et le stade, le caractère complet de la résection, l'espérance de vie prévisible, les modalités de la prise en charge chirurgicale initiale, etc. L'idéal est de faire préciser les modalités de surveillance en RCP RENATEN.
- Cas particuliers :
    - TNE gastriques de type 1 et 5 : endoscopie gastrique annuelle jusqu'à obtention de la résection des lésions > 10 mm (dans les types 1, il restera toujours quelques lésions millimétriques) puis tous les 2-3 ans. La réalisation systématique de biopsies fundiques multiples en muqueuse non polypoïde est recommandée pour assurer le dépistage de la dysplasie exocrine (type 1) (Panzuto *et al.* 2023).
    - Petites TNE pancréatiques surveillées : IRM annuelle.
    - TNE appendiculaire opérée, N1 ou N0 mais avec facteurs de haut risque (taille > 20 mm, G2 haut ou G3) : imagerie abdomino-pelvienne (scanner ou IRM) annuelle (Kaltsas *et al.* 2023).
    - TNE rectale réséquée mais facteur(s) de risque (R1, > 15 mm, invasion lymphovasculaire ou G2) : recto-sigmoïdoscopie annuelle, associée à une EE (notamment si R1) ou une IRM pelvienne et hépatique annuelle, pendant au moins 5 ans (Rinke *et al.* 2023).

OPTIONS

- Aucun marqueur biologique n'a été validé pour la surveillance des TNE. Il est néanmoins recommandé par l'ENETS de mesurer la concentration plasmatique de la chromogranine A (si elle était initialement élevée en l'absence d'élévation de la gastrinémie) et des autres biomarqueurs initialement anormaux, en étant vigilant vis-à-vis des situations de fausse positivité (notamment IPP, insuffisance rénale pour la chromogranine A). Le même kit de test doit être utilisé tout au long du suivi.

11.6.2.2. Surveillance des TNE digestives métastatiques

REFERENCES

Les propositions de surveillance indiquées ci-dessous, notamment l'intervalle des examens, doivent être modulées en fonction des facteurs pronostiques, notamment l'organe d'origine de la tumeur primitive, le grade tumoral, le caractère complet ou non de l'éventuelle résection des métastases, le degré d'envahissement hépatique, l'état général, la perte de poids ou l'aggravation clinique, l'espérance de vie prévisible, etc. L'idéal est de faire préciser les modalités de surveillance par la RCP RENATEN.

- Chez les patients ayant eu une résection chirurgicale de toutes les métastases visibles, une IRM avec séquences de diffusion et idéalement injection d'agents de contraste hépato-spécifiques (ou une scanographie) doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3 à 6 mois, ou à des intervalles raccourcis en cas de suspicion clinique et/ou biologique de récidive tumorale. L'imagerie nucléaire initialement positive doit être réalisée dans les 3 à 6 premiers mois, puis en cas de suspicion de récidive tumorale.
- Chez les patients présentant des métastases hépatiques non réséquées, l'imagerie doit être réalisée à 3 mois puis tous les 3-6 mois si la maladie est stable (avec possible allongement de l'intervalle à 6-12 mois).
- L'évaluation de l'évolution tumorale repose sur les critères RECIST 1.1 (Eisenhauer *et al.* 2009). Elle doit être évaluée en comparant des examens d'imagerie de modalité identique (par exemple, scanographie ou IRM avec le même protocole, notamment d'injection).
    - La réponse tumorale à un traitement est évaluée en comparant un examen d'imagerie à celui réalisé initialement (début du traitement +/- 1 mois). Les critères de réponse selon RECIST 1.1 (diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres de 2 lésions cibles par organe) sont peu adaptés aux TNE et des critères alternatifs ont été récemment proposés (diminution d'au moins 10% de la somme des diamètres de 3 lésions cibles par organe) (de Mestier *et al.* 2023).
    - La progression tumorale est évaluée en comparant un examen d'imagerie à celui correspondant à la meilleure réponse (nadir). Parce que les TNE ont une croissance souvent lente, la progression tumorale doit parfois être évaluée sur de longues périodes. La masse mésentérique associée aux TNE de l'intestin grêle est principalement fibreuse et ne doit pas être considérée comme une lésion cible.
- La meilleure modalité d'imagerie doit être choisie au cas par cas, en fonction de sa capacité à visualiser et mesurer les lésions cibles. L'IRM offre une meilleure reproductibilité des mesures des métastases hépatiques que le scanner. L'évaluation de la réponse et de la progression des TNE digestives ne doit pas être réalisée par imagerie nucléaire mais par imagerie morphologique (TDM ou IRM). Dans cette indication, l'imagerie nucléaire ne peut s'envisager qu'au cas par cas, en complément de l'imagerie morphologique en cas de difficulté à l'évaluation selon les critères RECIST (par exemple, en cas de métastases de petite taille ou de localisation particulière notamment osseuse ou péritonéale).
- Une échocardiographie de dépistage/suivi de la cardiopathie carcinoïde doit être réalisée régulièrement (Bhattacharyya *et al.* 2011; Grozinsky-Glasberg *et al.* 2022; Delhomme *et al.* 2023) :
    - tous les 3-6 mois en cas de cardiopathie carcinoïde avérée et/ou en cas de NT-proBNP élevé ;
    - tous les 6-12 mois en présence d'un syndrome carcinoïde ou d'un taux de 5HIAA élevé ;
    - tous les 12-24 mois en cas de TNE de l'intestin grêle non fonctionnelle associée à des métastases hépatiques.

- Les effets secondaires iatrogènes tardifs doivent être dépistés, notamment l'insuffisance rénale (streptozotocine ou RIV), l'insuffisance cardiaque après certains traitements (sunitinib, doxorubicine) et l'atteinte de la moelle osseuse (RIV, agents alkylants).

OPTIONS

- La concentration plasmatique de la chromogranine A (si initialement élevée sans élévation de la gastrinémie) et des autres biomarqueurs initialement anormaux peut être mesurée au même rythme que le suivi clinique et morphologique, bien que le bénéfice de cette attitude n'ait jamais été démontré. Le même kit de test doit être utilisé tout au long du suivi. Une augmentation isolée des marqueurs biologiques n'est pas une indication à changer le traitement s'il n'y a aucun signe de progression mais peut suggérer de raccourcir les intervalles de surveillance.
- La valeur de la réalisation d'une imagerie nucléaire régulière (TEP/TDM au ^{68}Ga-DOTATOC ou à la ^{18}FDOPA), si elle était initialement positive, n'a pas été démontrée. Bien qu'elle soit suggérée par l'ENETS tous les 1-2 ans pour les TNE bien différenciées (Knigge *et al.* 2017), sa réalisation systématique n'est pas une recommandation consensuelle.

11.6.3. Surveillance des CNE digestifs

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

11.6.3.1. Surveillance des CNE digestifs non métastatiques

REFERENCES

- Chez les patients traités pour CNE digestif non métastatique à visée curative, une imagerie morphologique (TDM) doit être réalisée tous les 2 mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois pendant 5 ans.

OPTIONS

- La valeur de la TEP au ^{18}FDG pour la surveillance des CNE non métastatiques n'a pas été démontrée ; son indication doit être décidée au cas par cas.

11.6.3.2. Surveillance des CNE digestifs métastatiques

REFERENCES

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

OPTIONS

- L'intérêt de la TEP au ^{18}FDG pour la surveillance des CNE métastatiques n'a pas été démontré.

11.7. Résumé des principaux protocoles de chimiothérapie utilisés dans les NNE métastatiques

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

- **Dacarbazine + LV5FU2 simplifié sur 2 jours** (de Mestier *et al.* 2019b)
  - Dacarbazine 400 mg/m² sur 2h dans 500 ml de NaCl 0,9%, J1-J2
  - Puis acide folinique 400 mg/m² sur 30 min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1-J2
  - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1-J2
  - Puis 5FU 1200 mg/m² en continu sur 22h dans du G5%, dans un diffuseur portable, une pompe portable ou une seringue électrique, J1-J2
  - Tous les 21 jours
- **Alternative** : **Dacarbazine + LV5FU2 simplifié en un jour**
  - Dacarbazine 800 mg/m² sur 2h dans 1000 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis acide folinique 400 mg/m² sur 30 min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 47h dans du G5%, dans un diffuseur portable, une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
  - Tous les 21 jours

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

- **Étoposide (VP16) + cisplatine** (Mitry *et al.* 1999)
  - Cisplatine 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de NaCl 9%, J1
  - Étoposide 100 mg/m² sur 2h dans 250 ml de G5%, J1-J3
  - Tous les 21 jours

- **FOLFIRI** (Brixi-Benmansour et al. 2011)
  - Irinotécan 180 mg/m² sur 1h30 min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1
  - + acide folinique 400 mg/m² sur 2h min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 47h dans du G5%, dans un diffuseur portable, une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
  - Tous les 14 jours

- **FOLFOX 4 ± bévacizumab** (Lacombe *et al.* 2023)
  - ± bévacizumab 5 mg/kg sur 1h30 dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Oxaliplatine 85 mg/m² sur 2 h dans 250 ml de G5%, J1
  - + acide folinique 400 mg/m² sur 2h min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
  - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 47h dans du G5%, dans un diffuseur portable, une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
  - Tous les 14 jours

- **GEMOX** (Dussol *et al.* 2015)
  - Gemcitabine 1000 mg/m² sur 1h40 dans 250 ml de NaCl 9%, J1
  - Oxaliplatine 100 mg/m² (alternative 85 mg/m^2) sur 2h dans 250 ml de G5%, J2 ou J1
  - Tous les 14 jours

- **Interféron pégylé alfa-2a recombinant**
  - Pegasys® 90-180 µg SC une fois par semaine (Pavel *et al.* 2006)

- **Streptozocine** + **LV5FU2 simplifié ± bévacizumab** (BETTER 2 ; https://www.reseau-gte.org/protocole/better-2)
    - ± bévacizumab 5 mg/kg sur 1h30 dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
    - Streptozocine 800 mg/m² sur 1h dans 500 ml de NaCl 9%, J1
    - + 1000 ml de NaCl 0,9% sur 2h30, J1
    - Puis acide folinique 400 mg/m² sur 2h min dans 250 ml de NaCl 0,9%, J1
    - Puis 5FU 400 mg/m² sur 10 min dans 100 ml de NaCl 0,9%, J1
    - Puis 5FU 2400 mg/m² en continu sur 47h dans du G5%, dans un diffuseur portable, une pompe portable ou une seringue électrique, J1 à J3
    - Tous les 14 jours

- **Témozolomide ± capécitabine** (de Mestier *et al.* 2019b)
    - Capécitabine 750 mg/m² *per os*, deux fois par jour, J1-J14
    - Témozolomide 150 mg/m² *per os*, (augmenter à 200 mg/m^2 à partir de C2 si bonne tolérance), J10-J14 (à l'heure du coucher) (ou J1-J5 si monothérapie)
    - Tous les 28 jours

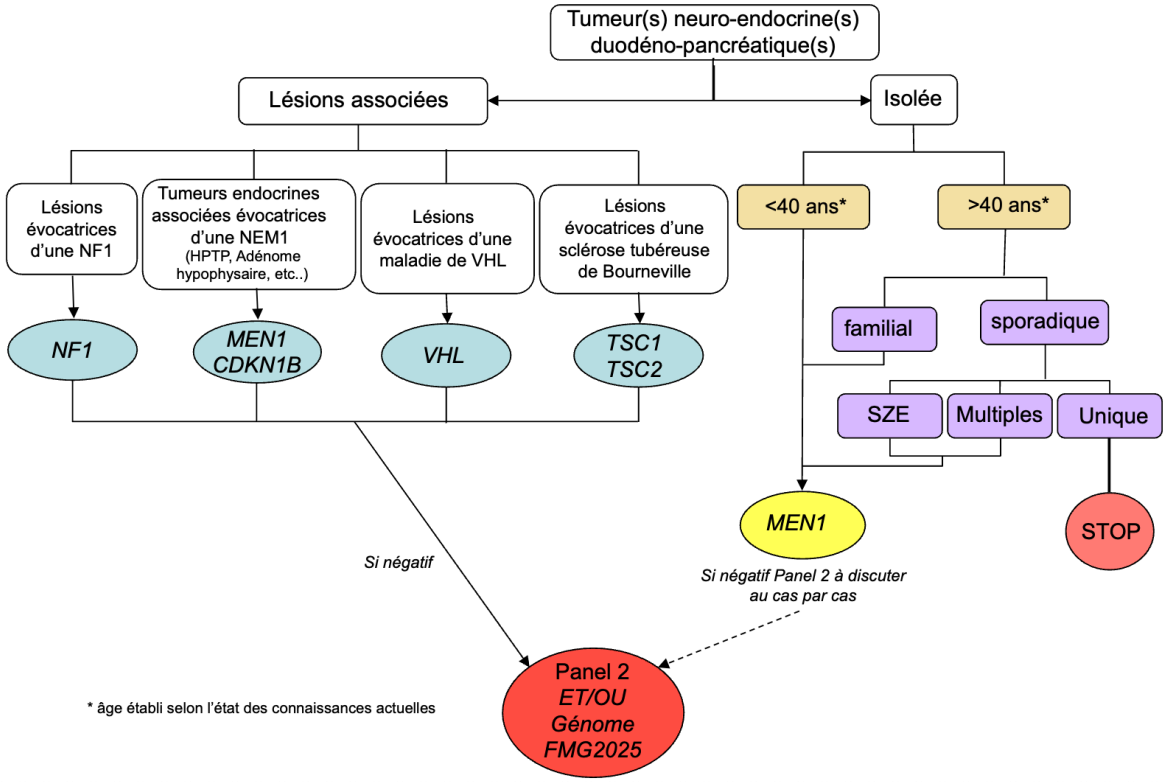
- **XELOX** (Bajetta *et al.* 2007)
    - Oxaliplatine 130 mg/m² sur 2h dans 500 ml de G5%, J1
    - Capécitabine 1000 mg/m², deux fois par jour, J2-J15
    - Tous les 21 jours

- **Chimioembolisation intra-artérielle hépatique** (de Mestier *et al.* 2017b)
    - Contre-indications : thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire sévère, ictère obstructif, anastomose bilio-digestive (notamment après duodéno-pancréatectomie céphalique), sphinctérotomie, anastomose ou prothèse biliaire, dilatation des voies biliaires, destruction par radiofréquence préalable.
    - Habituellement, tous les 8 à 12 semaines jusqu'à stabilisation
    - Principaux produits de chimiothérapie :
        - Adriamycine (50 mg/m²)
        - Streptozotocine (1500 mg/m²), sous anesthésie générale
    - Le volume hépatique à traiter devrait être segmenté en 2-3 temps, à traiter successivement avec un délai de 4-8 semaines entre chaque temps, dans le but de réduire l'incidence et la sévérité des effets secondaires, notamment en cas d'envahissement hépatique > 50%.
    - En cas de syndrome carcinoïde, la survenue d'une crise carcinoïde doit être prévenue par l'administration d'octréotide à la seringue électrique à démarrer plusieurs heures avant la procédure.

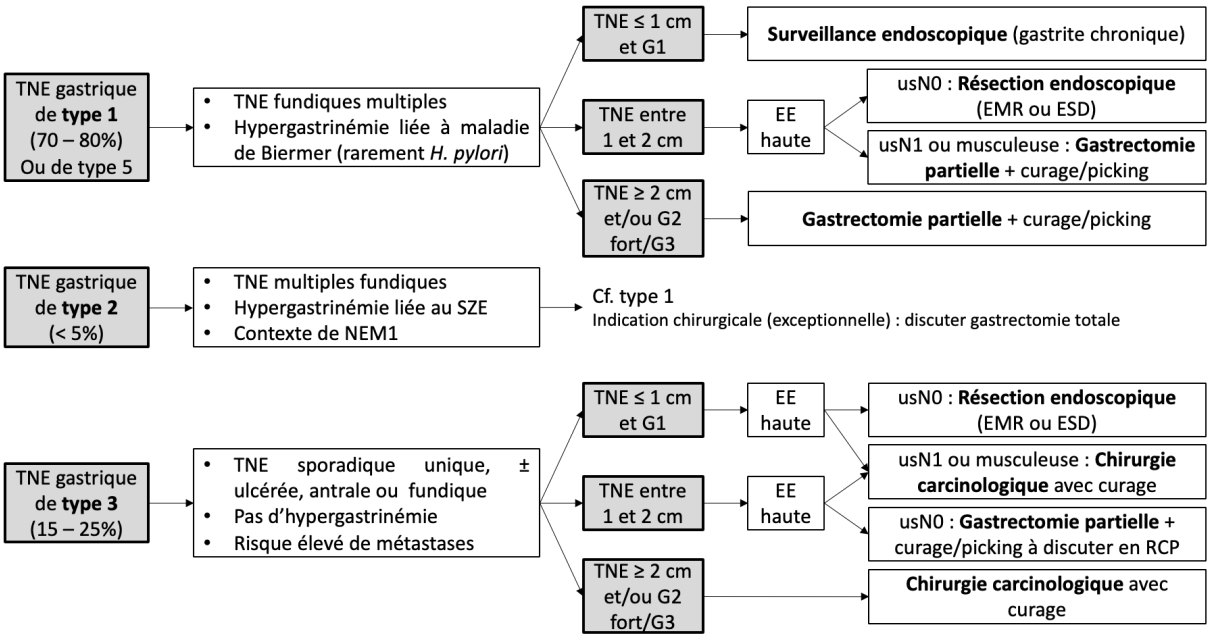
- **Radiothérapie (ou Radioembolisation) intra-artérielle hépatique sélective**
    - Contre-indications : insuffisance hépatocellulaire sévère (bilirubine élevée, Child-Pugh B/C) envahissement hépatique massif avec faible réserve fonctionnelle, shunt hépato-pulmonaire important non corrigeable, reflux artériel non contrôlable vers l'estomac ou le duodénum, cholangite active ou obstruction biliaire non drainée, prudence en cas d'anastomose bilio-digestive ou instrumentation biliaire (risque infectieux accru, mais bien que moindre qu'avec la CEIAH)
    - Principaux produits de radio-embolisation (^90Y)
      Deux types de microsphères sont utilisés en pratique :
        - Microsphères de résine marquées à l'yttrium-90 (SIR-Spheres®)
        - Microsphères de verre marquées à l'yttrium-90 (TheraSphere®)
    - Traitement généralement délivré en 1 ou 2 séances selon la distribution tumorale. Approche sélective ou super-sélective privilégiée afin de limiter l'irradiation du foie non tumoral. Prudence particulière en cas de traitement bilobaire (risque accru de toxicité hépatique)

11.8. Algorithmes de prise en charge

11.8.1. Indication d'analyses oncogénétiques en cas de TNE duodéno-pancréatique(s). D'après TENgen/ANPGM

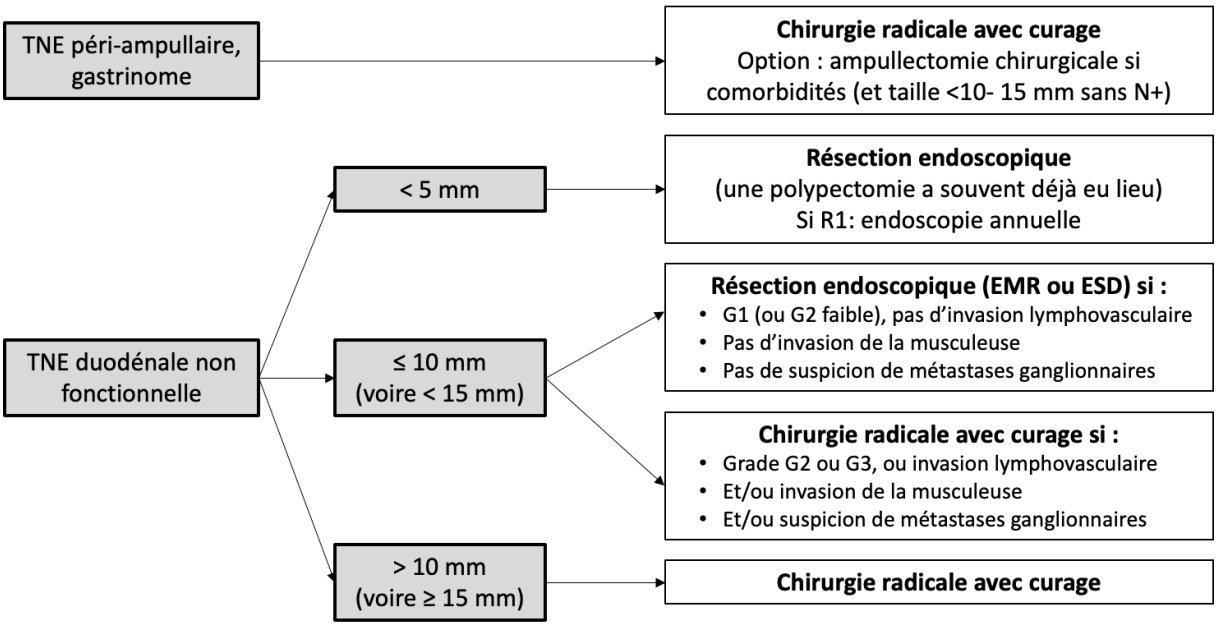


11.8.2. Algorithme de prise en charge locale des TNE gastriques non métastatiques*



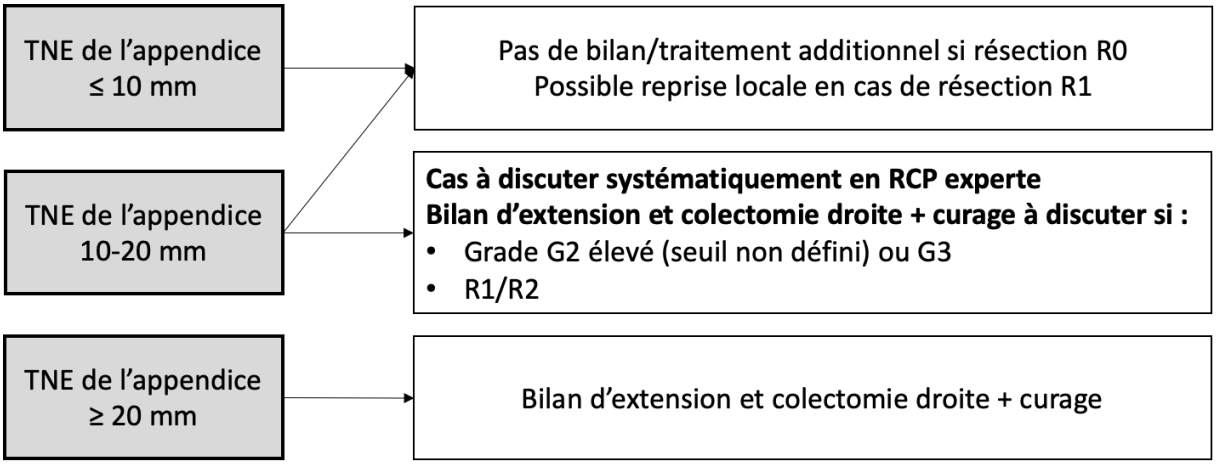
** Les TNE gastriques de type 5 (liées aux IPP) sont traitées comme les TNE de type 1*
EMR, mucosectomie endoscopique ; ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique

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

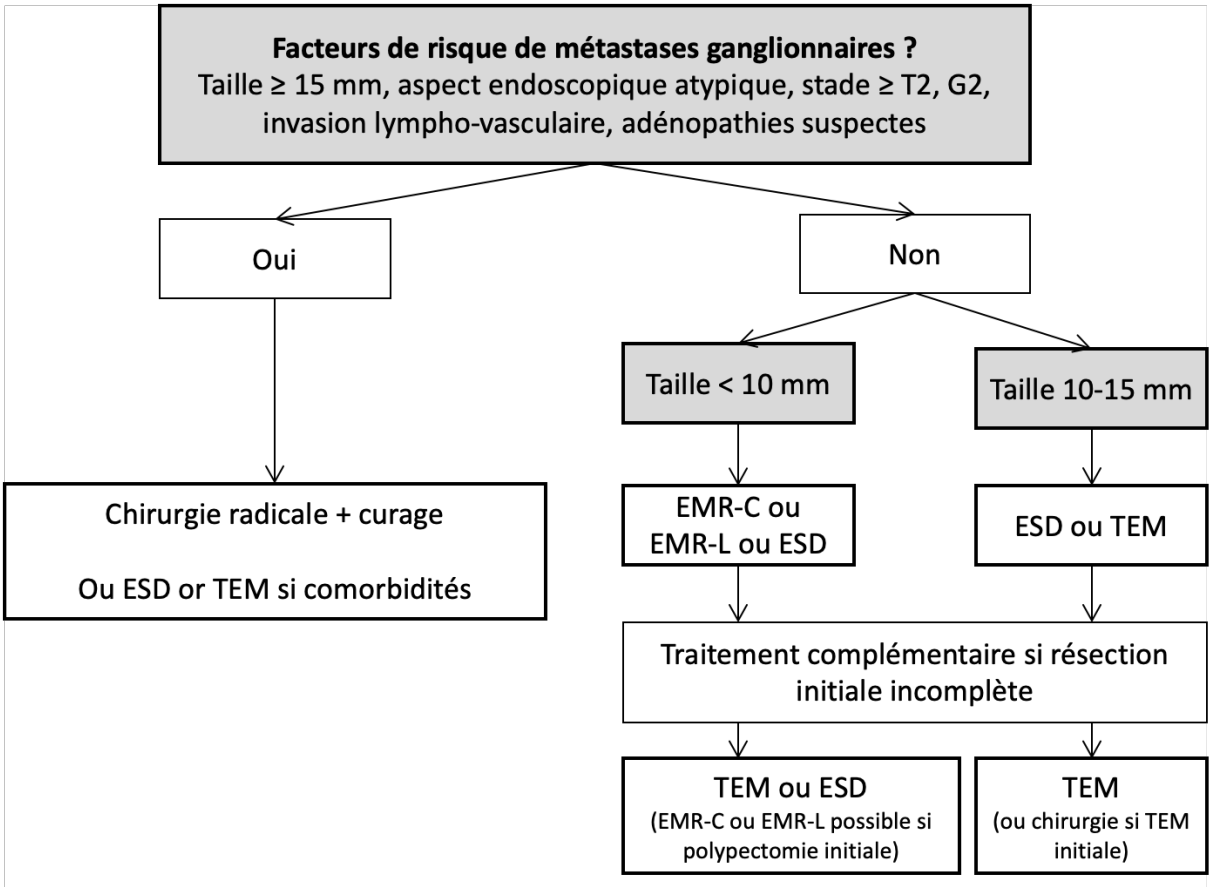


EMR, mucosectomie endoscopique ; ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique

11.8.4. Algorithme de prise en charge locale des TNE de l'appendice

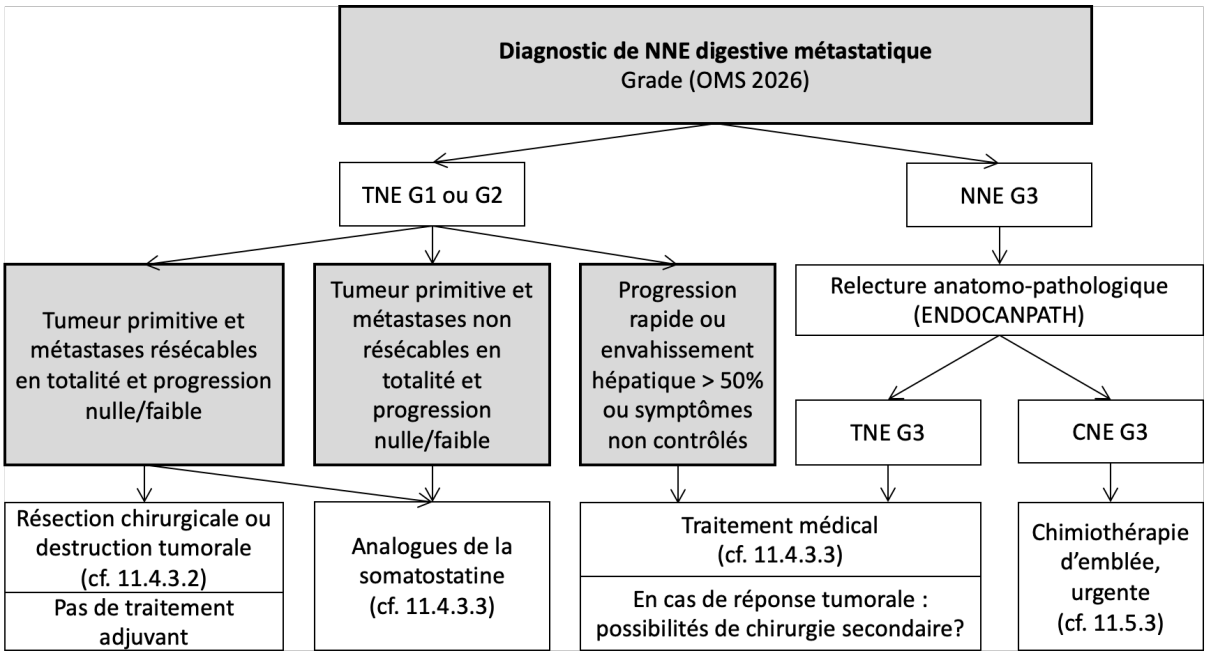


11.8.5. Algorithme de prise en charge locale des TNE rectales non métastatiques



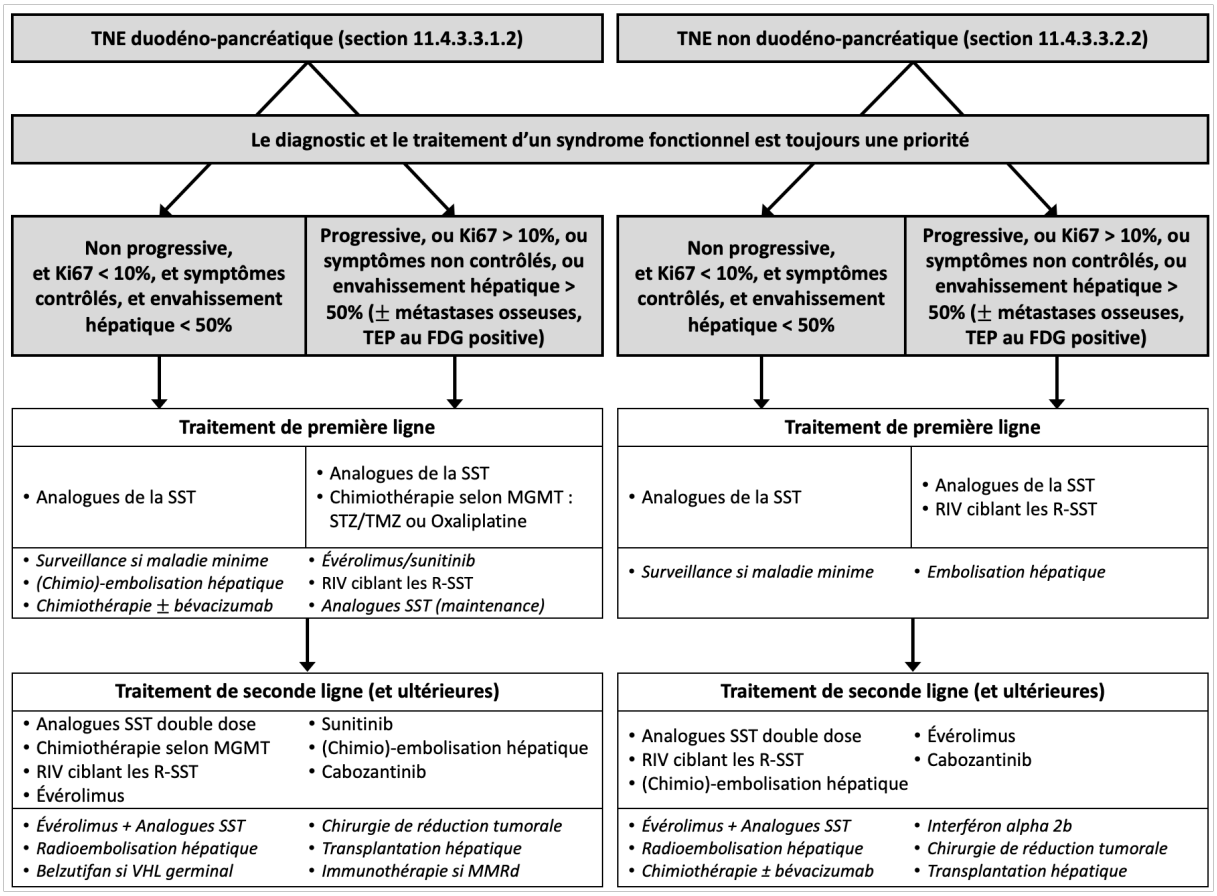
EMR-C, mucosectomie avec aspiration par capuchon ; ESD, dissection sous-muqueuse endoscopique ; EMR-L, mucosectomie avec ligature ; TEM, microchirurgie endoscopique transanale

11.8.6. Algorithme de prise en charge des NNE digestives métastatiques



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

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



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

11.9. Bibliographie

1. Addeo Pietro, Poncet Gilles, Goichot Bernard, Leclerc Loic, Brigand Cécile, Mutter Didier, Romain Benoit, Namer Izzie-Jacques, Bachellier Philippe & Imperiale Alessio 2018 The Added Diagnostic Value of 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in the Preoperative Work-Up of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. Journal of Gastrointestinal Surgery 22 722–730. (doi:10.1007/s11605-017-3645-1)
2. Alese OB, Jiang R, Shaib W, Wu C, Akce M, Behera M & El-Rayes BF 2019 High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. The Oncologist 24 911–920. (doi:10.1634/theoncologist.2018-0382)
3. Alexandraki KI, Kaltsas G, Grozinsky-Glasberg S, Oleinikov K, Kos-Kudła B, Kogut A, Srirajaskanthan R, Pizanias M, Poulia K-A, Ferreira C et al. 2020 The effect of prophylactic surgery in survival and HRQoL in appendiceal NEN. Endocrine 70 178–186. (doi:10.1007/s12020-020-02356-8)
4. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P & Chanson P 2021 Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. Nature Reviews Endocrinology 17 207–224. (doi:10.1038/s41574-021-00468-3)
5. Al-Toubah T, Morse B, Pelle E & Strosberg J 2021 Efficacy of FOLFOX in Patients with Aggressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Prior Capecitabine/Temozolomide. The Oncologist 26 115–119. (doi:10.1002/onco.13611)
6. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, Bodei L, Bouvier C, Capdevila J, Cremonesi M, de Herder WW, Dromain C, Falconi M et al. 2021 Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. European Journal of Cancer 146 56–73. (doi:10.1016/j.ejca.2021.01.008)
7. Ansquer C, Touchefeu Y, Faivre-Chauvet A, Leux C, Le Bras M, Régenet N, Fleury V, Maucherat B, Senellart H, Guyetant S et al. 2021 Head-to-Head Comparison of 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors. Clinical Nuclear Medicine 46 181–186. (doi:10.1097/RLU.0000000000003450)
8. Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, Merkle E, Zech CJ, Boll D, Vogt DR et al. 2018 Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 45 2318–2327. (doi:10.1007/s00259-018-4101-5)
9. Arends MJ, Esposito I, Gill AJ, Hruban RH, Khoury JD, Kojima M, Montgomery EA, Abdulkareem F, Carneiro F, Costamagna G et al. 2026 Changes in the 6th edition of the World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Histopathology 88 1295–1314. (doi:10.1111/his.70116)
10. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Paradis V, Sauvanet A, Ruszniewski P & Vilgrain V 2013 High sensitivity of diffusion-weighted MRI for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors compared with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MRI, using histological findings as a standard of reference. Radiology 268 390–399. (doi:10.1148/radiol.13121628)
11. Azimpouran M, Waters KM, Hendifar AE, Gangi A, Kozak M, Guindi M, Lai KK, Larson BK & Hutchings DA 2026 Gastric neuroendocrine tumors associated with acid suppressant drugs are frequently associated with very prolonged drug use and may show unconventional morphologies. Human Pathology 168 106013. (doi:10.1016/j.humpath.2025.106013)
12. Bahri H, Laurence L, Edeline J, Leghzali H, Devillers A, Raoul J-L, Cuggia M, Mesbah H, Clement B, Boucher E et al. 2014 High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. Journal of Nuclear Medicine 55 1786–1790. (doi:10.2967/jnumed.114.144386)
13. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, Martinetti A, Platania M, Verzoni E, Formisano B et al. 2007 Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? Cancer Chemotherapy and Pharmacology 59 637–642. (doi:10.1007/s00280-006-0306-6)

14. Bangla VG, Wolin EM, Kim MK & Divino CM 2022 Resection Prolongs Overall Survival for Nonmetastatic Midgut Small Bowel Neuroendocrine Tumors: A National Cancer Data Base Study. Pancreas 51 171–176. (doi:10.1097/MPA.0000000000001982)

15. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, Gasmi M, Vanbiervliet G & Gonzalez J-M 2019 Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. Endoscopy 51 836–842. (doi:10.1055/a-0824-7067)

16. Bartsch DK, Krasser-Gercke N, Jesinghaus M, Görlach J, Eilsberger F, Rinke A & Maurer E 2025 Results of Surgical Reintervention After Suboptimal Initial Resection for Locoregional Neuroendocrine Tumors of the Small Intestine. World Journal of Surgery 49 1343–1350. (doi:10.1002/wjs.12582)

17. Bartsch DK, Mais L, de Mestier L, Baudin E, Kaltsas G, Hofland J, Garcia-Carbonero R, Tiensuu Janson E, McNamara MG, Andreassen M et al. 2026 Characteristics, management, and outcomes of patients with VIPoma-A retrospective analysis of the ENETS database. Journal of Neuroendocrinology 38 e70219. (doi:10.1111/jne.70219)

18. Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, Mitry E, Reznick Y, Taieb D, Pattou F, Goudet P, Vezzosi D et al. 2013 Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. Annales D'endocrinologie 74 523–533. (doi:10.1016/j.ando.2013.07.001)

19. Baudin E, Durand A, Beron A, Smith D, Déandreis D, Taieb D, Ansquer C, Dierickx L, Deshayes E, Hentic O et al. 2026 [177Lu]Lu-dota-tate versus sunitinib in patients with metastatic progressive neuroendocrine tumours of the pancreas (OCLURANDOM): a randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet. Oncology 27 699–710. (doi:10.1016/S1470-2045(26)00108-7)

20. Benhaim L, Faron M, Hadoux J, Gelli M, Sourrouille I, Burtin P, Honoré C, Malka D, Leboulleux S, Ducreux M et al. 2021 Long-Term Results after Surgical Resection of Peritoneal Metastasis from Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 111 599–608. (doi:10.1159/000509220)

21. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, Ruszniewski P, Niccoli P, Guimbaud R, Chougnet CN, Goichot B, Rohmer V et al. 2013 Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. European Journal of Endocrinology 168 665–674. (doi:10.1530/EJE-12-1101)

22. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, Caplin ME & Davar J 2011 Risk Factors for the Development and Progression of Carcinoid Heart Disease. The American Journal of Cardiology 107 1221–1226. (doi:10.1016/j.amjcard.2010.12.025)

23. Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, Loft A, Berthelsen AK, Oturai P, Mortensen J, Federspiel B, Langer SW & Kjaer A 2021 18F-FDG PET is Superior to WHO Grading as a Prognostic Tool in Neuroendocrine Neoplasms and Useful in Guiding PRRT: A Prospective 10-Year Follow-up Study. Journal of Nuclear Medicine 62 808–815. (doi:10.2967/jnumed.120.244798)

24. Braat AJ a. T, Ahmadzadehfar H, Kappadath SC, Stothers CL, Frilling A, Deroose CM, Flamen P, Brown DB, Sze DY, Mahvash A et al. 2020 Radioembolization with 90Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases After Initial Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Cardiovascular and Interventional Radiology 43 246–253. (doi:10.1007/s00270-019-02350-2)

25. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP & Kwekkeboom DJ 2017 Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clinical Cancer Research 23 4617–4624. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743)

26. Brierley J, Van Eycken E, Giuliani M, Rous B, Huang S, Asamura H, Gospodarowicz M, Lee A & Osullivan B 2026 The 9th Edition of the UICC TNM Classification of Malignant Tumours: Updates and Rationale for Change. International Journal of Cancer 159 n/a-n/a. (doi:10.1002/ijc.70561)

27. Brighi N, Lamberti G, Maggio I, Manuzzi L, Ricci C, Casadei R, Santini D, Mosconi C, Lisotti A, Ambrosini V et al. 2019 Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. Digestive and Liver Disease 51 689–694. (doi:10.1016/j.dld.2018.09.013)

28. Brighi N, La Rosa S, Rossi G, Grillo F, Pusceddu S, Rinzivillo M, Spada F, Tafuto S, Massironi S, Faggiano A et al. 2020 Morphological Factors Related to Nodal Metastases in Neuroendocrine Tumors of the Appendix: A Multicentric Retrospective Study. Annals of Surgery 271 527–533. (doi:10.1097/SLA.0000000000002939)

29. Brixi-Benmansour H, Jouve J-L, Mitry E, Bonnetain F, Landi B, Hentic O, Bedenne L & Cadiot G 2011 Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. Digestive and Liver Disease 43 912–916. (doi:10.1016/j.dld.2011.07.001)

30. Brugel M, Walter T, Goichot B, Smith D, Lepage C, Do Cao C, Hautefeuille V, Rebours V, Cadiot G, de Mestier L et al. 2021 Efficacy of treatments for VIPoma: A GTE multicentric series. Pancreatology 21 1531–1539. (doi:10.1016/j.pan.2021.08.001)

31. Capdevila J, Hernando J, Teule A, Lopez C, Garcia-Carbonero R, Benavent M, Custodio A, Garcia-Alvarez A, Cubillo A, Alonso V et al. 2023 Durvalumab plus tremelimumab for the treatment of advanced neuroendocrine neoplasms of gastroenteropancreatic and lung origin. Nature Communications 14 2973. (doi:10.1038/s41467-023-38611-5)

32. Capdevila J, Tafuto S, Krogh M, Teulé A, Garcia-Carbonero R, Klümpen H-J, Cremer B, Sevilla I, Eriksson B, Tabaksblat E et al. 2025a Streptozotocin plus 5-fluorouracil followed by everolimus or the reverse sequence in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (SEQTOR-GETNE phase III study): a randomized clinical trial. ESMO Open 10 105922. (doi:10.1016/j.esmoop.2025.105922)

33. Capdevila J, Artamonova E, Acosta A de J, Niccoli P, Toth M, Ramirez RA, Hendifar A, Cingarlini S, Trikalinos N, Quante M et al. 2025b 1710MO Belzutifan for advanced pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): Results from cohort A2 of the phase II LITESPARK-015 study. Annals of Oncology 36 S943–S944. (doi:10.1016/j.annonc.2025.08.2338)

34. Caplin ME, Pavel M, Cwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L et al. 2014 Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. The New England Journal of Medicine 371 224–233. (doi:10.1056/NEJMoa1316158)

35. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou F-S, Dueck AC, Acoba J, Shergill A et al. 2025 Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine 392 653–665. (doi:10.1056/NEJMoa2403991)

36. Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, Sakarellos P, Sotiropoulou M, Papalambros A & Felekouras E 2023 All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. Journal of Neuroendocrinology 35 e13267. (doi:10.1111/jne.13267)

37. Chen T, Yao L-Q, Xu M-D, Zhang Y-Q, Chen W-F, Shi Q, Cai S-L, Chen Y-Y, Xie Y-H, Ji Y et al. 2016 Efficacy and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Carcinoids. Clinical Gastroenterology and Hepatology 14 575–581. (doi:10.1016/j.cgh.2015.07.048)

38. Chen L, Song Y, Zhang Y, Chen M & Chen J 2018 Exploration of the Exact Prognostic Significance of Lymphatic Metastasis in Jejunoileal Neuroendocrine Tumors. Annals of Surgical Oncology 25 2067–2074. (doi:10.1245/s10434-018-6511-9)

39. Chen R, Tihy M, Lacroix L, de Rycke O, Lacombe C, Just PA, Cazes A, Svrcek M, de Montpreville VT, Antoine M et al. 2025a Performance of Immunohistochemistry to Detect Rb/p53 Alterations in High-Grade Neuroendocrine Neoplasms: Staining Patterns and Comparison with Genetic Testing. Endocrine Pathology 36 40. (doi:10.1007/s12022-025-09885-w)

40. Chen JW, Augustinus SA, Bonsing BA, Bouwense SAW, De Hingh IHJT, Van Eijck CH, Groot Koerkamp B, Hendriks TE, Engelsman AF, Besselink MG et al. 2025b Ideal outcome after pancreatic resection for neuroendocrine tumors: a nationwide study. HPB 27 562–571. (doi:10.1016/j.hpb.2024.12.024)

41. Chevalier B, Coppin L, Romanet P, Cuny T, Maïza J-C, Abeillon J, Forestier J, Walter T, Gilly O, Le Bras M et al. 2024 Beyond MEN1, When to Think About MEN4? Retrospective Study on 5600 Patients in the French Population and Literature Review. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 109 e1482–e1493. (doi:10.1210/clinem/dgae055)

42. Cives M, Pellè E, Rinzivillo M, Prosperi D, Tucci M, Silvestris F & Panzuto F 2021 Bone Metastases in Neuroendocrine Tumors: Molecular Pathogenesis and Implications in Clinical Practice. Neuroendocrinology 111 207–216. (doi:10.1159/000508633)

43. Coleman R, Hadji P, Body J-J, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A et al. 2020 Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 31 1650–1663. (doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019)

44. Couronne T, Girot P, Hadoux J, Lecomte T, Durand A, Fine C, Vandevoorde K, Lombard-Bohas C & Walter T 2020 Post first-line dacarbazine or temozolomide in neuroendocrine carcinoma. Endocrine Connections 9 498–505. (doi:10.1530/EC-20-0192)

45. Crinò SF, Napoleon B, Facciorusso A, Lakhtakia S, Borbath I, Caillol F, Do-Cong Pham K, Rizzatti G, Forti E, Palazzo L et al. 2023 Endoscopic Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation Versus Surgical Resection for Treatment of Pancreatic Insulinoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology S1542-3565(23)00165-9. (doi:10.1016/j.cgh.2023.02.022)

46. Crippa S, Partelli S, Zamboni G, Scarpa A, Tamburrino D, Bassi C, Pederzoli P & Falconi M 2014 Incidental diagnosis as prognostic factor in different tumor stages of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. Surgery 155 145–153. (doi:10.1016/j.surg.2013.08.002)

47. Cros J, Hentic O, Rebours V, Zappa M, Gille N, Theou-Anton N, Vernerey D, Maire F, Lévy P, Bedossa P et al. 2016 MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. Endocrine-Related Cancer 23 625–633. (doi:10.1530/ERC-16-0117)

48. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, Raoul J-L, Gamelin E, Etienne P-L, Cadiot G, Mitry E, Smith D, Cvitkovic F et al. 2009 Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. Endocrine-Related Cancer 16 1351–1361. (doi:10.1677/ERC-09-0104)

49. Dasari A, Shen C, Devabhaktuni A, Nighot R & Sorbye H 2022 Survival According to Primary Tumor Location, Stage, and Treatment Patterns in Locoregional Gastroenteropancreatic High-grade Neuroendocrine Carcinomas. The Oncologist 27 299–306. (doi:10.1093/oncolo/oyab039)

50. Dasari A, Wallace K, Halperin DM, Maxwell J, Kunz P, Singh S, Chasen B & Yao JC 2025 Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. JAMA Network Open 8 e2515798. (doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.15798)

51. Daskalakis K, Wedin M, Tsoli M, Kogut A, Srirajaskanthan R, Sarras K, Kattiparambil S, Giovos G, Weickert MO, Kos-Kudla B et al. 2022 Association of lymph node metastases, grade and extent of mesenteric lymph node dissection in locoregional small intestinal neuroendocrine tumors with recurrence-free survival. Journal of Neuroendocrinology 34 e13205. (doi:10.1111/jne.13205)

52. De Dosso S, Treglia G, Pascale M, Tamburello A, Santhanam P, Kroiss AS, Pereira Mestre R, Saletti P & Giovanella L 2019 Detection rate of unknown primary tumour by using somatostatin receptor PET/CT in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. Endocrine 64 456–468. (doi:10.1007/s12020-019-01934-9)

53. De Rycke O, Walter T, Perrier M, Hentic O, Lombard-Bohas C, Coriat R, Cadiot G, Couvelard A, Ruszniewski P, Cros J et al. 2021 Alkylating agent rechallenge in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Endocrine-Related Cancer 28 457–466. (doi:10.1530/ERC-21-0034)

54. Deguelte S, Hammoutene C, Poncet G, Brunaud L, Perrier M, Kianmanesh R & Cadiot G 2022a Concept of reintervention with thorough lymphadenectomy after suboptimal resection of small-intestine neuroendocrine neoplasms: A multicentre preliminary study. Journal of Neuroendocrinology 34 e13117. (doi:10.1111/jne.13117)

55. Deguelte S, Metoudi A, Rhaiem R, Hoeffel C, Brixi H, Cadiot G & Kianmanesh R 2022b Small Intestinal Neuroendocrine Neoplasm: Factors Associated with the Development of Local Tumor-Related Symptoms. Neuroendocrinology 112 252–262. (doi:10.1159/000516514)

56. Deleval N, Pesque L, Dieudonné A, Viry F, Hentic O, Lebtahi R, Ruszniewski P & de Mestier L 2021 Prognostic impact of bone metastases detected by 18F-DOPA PET in patients with metastatic midgut neuroendocrine tumors. European Radiology 31 4166–4174. (doi:10.1007/s00330-020-07554-6)

57. Delhomme C, Walter T, Arangalage D, Suc G, Hentic O, Cachier A, Alkhoder S, François L, Lombard-Bohas C, Iung B et al. 2023 Carcinoid heart disease in patients with midgut neuroendocrine tumours. Journal of Neuroendocrinology 35 e13262. (doi:10.1111/jne.13262)

58. Dell'Unto E, Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, de Mestier L, O'Toole D, Campana D, Pritchard DM, Marini M, Esposito G, Rinzivillo M et al. 2026 Management Strategies and Outcomes for Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumors Measuring More Than 1 cm. Clinical and Translational Gastroenterology. (doi:10.14309/ctg.0000000000001083)

59. Delpla A, Tselikas L, De Baere T, Laurent S, Mezaib K, Barat M, Nguimbous O, Prudhomme C, Al-Hamar M, Moulin B et al. 2019 Preventive Vertebroplasty for Long-Term Consolidation of Vertebral Metastases. Cardiovascular and Interventional Radiology 42 1726–1737. (doi:10.1007/s00270-019-02314-6)

60. Devcic Z, Rosenberg J, Braat AJA, Techasith T, Banerjee A, Sze DY & Lam MGEH 2014 The Efficacy of Hepatic 90Y Resin Radioembolization for Metastatic Neuroendocrine Tumors: A Meta-Analysis. Journal of Nuclear Medicine 55 1404–1410. (doi:10.2967/jnumed.113.135855)

61. Dhir M, Shrestha R, Steel JL, Marsh JW, Tsung A, Tublin ME, Amesur NB, Orons PD, Santos E & Geller DA 2017 Initial Treatment of Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases with Transarterial Chemoembolization using Streptozotocin: A 20-Year Experience. Annals of Surgical Oncology 24 450–459. (doi:10.1245/s10434-016-5591-7)

62. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M et al. 2005 Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Journal of Clinical Oncology 23 70–78. (doi:10.1200/JCO.2005.01.013)

63. Ducreux M, Dahan L, Smith D, O'Toole D, Lepère C, Dromain C, Vilgrain V, Baudin E, Lombard-Bohas C, Scoazec J-Y et al. 2014 Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. European Journal of Cancer 50 3098–3106. (doi:10.1016/j.ejca.2014.10.002)

64. Dussol A-S, Joly M-O, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C & Walter T 2015 Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice: GEMOX or Alkylating Agents for NETs? Cancer 121 3428–3434. (doi:10.1002/cncr.29517)

65. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M et al. 2009 New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45 228–247. (doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026)

66. Elias D, Lefevre JH, Duvillard P, Goéré D, Dromain C, Dumont F & Baudin E 2010 Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think... Annals of Surgery 251 307–310. (doi:10.1097/SLA.0b013e3181bdf8cf)

67. Elias D, David A, Sourrouille I, Honoré C, Goéré D, Dumont F, Stoclin A & Baudin E 2014 Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). Surgery 155 5–12. (doi:10.1016/j.surg.2013.05.030)

68. Else T, Jonasch E, Iliopoulos O, Beckermann KE, Narayan V, Maughan BL, Oudard S, Maranchie JK, Iversen AB, Goldberg CM et al. 2024 Belzutifan for von Hippel-Lindau Disease: Pancreatic Lesion Population of the Phase 2 LITESPARK-004 Study. Clinical Cancer Research 30 1750–1757. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-2592)

69. Exarchou K, Kamieniarz L, Tsoli M, Victor A, Oleinikov K, Khan MS, Srirajaskanthan R, Mandair D, Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G et al. 2021 Is local excision sufficient in selected grade 1 or 2 type III gastric neuroendocrine neoplasms? Endocrine 74 421–429. (doi:10.1007/s12020-021-02775-1)

70. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Kl□ppel G et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-

Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 103 153–171. (doi:10.1159/000443171)

71. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S & Frilling A 2015 Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. HPB 17. (doi:10.1111/hpb.12308)

72. Farges O, Bendersky N, Truant S, Delpero JR, Pruvot FR & Sauvanet A 2017 The Theory and Practice of Pancreatic Surgery in France: Annals of Surgery 266 797–804. (doi:10.1097/SLA.0000000000002399)

73. Fazio N, Maisonneuve P, Frezza AM, Ranallo N, Ibrahim T, La Salvia A, Brizzi MP, De Divitiis C, Tafuto S, Pusceddu S et al. 2026 Bone metastases from neuroendocrine neoplasms: Results of an Italian nationwide survey of natural history and management. Journal of Neuroendocrinology 38 e70115. (doi:10.1111/jne.70115)

74. Fine C, Roquin G, Terrebonne E, Lecomte T, Coriat R, Do Cao C, de Mestier L, Coffin E, Cadiot G, Nicolli P et al. 2019 Endoscopic management of 345 small rectal neuroendocrine tumours: A national study from the French group of endocrine tumours (GTE). United European Gastroenterology Journal 7 1102–1112. (doi:10.1177/2050640619861883)

75. Friebe L, Freitag MT, Braun M, Nicolas G, Bauman A, Bushnell D, Christ E & Wild D 2024 Peptide Receptor Radionuclide Therapy Is Effective for Clinical Control of Symptomatic Metastatic Insulinoma: A Long-Term Retrospective Analysis. Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine 65 228–235. (doi:10.2967/jnumed.123.265894)

76. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau W, Klersy C, Vilgrain V et al. 2014 Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. The Lancet. Oncology 15 e8-21. (doi:10.1016/S1470-2045(13)70362-0)

77. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, Sedlackova E, Toumpanakis C, Anlauf M, Cwikla JB et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. Neuroendocrinology 103 186–194. (doi:10.1159/000443172)

78. Garcia-Torralba E, Spada F, Lim KHJ, Jacobs T, Barriuso J, Mansoor W, McNamara MG, Hubner RA, Manoharan P, Fazio N et al. 2021 Knowns and unknowns of bone metastases in patients with neuroendocrine neoplasms: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treatment Reviews 94 102168. (doi:10.1016/j.ctrv.2021.102168)

79. Gaujoux S, Martin GL, Mirallié E, Regenet N, Le Bras M, Pattou F, Carnaille B, Cardot-Bauters C, Groussin L, Faron M et al. 2022 Life expectancy and likelihood of surgery in multiple endocrine neoplasia type 1: AFCE and GTE cohort study. British Journal of Surgery 109 872–879. (doi:10.1093/bjs/znac006)

80. Gay-Chevallier S, de Mestier L, Perinel J, Forestier J, Hervieu V, Ruszniewski P, Millot I, Valette P-J, Pioche M, Lombard-Bohas C et al. 2021 Management and Prognosis of Localized Duodenal Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 111 718–727. (doi:10.1159/000508102)

81. Gincul R, Ponchon T, Napoleon B, Scoazec J-Y, Guillaud O, Saurin J-C, Ciocirlan M, Lepilliez V, Pioche M, Lefort C et al. 2016 Endoscopic treatment of sporadic small duodenal and ampullary neuroendocrine tumors. Endoscopy 48 979–986. (doi:10.1055/s-0042-112570)

82. Girot P, Baudin E, Senellart H, Bouarioua N, Hentic O, Guimbaud R, Walter T, Ferru A, Roquin G, Cadiot G et al. 2022 Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in Advanced Well-Differentiated Digestive Neuroendocrine Tumors: A Multicenter National Retrospective Study from the French Group of Endocrine Tumors. Neuroendocrinology 112 537–546. (doi:10.1159/000518650)

83. de Graaf N, Emmen AMLH, Ramera M, van Hilst J, Björnsson B, Boggi U, Bruna CL, Busch OR, Daams F, Droogh DHM et al. 2025 Minimally Invasive versus Open Pancreatoduodenectomy for Resectable Neoplasms. NEJM Evidence 4 EVIDoa2500045. (doi:10.1056/EVIDoa2500045)

84. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, Denecke T, Tesselaar MET, Panzuto F, Albåge A et al. 2022 European Neuroendocrine Tumor Society

(ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. Journal of Neuroendocrinology e13146. (doi:doi.org/10.1111/jne.13146)

85. Guarneri G, de Mestier L, Landoni L, Partelli S, Gaujoux S, Andreasi V, Nessi C, Dokmak S, Fontana M, Dousset B et al. 2021 Prognostic Role of Examined and Positive Lymph Nodes after Distal Pancreatectomy for Non-Functioning Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology 111 728–738. (doi:10.1159/000509709)

86. Gudmundsdottir H, Habermann EB, Vierkant RA, Starlinger P, Thiels CA, Warner SG, Smoot RL, Truty MJ, Kendrick ML, Halfdanarson TR et al. 2023 Survival and Symptomatic Relief After Cytoreductive Hepatectomy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Follow-up Evaluation of More Than 500 Patients. Annals of Surgical Oncology 30 4840–4851. (doi:10.1245/s10434-023-13372-z)

87. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey J-N et al. 2005 Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. Cancer 104 1590–1602. (doi:10.1002/cncr.21389)

88. Hadoux J, Malka D, Planchard D, Scoazec JY, Caramella C, Guigay J, Boige V, Leboulleux S, Burtin P, Berdelou A et al. 2015 Post-first-line FOLFOX chemotherapy for grade 3 neuroendocrine carcinoma. Endocrine-Related Cancer 22 289–298. (doi:10.1530/ERC-15-0075)

89. Hadoux J, Walter T, Kanaan C, Hescot S, Hautefeuille V, Perrier M, Tauveron I, Laboureau S, Do Cao C, Petorin C et al. 2022 Second-line treatment and prognostic factors in neuroendocrine carcinoma: the RBNEC study. Endocrine-Related Cancer 29 569–580. (doi:10.1530/ERC-22-0102)

90. Hajjar R, Mercier F, Passot G, Pasquer A, Gelli M, Levine EA, Villeneuve L, Poncet G, Walter T & Glehen O 2022 Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for small bowel neuroendocrine tumors with peritoneal metastasis. European Journal of Surgical Oncology 48 1626–1630. (doi:10.1016/j.ejso.2022.03.019)

91. Hayoz R, Vietti-Violi N, Duran R, Knebel J-F, Ledoux J-B & Dromain C 2020 The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor. European Radiology 30 6593–6602. (doi:10.1007/s00330-020-06930-6)

92. Hendren NS, Panach K, Brown TJ, Peng L, Beg MS, Weissler J & Mirfakhraee S 2018 Pasireotide for the treatment of refractory hypoglycaemia from malignant insulinoma. Clinical Endocrinology 88 341–343. (doi:10.1111/cen.13503)

93. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Palazzo M, Maire F, Goujon G, Gillet A, Lévy P et al. 2012 FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. Endocrine-Related Cancer 19 751–757. (doi:10.1530/ERC-12-0002)

94. de Herder WW & Hofland J 2022 Glucagon & Glucagonoma Syndrome. In Endotext. Eds KR Feingold, B Anawalt, MR Blackman, A Boyce, G Chrousos, E Corpas, WW de Herder, K Dhatariya, K Dungan, J Hofland, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.

95. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. Neuroendocrinology 105 295–309. (doi:10.1159/000475526)

96. Hijioka S, Honma Y, Machida N, Mizuno N, Hamaguchi T, Boku N, Sadachi R, Hiraoka N, Okusaka T, Hirano H et al. 2025 A phase III study of combination therapy with everolimus plus lanreotide versus everolimus monotherapy for unresectable or recurrent gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (JCOG1901, STARTER-NET). Journal of Clinical Oncology 43 652–652. (doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.652)

97. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, Perren A, Petrucci S, Prasad V, Ruszniewski P et al. 2023 European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance

paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. Journal of Neuroendocrinology 35 e13318. (doi:10.1111/jne.13318)

98. Imperiale A, Rust E, Gabriel S, Detour J, Goichot B, Duclos B, Kurtz J-E, Bachellier P, Namer I-J & Taïeb D 2014 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in Patients with Neuroendocrine Tumors of Unknown Origin: Relation to Tumor Origin and Differentiation. Journal of Nuclear Medicine 55 367–372. (doi:10.2967/jnumed.113.126896)

99. Ito T & Jensen RT 2021 Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumor syndromes. Expert Opinion on Pharmacotherapy 22 685–693. (doi:10.1080/14656566.2020.1845651)

100. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec J-Y, Salazar R, Sauvanet A & Kianmanesh R 2012 ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. Neuroendocrinology 95 98–119. (doi:10.1159/000335591)

101. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, Oudard S, Else T, Maranchie JK, Welsh SJ et al. 2021 Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. The New England Journal of Medicine 385 2036–2046. (doi:10.1056/NEJMoa2103425)

102. Kalifi M, Walter T, Milot L, Hervieu V, Millot I, Gibert B, Roche C, Forestier J, Lombard-Bohas C, Pasquer A et al. 2021 Unifocal versus Multiple Ileal Neuroendocrine Tumors Location: An Embryological Origin. Neuroendocrinology 111 786–793. (doi:10.1159/000511849)

103. Kalifi M, Deguelte S, Faron M, Afchain P, De Mestier L, Lecomte T, Pasquer A, Subtil F, Alghamdi K, Poncet G et al. 2023 The Need for Centralization for Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Surgery: A Cohort Study from the GTE-Endocan-RENATEN Network, the CentralChirSINET Study. Annals of Surgical Oncology 30 8528–8541. (doi:10.1245/s10434-023-14276-8)

104. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Ferone D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Kianmanesh R, Kos-Kudla B et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 105 245–254. (doi:10.1159/000461583)

105. Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, Pape UF, Volante M, Frilling A & Couvelard A 2023 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). Journal of Neuroendocrinology 35 e13332. (doi:10.1111/jne.13332)

106. Kamp K, Damhuis RAM, Feelders RA & de Herder WW 2012 Occurrence of second primary malignancies in patients with neuroendocrine tumors of the digestive tract and pancreas. Endocrine-Related Cancer 19 95–99. (doi:10.1530/ERC-11-0315)

107. Keck KJ, Maxwell JE, Utria AF, Bellizzi AM, Dillon JS, O'Dorisio TM & Howe JR 2018 The Distal Predilection of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. Annals of Surgical Oncology 25 3207–3213. (doi:10.1245/s10434-018-6676-2)

108. Keutgen XM, Hammel P, Choyke PL, Libutti SK, Jonasch E & Kebebew E 2016 Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. Nature Reviews. Clinical Oncology 13 537–549. (doi:10.1038/nrclinonc.2016.37)

109. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Lévy P, Vilgrain V, Ruszniewski P & Belghiti J 2008 Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. Annals of Surgery 247 659–665. (doi:10.1097/SLA.0b013e31816a7061)

110. Kianmanesh R, Ruszniewski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape U-F, Kulke M, Sevilla Garcia I, Scoazec J-Y, Nilsson O, Fazio N et al. 2010 ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 91 333–340. (doi:10.1159/000286700)

111. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Niederle B, Nieveen van Dijkum E, O'Toole D et al. 2017 ENETS Consensus

Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. Neuroendocrinology 105 310–319. (doi:10.1159/000458155)

112. Korse CM, Muller M & Taal BG 2011 Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. British Journal of Cancer 105 1173–1175. (doi:10.1038/bjc.2011.380)

113. Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuysen M-LF, Baas P, Buning-Kager JCGM, Linders TC & Bonfrer JMG 2012 Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. European Journal of Cancer 48 662–671. (doi:10.1016/j.ejca.2011.08.012)

114. Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumarianou A, De Mestier L, Partelli S, Perren A, Stättner S et al. 2023 European Neuroendocrine Tumor Society 2023 Guidance Paper for Non-functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Journal of Neuroendocrinology 35 e13343. (doi:10.1111/jne.13343)

115. Kulke MH, Hornick JL, Frauenhoffer C, Hooshmand S, Ryan DP, Enzinger PC, Meyerhardt JA, Clark JW, Stuart K, Fuchs CS et al. 2009 O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. Clinical Cancer Research 15 338–345. (doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1476)

116. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, Welin S, Warner RRP, Lombard-Bohas C, Kunz PL et al. 2017 Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. Journal of Clinical Oncology 35 14–23. (doi:10.1200/JCO.2016.69.2780)

117. Kulke MH, Ou F-S, Niedzwiecki D, Huebner L, Kunz P, Kennecke HF, Wolin EM, Chan JA, O'Reilly EM, Meyerhardt JA et al. 2022 Everolimus with or without bevacizumab in advanced pNET: CALGB 80701 (Alliance). Endocrine-Related Cancer 29 335–344. (doi:10.1530/ERC-21-0239)

118. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, Martin BA, Yao JC, Kulke MH et al. 2023 Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). Journal of Clinical Oncology 41 1359–1369. (doi:10.1200/JCO.22.01013)

119. La Rosa S & Solcia E 2020 New insights into the classification of gastric neuroendocrine tumours, expanding the spectrum of ECL-cell tumours related to hypergastrinaemia. Histopathology 77 862–864. (doi:10.1111/his.14226)

120. Lacombe C, Perrier M, Hentic O, Brixi H, De Rycke O, Cros J, Rebours V, Cadiot G, Ruszniewski P & de Mestier L 2023 FOLFOX-bevacizumab chemotherapy in patients with metastatic neuroendocrine tumors. Journal of Neuroendocrinology 35 e13227. (doi:10.1111/jne.13227)

121. Laks S, von Leeuwaarde R, Patel D, Keutgen XM, Hammel P, Nilubol N, Links TP, Halfdanarson TR, Daniels AB, Tirosh A et al. 2022 Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel–Lindau disease. Cancer 128 435–446. (doi:10.1002/cncr.33978)

122. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R & Valle JW 2016 Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? Cancer Treatment Reviews 44 26–41. (doi:10.1016/j.ctrv.2016.01.005)

123. Lamarca A, Walter T, Pavel M, Borbath I, Freis P, Nuñez B, Childs A, McNamara MG, Hubner RA, Garcia-Carbonero R et al. 2017 Design and Validation of the GI-NEC Score to Prognosticate Overall Survival in Patients With High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinomas. Journal of the National Cancer Institute 109. (doi:10.1093/jnci/djw277)

124. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, Leon R, Mansoor W, McNamara MG, Hubner RA et al. 2018 Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational

study. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 12 723–731. (doi:10.1080/17474124.2018.1489232)

125. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, Hubner RA, Manoharan P, Mansoor W & Valle JW 2020 Temozolomide-Capecitabine Chemotherapy for Neuroendocrine Neoplasms: The Dilemma of Treatment Duration. Neuroendocrinology 110 155–157. (doi:10.1159/000503392)

126. Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, Rinke A, Janson ET, Thirlwell C, Van Velthuysen MF et al. 2024 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. Journal of Neuroendocrinology 36 e13423. (doi:10.1111/jne.13423)

127. Landry CS, Lin HY, Phan A, Charnsangavej C, Abdalla EK, Aloia T, Nicolas Vauthey J, Katz MHG, Yao JC & Fleming JB 2013 Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. World Journal of Surgery 37 1695–1700. (doi:10.1007/s00268-013-1918-8)

128. Lardière-Deguelte S, de Mestier L, Appéré F, Vullierme M-P, Zappa M, Hoeffel C, Noaves M, Brixi H, Hentic O, Ruszniewski P et al. 2016 Toward Preoperative Classification of Lymph-Node Metastases in Patients with Small Intestine Neuroendocrine Tumours in the Era of Intestinal-Sparing Surgery. Neuroendocrinology 103 552–559. (doi:10.1159/000441423)

129. Larson A, Hedgire S, Deshpande V, Stemmer-Rachamimov A, Harisinghani M, Ferrone C, Shah U & Thiele E 2012 Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. Clinical Genetics 82 558–563. (doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01805.x)

130. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B & Modlin IM 2011 The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 40 111–134. (doi:10.1016/j.ecl.2010.12.001)

131. Le Roux C, Lombard-Bohas C, Delmas C, Dominguez-Tinajero S, Ruszniewski P, Samalin E, Raoul J-L, Renard P, Baudin E, Robaskiewicz M et al. 2011 Relapse factors for ileal neuroendocrine tumours after curative surgery: a retrospective French multicentre study. Digestive and Liver Disease 43 828–833. (doi:10.1016/j.dld.2011.04.021)

132. Lee DY & Kim Y 2019 Prognostic Value of Maximum Standardized Uptake Value in 68Ga-Somatostatin Receptor Positron Emission Tomography for Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Nuclear Medicine 44 777–783. (doi:10.1097/RLU.0000000000002694)

133. Legoux J-L, Lombard-Bohas C, Brixi H, Le Malicot K, Lecomte T, Dahan L, Ruszniewski P, Mahamat-Abakar A, Etienne P-L, Caroli-Bosc F-X et al. 2021 Renal function in patients receiving streptozocin for locally advanced or metastatic digestive neuroendocrine tumours: results of the Streptotox-FFCD 0906 study. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 45 101572. (doi:10.1016/j.clinre.2020.10.014)

134. Lepage C, Phelip J-M, Lievre A, Le-Malicot K, Dahan L, Tougeron D, Toumpanakis C, Di-Fiore F, Lombard-Bohas C, Borbath I et al. 2022 Lanreotide as maintenance therapy after first-line treatment in patients with non-resectable duodeno-pancreatic neuroendocrine tumours: An international double-blind, placebo-controlled randomised phase II trial - Prodige 31 REMINET: An FFCD study. European Journal of Cancer 175 31–40. (doi:10.1016/j.ejca.2022.07.033)

135. Limbach KE, Pommier SJ, Dewey E, Leon E & Pommier RF 2020 Neuroendocrine metastases to the ovaries are significantly associated with small bowel neuroendocrine tumors and carcinomatosis. American Journal of Surgery 219 795–799. (doi:10.1016/j.amjsurg.2020.02.040)

136. Lin AL & Gutmann DH 2013 Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumours. Nature Reviews. Clinical Oncology 10 616–624. (doi:10.1038/nrclinonc.2013.144)

137. Maire F, Lombard-Bohas C, O'Toole D, Vullierme M-P, Rebours V, Couvelard A, Pelletier AL, Zappa M, Pilleul F, Hentic O et al. 2012 Hepatic arterial embolization versus chemoembolization in the treatment of liver metastases from well-differentiated midgut endocrine tumors: a prospective randomized study. Neuroendocrinology 96 294–300. (doi:10.1159/000336941)

138. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, Lombard-Bohas C, Hammel P, Diebold M-D, Couvelard A et al. 2015a Metachronous Hormonal Syndromes in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Case-Series Study. Annals of Internal Medicine 162 682. (doi:10.7326/M14-2132)

139. de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, Hentic O, Vullierme M-P, Couvelard A, Cadiot G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Richard S et al. 2015b Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. Annals of Surgery 262 384–388. (doi:10.1097/SLA.0000000000000856)

140. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Lombard-Bohas C & Cadiot G 2015c Sunitinib achieved fast and sustained control of VIPoma symptoms. European Journal of Endocrinology 172 K1-3. (doi:10.1530/EJE-14-0682)

141. de Mestier L, Lardière-Deguelte S, Brixi H, O'Toole D, Ruszniewski P, Cadiot G & Kianmanesh R 2015d Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. Neuroendocrinology 101 105–111. (doi:10.1159/000371817)

142. de Mestier L, Pasmant E, Fleury C, Brixi H, Sohier P, Féron T, Diebold M-D, Clauser E, Cadiot G, & Groupe d'Étude des Tumeurs Endocrines 2017a Familial small-intestine carcinoids: Chromosomal alterations and germline inositol polyphosphate multikinase sequencing. Digestive and Liver Disease 49 98–102. (doi:10.1016/j.dld.2016.10.007)

143. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V & Ruszniewski P 2017b Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 18 459–471. (doi:10.1007/s11154-017-9431-2)

144. de Mestier L, Lorenzo D, Fine C, Cros J, Hentic O, Walter T, Panis Y, Couvelard A, Cadiot G & Ruszniewski P 2019a Endoscopic, transanal, laparoscopic, and transabdominal management of rectal neuroendocrine tumors. Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism 33 101293. (doi:10.1016/j.beem.2019.101293)

145. de Mestier L, Walter T, Brixi H, Evrard C, Legoux J-L, de Boissieu P, Hentic O, Cros J, Hammel P, Tougeron D et al. 2019b Comparison of Temozolomide-Capecitabine to 5-Fluorouracile-Dacarbazine in 247 Patients with Advanced Digestive Neuroendocrine Tumors Using Propensity Score Analyses. Neuroendocrinology 108 343–353. (doi:10.1159/000498887)

146. de Mestier L, Couvelard A, Blazevic A, Hentic O, de Herder WW, Rebours V, Paradis V, Ruszniewski P, Hofland LJ & Cros J 2020a Critical appraisal of MGMT in digestive NET treated with alkylating agents. Endocrine-Related Cancer 27 R391–R405. (doi:10.1530/ERC-20-0227)

147. de Mestier L, Walter T, Evrard C, de Boissieu P, Hentic O, Cros J, Tougeron D, Lombard-Bohas C, Rebours V, Hammel P et al. 2020b Temozolomide Alone or Combined with Capecitabine for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumor. Neuroendocrinology 110 83–91. (doi:10.1159/000500862)

148. de Mestier L, Savagner F, Brixi H, Do Cao C, Dominguez-Tinajero S, Roquin G, Goichot B, Hentic O, Dubreuil O, Hautefeuille V et al. 2021 Plasmatic and Urinary 5-Hydroxyindolacetic Acid Measurements in Patients With Midgut Neuroendocrine Tumors: A GTE Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 106 e1673–e1682. (doi:10.1210/clinem/dgaa924)

149. de Mestier L, Nicolle R, Poté N, Rebours V, Cauchy F, Hentic O, Maire F, Ronot M, Lebtahi R, Sauvanet A et al. 2022 Molecular deciphering of primary liver neuroendocrine neoplasms confirms their distinct existence with foregut-like profile. The Journal of Pathology 258 58–68. (doi:10.1002/path.5977)

150. de Mestier L, Resche-Rigon M, Dromain C, Lamarca A, La Salvia A, de Baker L, Fehrenbach U, Pusceddu S, Colao A, Borbath I et al. 2023 Proposal of early CT morphological criteria for response of liver metastases to systemic treatments in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Alternatives to RECIST. Journal of Neuroendocrinology 35 e13311. (doi:10.1111/jne.13311)

151. de Mestier L, Halfdanarson TR, Apostolidis L, Koumarianou A, Hernando J, Riechelmann R, Bergsland EK, Cingarlini S, Shaheen S, Crona J et al. 2025 Immunotherapy for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors with High Mutational Burden and Mismatch Repair Alterations Following Treatment with Alkylating Chemotherapy. Endocrine Pathology 36 42. (doi:10.1007/s12022-025-09887-8)

152. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin J-C, Rufié P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M et al. 1999 Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. British Journal of Cancer 81 1351. (doi:10.1038/sj.bjc.6690325)

153. Mitry E, Walter T, Baudin E, Kurtz J-E, Ruszniewski P, Dominguez-Tinajero S, Bengrine-Lefevre L, Cadiot G, Dromain C, Farace F et al. 2014 Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial) - A phase II non-randomised trial. European Journal of Cancer 50 3107–3115. (doi:10.1016/j.ejca.2014.10.001)

154. Modlin IM, Pavel M, Kidd M & Gustafsson BI 2010 Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 31 169–188. (doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x)

155. Modrek AS, Hsu HC, Leichman CG & Du KL 2015 Radiation therapy improves survival in rectal small cell cancer - Analysis of Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) data. Radiation Oncology 10 101. (doi:10.1186/s13014-015-0411-y)

156. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ & Rubin J 1991 Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 68 227–232. (doi:10.1002/1097-0142(19910715)68:2<227::aid-cncr2820680202>3.0.co;2-i)

157. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG & Klaassen D 1992 Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. The New England Journal of Medicine 326 519–523. (doi:10.1056/NEJM199202203260804)

158. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé J-D, Lotz J-P & Talbot J-N 2006 Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? Journal of Nuclear Medicine 47 1455–1462.

159. Motz BM, Lorimer PD, Boselli D, Hill JS & Salo JC 2018 Optimal Lymphadenectomy in Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Analysis of the NCDB. Journal of Gastrointestinal Surgery 22 117–123. (doi:10.1007/s11605-017-3524-9)

160. Muller M, Hammel P, Couvelard A, Védie A-L, Cros J, Burnichon N, Hercent A, Sauvanet A, Richard S & de Mestier L 2025 Pancreatic neuroendocrine tumors in French VHL mutation carriers: a multicentric retrospective study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 110 e1160–e1166. (doi:10.1210/clinem/dgae310)

161. Multone E, La Rosa S, Sempoux C & Uccella S 2024 PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, and mismatch repair proteins status in digestive neuroendocrine neoplasms: exploring their potential role as theragnostic and prognostic biomarkers. Virchows Archiv 485 841–851. (doi:10.1007/s00428-024-03825-5)

162. Nesti C, Bräutigam K, Benavent M, Bernal L, Boharoon H, Botling J, Bouroumeau A, Brcic I, Brunner M, Cadiot G et al. 2023 Hemicolectomy versus appendectomy for patients with appendiceal neuroendocrine tumours 1-2 cm in size: a retrospective, Europe-wide, pooled cohort study. The Lancet. Oncology 24 187–194. (doi:10.1016/S1470-2045(22)00750-1)

163. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, □berg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. Neuroendocrinology 103 125–138. (doi:10.1159/000443170)

164. Norlén O, Stålberg P, Öberg K, Eriksson J, Hedberg J, Hessman O, Janson ET, Hellman P & Åkerström G 2012 Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine

tumors at a tertiary referral center. World Journal of Surgery 36 1419–1431. (doi:10.1007/s00268-011-1296-z)

165. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape U-F, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. Neuroendocrinology 105 201–211. (doi:10.1159/000472254)

166. Ortenzi M, Ghiselli R, Trombettoni MMC, Cardinali L & Guerrieri M 2016 Transanal endoscopic microsurgery as optimal option in treatment of rare rectal lesions: A single centre experience. World Journal of Gastrointestinal Endoscopy 8 623–627. (doi:10.4253/wjge.v8.i17.623)

167. Ouvrard E, Chevalier E, Addeo P, Sahakian N, Detour J, Goichot B, Bachellier P, Karcher G, Taïeb D & Imperiale A 2021 Intraindividual comparison of 18 F-FDOPA and 68 Ga-DOTATOC PET/CT detection rate for metastatic assessment in patients with ileal neuroendocrine tumours. Clinical Endocrinology 94 66–73. (doi:10.1111/cen.14312)

168. Ouvrard E, Mestier LD, Boursier C, Lachachi B, Sahakian N, Chevalier E, Mikail N, Carullo J, Bando-Delaunay A, Walter T et al. 2022 18F-DOPA PET/CT at the Forefront of Initial or Presurgical Evaluation of Small-Intestine Neuroendocrine Tumors. Journal of Nuclear Medicine 63 1865–1870. (doi:10.2967/jnumed.122.263984)

169. Palazzo M, Napoléon B, Gincul R, Pioche M, Pujol B, Lefort C, Fumex F, Hautefeuille V, Fabre M, Cros J et al. 2018 Contrast harmonic EUS for the prediction of pancreatic neuroendocrine tumor aggressiveness (with videos). Gastrointestinal Endoscopy 87 1481–1488. (doi:10.1016/j.gie.2017.12.033)

170. Pan J, Zhang X, Shi Y & Pei Q 2018 Endoscopic mucosal resection with suction vs. endoscopic submucosal dissection for small rectal neuroendocrine tumors: a meta-analysis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 53 1139–1145. (doi:10.1080/00365521.2018.1498120)

171. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen M-LF, Schrader J, Begum N, Sundin A, Falconi M & O'Toole D 2023 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. Journal of Neuroendocrinology 35 e13306. (doi:10.1111/jne.13306)

172. Pape U-F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, □berg K, Pavel M, Perren A et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 103 144–152. (doi:10.1159/000443165)

173. Partelli S, Javed AA, Andreasi V, He J, Muffatti F, Weiss MJ, Sessa F, La Rosa S, Doglioni C, Zamboni G et al. 2018 The number of positive nodes accurately predicts recurrence after pancreaticoduodenectomy for nonfunctioning neuroendocrine neoplasms. European Journal of Surgical Oncology 44 778–783. (doi:10.1016/j.ejso.2018.03.005)

174. Partelli S, Massironi S, Zerbi A, Niccoli P, Kwon W, Landoni L, Panzuto F, Tomazic A, Bongiovanni A, Kaltsas G et al. 2022 Management of asymptomatic sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasms no larger than 2 cm: interim analysis of prospective ASPEN trial. The British Journal of Surgery 109 1186–1190. (doi:10.1093/bjs/znac267)

175. Partelli S, Landoni L, Bartolomei M, Zerbi A, Grana CM, Boggi U, Butturini G, Casadei R, Salvia R & Falconi M 2024 Neoadjuvant 177Lu-DOTATATE for non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours (NEOLUPANET): multicentre phase II study. The British Journal of Surgery 111 znae178. (doi:10.1093/bjs/znae178)

176. Pasquer A, Walter T, Hervieu V, Forestier J, Scoazec J-Y, Lombard-Bohas C & Poncet G 2015 Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. Annals of Surgical Oncology 22 Suppl 3 S742-749. (doi:10.1245/s10434-015-4620-2)

177. Pasquer A, Walter T, Rousset P, Hervieu V, Forestier J, Lombard-Bohas C & Poncet G 2016 Lymphadenectomy during Small Bowel Neuroendocrine Tumor Surgery: The Concept of Skip Metastases. Annals of Surgical Oncology 23 804–808. (doi:10.1245/s10434-016-5574-8)

178. Pavel ME, Baum U, Hahn EG, Schuppan D & Lohmann T 2006 Efficacy and tolerability of pegylated IFN-alpha in patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic carcinomas. Journal of Interferon & Cytokine Research 26 8–13. (doi:10.1089/jir.2006.26.8)

179. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM et al. 2011 Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. The Lancet 378 2005–2012. (doi:10.1016/S0140-6736(11)61742-X)

180. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F et al. 2016 ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 103 172–185. (doi:10.1159/000443167)

181. Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, Capdevila J, Panzuto F, Truong Thanh X-M, Houchard A et al. 2021 Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. European Journal of Cancer 157 403–414. (doi:10.1016/j.ejca.2021.06.056)

182. Pellat A, Walter T, Augustin J, Hautefeuille V, Hentic O, Do Cao C, Lievre A, Coriat R, Hammel P, Dubreuil O et al. 2020 Chemotherapy in Resected Neuroendocrine Carcinomas of the Digestive Tract: A National Study from the French Group of Endocrine Tumours. Neuroendocrinology 110 404–412. (doi:10.1159/000502825)

183. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. Neuroendocrinology 105 196–200. (doi:10.1159/000457956)

184. Perrier M, Brugel M, Gérard L, Goichot B, Lièvre A, Lepage C, Hautefeuille V, Do Cao C, Smith D, Thuillier P et al. 2023 Characteristics and treatment options of glucagonomas: a national study from the French Group of Endocrine Tumors and ENDOCAN-RENATEN network. European Journal of Endocrinology 189 575–583. (doi:10.1093/ejendo/lvad157)

185. Piccardo A, Fiz F, Bottoni G, Ugolini M, Noordzij W & Trimboli P 2021 Head-to-head comparison between 18 F-DOPA PET/CT and 68 Ga-DOTA peptides PET/CT in detecting intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. Clinical Endocrinology 95 595–605. (doi:10.1111/cen.14527)

186. Rault-Petit B, Do Cao C, Guyétant S, Guimbaud R, Rohmer V, Julié C, Baudin E, Goichot B, Coriat R, Tabarin A et al. 2019 Current Management and Predictive Factors of Lymph Node Metastasis of Appendix Neuroendocrine Tumors: A National Study from the French Group of Endocrine Tumors (GTE). Annals of Surgery 270 165–171. (doi:10.1097/SLA.0000000000002736)

187. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A et al. 2011 Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. New England Journal of Medicine 364 501–513. (doi:10.1056/NEJMoa1003825)

188. Raymond E, Kulke MH, Qin S, Yu X, Schenker M, Cubillo A, Lou W, Tomasek J, Thiis-Evensen E, Xu J-M et al. 2018 Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. Neuroendocrinology 107 237–245. (doi:10.1159/000491999)

189. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A et al. 2007 TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. Virchows Archiv 451 757–762. (doi:10.1007/s00428-007-0452-1)

190. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller H-H, Arnold R & Group for the PS 2016 Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients

with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. Neuroendocrinology 104 26–32. (doi:10.1159/000443612)

191. Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumarianou A, van Dijkum EN, O'Toole D, Rindi G, Scoazec J-Y et al. 2023 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. Journal of Neuroendocrinology 35 e13309. (doi:10.1111/jne.13309)

192. Ronot M, Cuccioli F, Dioguardi Burgio M, Vullierme M-P, Hentic O, Ruszniewski P, d'Assignies G & Vilgrain V 2017 Neuroendocrine liver metastases: Vascular patterns on triple-phase MDCT are indicative of primary tumour location. European Journal of Radiology 89 156–162. (doi:10.1016/j.ejrad.2017.02.007)

193. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V & Massironi S 2021 Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. World Journal of Gastroenterology 27 5890–5907. (doi:10.3748/wjg.v27.i35.5890)

194. Rossi RE, Elvevi A, Gallo C, Palermo A, Invernizzi P & Massironi S 2022 Endoscopic techniques for diagnosis and treatment of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: Where we are. World Journal of Gastroenterology 28 3258–3273. (doi:10.3748/wjg.v28.i26.3258)

195. Sallinen VJ, Le Large TYS, Tieftrunk E, Galeev S, Kovalenko Z, Haugvik S-P, Antila A, Franklin O, Martinez-Moneo E, Robinson SM et al. 2018 Prognosis of sporadic resected small (≤2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors - a multi-institutional study. HPB 20 251–259. (doi:10.1016/j.hpb.2017.08.034)

196. Santo G, Rodrigues M, Paez D, Morozova O, Kabasakal L, Kairemo K, Grana CM, Baum RP, di Santo G & Virgolini IJ 2026 Prognostic implications of [^{18}F]FDG PET and metabolic changes in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors undergoing rechallenge PRRT: final results from a multicenter 10-year survival WARMTH study. Theranostics 16 1227–1237. (doi:10.7150/thno.123273)

197. Scharf M, Petry V, Daniel H, Rinke A & Gress TM 2018 Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Neoplasm: Frequency and Clinical, Therapeutic, and Prognostic Relevance. Neuroendocrinology 106 30–37. (doi:10.1159/000457954)

198. Shen C, Dasari A, Chu Y, Halperin DM, Zhou S, Xu Y, Shih YT & Yao JC 2017 Clinical, pathological, and demographic factors associated with development of recurrences after surgical resection in elderly patients with neuroendocrine tumors. Annals of Oncology 28 1582–1589. (doi:10.1093/annonc/mdx164)

199. Singh S, Chan DL, Moody L, Liu N, Fischer HD, Austin PC & Segelov E 2018 Recurrence in Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. JAMA Oncology 4 583. (doi:10.1001/jamaoncol.2018.0024)

200. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, Chasen B, Tafuto S, Lastoria S, Capdevila J et al. 2024 [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. The Lancet 403 2807–2817. (doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3)

201. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermark LW, Holt N, Osterlund P, Dueland S, Hofsli E, Guren MG, Ohrling K et al. 2013 Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. Annals of Oncology 24 152–160. (doi:10.1093/annonc/mds276)

202. Sorbye H, Grande E, Pavel M, Tesselaar M, Fazio N, Reed NS, Knigge U, Christ E, Ambrosini V, Couvelard A et al. 2023 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. Journal of Neuroendocrinology 35 e13249. (doi:10.1111/jne.13249)

203. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K & Kvols LK 2013 Prognostic Validity of the American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Midgut

Neuroendocrine Tumors. Journal of Clinical Oncology 31 420–425. (doi:10.1200/JCO.2012.44.5924)

204. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H et al. 2017 Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. The New England Journal of Medicine 376 125–135. (doi:10.1056/NEJMoa1607427)

205. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruszniewski PB, Bodei L, Hendifar A, Mittra E, Wolin EM, Yao JC, Pavel ME et al. 2021 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 22 1752–1763. (doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6)

206. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A et al. 2017 ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. Neuroendocrinology 105 212–244. (doi:10.1159/000471879)

207. Tang LH, Basturk O, Sue JJ & Klimstra DS 2016 A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. The American Journal of Surgical Pathology 40 1192–1202. (doi:10.1097/PAS.0000000000000662)

208. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F & Brandi ML 2012 Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 97 2990–3011. (doi:10.1210/jc.2012-1230)

209. Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, Kolbeck KJ, Schenning RC, Kaufman JA & Farsad K 2018 Long-Term Toxicity after Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Using Resin Microspheres for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. Journal of Vascular and Interventional Radiology: JVIR 29 858–865. (doi:10.1016/j.jvir.2018.02.002)

210. Trinh VQ-H, Shi C & Ma C 2020 Gastric neuroendocrine tumours from long-term proton pump inhibitor users are indolent tumours with good prognosis. Histopathology 77 865–876. (doi:10.1111/his.14220)

211. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, Sebag F, Niccoli P, Deguelte S, Cadiot G et al. 2018 Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. Annals of Surgery 268 158–164. (doi:10.1097/SLA.0000000000002191)

212. Tsolakis AV, Ragkousi A, Vujasinovic M, Kaltsas G & Daskalakis K 2019 Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. World Journal of Gastroenterology 25 5376–5387. (doi:10.3748/wjg.v25.i35.5376)

213. Van Den Heede K, Chidambaram S, Van Slycke S, Brusselaers N, Warfvinge CF, Ohlsson H, Nordenström E & Almquist M 2022 Effect of primary tumour resection without curative intent in patients with metastatic neuroendocrine tumours of the small intestine and right colon: meta-analysis. The British Journal of Surgery 109 191–199. (doi:10.1093/bjs/znab413)

214. Vanoli A, La Rosa S, Klersy C, Grillo F, Albarello L, Inzani F, Maragliano R, Manca R, Luinetti O, Milione M et al. 2017 Four Neuroendocrine Tumor Types and Neuroendocrine Carcinoma of the Duodenum: Analysis of 203 Cases. Neuroendocrinology 104 112–125. (doi:10.1159/000444803)

215. Vanoli A, La Rosa S, Miceli E, Klersy C, Maragliano R, Capuano F, Persichella A, Martino M, Inzani F, Luinetti O et al. 2018 Prognostic Evaluations Tailored to Specific Gastric Neuroendocrine Neoplasms: Analysis Of 200 Cases with Extended Follow-Up. Neuroendocrinology 107 114–126. (doi:10.1159/000489902)

216. Védie A-L, Matteini F, Cros J, Dioguardi Burgio M, Grégory J, Hentic O, Busse-Côté A, Raynaud L, Couvelard A, Rebours V et al. 2025 Chemoembolization using streptozotocin

versus embolization in metastatic NETs. Endocrine-Related Cancer 32 e250298. (doi:10.1530/ERC-25-0298)

217. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, Faggiano A, Colao A, Pusceddu S, Zatelli MC, Campana D, Piovesan A et al. 2020 Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. European Journal of Endocrinology 182 439–446. (doi:10.1530/EJE-19-0989)

218. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, Buscail L, Susini C & Caron P 2005 Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. European Journal of Endocrinology 152 757–767. (doi:10.1530/eje.1.01901)

219. Vezzosi D, Walter T, Laplanche A, Raoul JL, Dromain C, Ruszniewski P, d'Herbomez M, Guigay J, Mitry E, Cadiot G et al. 2011 Chromogranin A measurement in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: screening for false positives and a prospective follow-up study. The International Journal of Biological Markers 26 94–101. (doi:10.5301/JBM.2011.8327)

220. Walsh JC, Schaeffer DF, Kirsch R, Pollett A, Manzoni M, Riddell RH & Albarello L 2016 Ileal "carcinoid" tumors-small size belies deadly intent: high rate of nodal metastasis in tumors ≤1 cm in size. Human Pathology 56 123–127. (doi:10.1016/j.humpath.2016.05.023)

221. Walter T, van Brakel B, Vercherat C, Hervieu V, Forestier J, Chayvialle J-A, Molin Y, Lombard-Bohas C, Joly M-O & Scoazec J-Y 2015 O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. British Journal of Cancer 112 523–531. (doi:10.1038/bjc.2014.660)

222. Walter T, Tougeron D, Baudin E, Le Malicot K, Lecomte T, Malka D, Hentic O, Manfredi S, Bonnet I, Guimbaud R et al. 2017 Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990) 79 158–165. (doi:10.1016/j.ejca.2017.04.009)

223. Walter T, Lievre A, Coriat R, Malka D, Elhajbi F, Di Fiore F, Hentic O, Smith D, Hautefeuille V, Roquin G et al. 2023 Bevacizumab plus FOLFIRI after failure of platinum-etoposide first-line chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine carcinoma (PRODIGE 41-BEVANEC): a randomised, multicentre, non-comparative, open-label, phase 2 trial. The Lancet. Oncology 24 297–306. (doi:10.1016/S1470-2045(23)00001-3)

224. Walter T, Lecomte T, Hadoux J, Niccoli P, Saban-Roche L, Gaye E, Guimbaud R, Baconnier M, Hautefeuille V, Do Cao C et al. 2025 Oxaliplatin-Based Versus Alkylating Agent in Neuroendocrine Tumors According to the O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Status: A Randomized Phase II Study (MGMT-NET). Journal of Clinical Oncology 43 960–971. (doi:10.1200/JCO.23.02724)

225. Walter T, Jann H, Ansquer C, Deshayes E, Garcia-Carbonero R, Teulé A, Baum RP, Verberne HJ, Ćwikła JB, Srirajaskanthan R et al. 2026a [177Lu]Lu-edotreotide versus everolimus for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (COMPETE): a phase 3, multicentre, randomised, open-label, superiority trial. Lancet 408 234–247. (doi:10.1016/S0140-6736(26)00604-5)

226. Walter TP, Mazieres J, Otto J, Lena H, Lepage C, Smith D, Madelaine J, Gérinière L, Egenod T, El Hajbi F et al. 2026b Nivolumab ± Ipilimumab in Patients With Pretreated Advanced Neuroendocrine Carcinoma: The GCO-001 NIPINEC Randomized Phase II Trial. Journal of Clinical Oncology 44 1120–1129. (doi:10.1200/JCO-25-01657)

227. Wang M, Li D, Chen R, Huang X, Li J, Liu Y, Liu J, Cheng W, Chen X, Zhao W et al. 2021 Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. Gastroenterology & Hepatology 6 438–447. (doi:10.1016/S2468-1253(21)00054-6)

228. White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, George G, Russell B, Srirajaskanthan R & Ramage JK 2022 Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995–2018: A retrospective, population-based study. The Lancet Regional Health - Europe 23 100510. (doi:10.1016/j.lanepe.2022.100510)

229. WHO Classification of Tumours. 2019 Digestive System Tumours. IARC, Lyon.

230. Wonn SM, Limbach KE, Pommier SJ, Ratzlaff AN, Leon EJ, McCully BH & Pommier RF 2021 Outcomes of cytoreductive operations for peritoneal carcinomatosis with or without liver cytoreduction in patients with small bowel neuroendocrine tumors. Surgery 169 168–174. (doi:10.1016/j.surg.2020.03.030)

231. Xie J, Zhang Y, He M, Liu X, Xie P & Pang Y 2022 Survival comparison between endoscopic and surgical resection for non-ampullary duodenal neuroendocrine tumor (1-2 cm). Scientific Reports 12 15339. (doi:10.1038/s41598-022-19725-0)

232. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EGE et al. 2011 Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. The New England Journal of Medicine 364 514–523. (doi:10.1056/NEJMoa1009290)

233. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, de Vries EGE et al. 2016a Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. Journal of Clinical Oncology 34 3906–3913. (doi:10.1200/JCO.2016.68.0702)

234. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M et al. 2016b Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 387 968–977. (doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X)

235. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, Strosberg JR, Kulke MH, Chan JA, LoConte N, McWilliams RR, Wolin EM, Mattar B et al. 2017 Phase III Prospective Randomized Comparison Trial of Depot Octreotide Plus Interferon Alfa-2b Versus Depot Octreotide Plus Bevacizumab in Patients With Advanced Carcinoid Tumors: SWOG S0518. Journal of Clinical Oncology 35 1695–1703. (doi:10.1200/JCO.2016.70.4072)

236. Zaidi MY, Lopez-Aguiar AG, Dillhoff M, Beal E, Poultsides G, Makris E, Rocha F, Crown A, Idrees K, Marincola Smith P et al. 2018 Prognostic Role of Lymph Node Positivity and Number of Lymph Nodes Needed for Accurately Staging Small Bowel Neuroendocrine Tumors. JAMA Surgery. (doi:10.1001/jamasurg.2018.3865)

237. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J & de Herder WW 2019 Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104 1336–1344. (doi:10.1210/jc.2018-01991)

238. Zhang J, Liu Q, Singh A, Schuchardt C, Kulkarni HR & Baum RP 2020 Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in a Large Cohort of Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Neoplasms Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Journal of Nuclear Medicine 61 1560–1569. (doi:10.2967/jnumed.119.241414)