



# Entretien avec l'expert

## Interview du Pr Philippe Ruzniewski

### Interview with Professor Philippe Ruzniewski

Philippe Ruzniewski

Hôpital Beaujon, Service de gastroentérologie-pancréatologie, ENETS Centre of Excellence, APHP, Clichy ; Université de Paris

@ Correspondance : P. Ruzniewski  
philippe.ruzniewski@aphp.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019  
doi : 10.1684/hpg.2019.1861

### 👤 Quelles informations sont indispensables pour prendre en charge un patient atteint de tumeur neuroendocrine intestinale ?

Quatre types d'informations sont indispensables :

– Cliniques : existence d'un syndrome carcinoïde, état général et autres manifestations notamment existence d'un syndrome subocclusif, signes évocateurs d'une cardiopathie carcinoïde.

– Biologiques : dosage de la chromogranine A (d'utilité discutable) et surtout du 5HIAA urinaire des 24 heures. Le dosage de la sérotonine plasmatique ne doit pas être réalisé, et l'intérêt du dosage du 5HIAA plasmatique reste à valider.

#### /// Le dosage de la sérotonine plasmatique ne doit pas être réalisé ///

– Morphologiques : échographie cardiaque, imagerie en coupes (scanographie thoraco-abdominopelvienne, IRM hépatique si pas de métastase évidente en scannographie) et imagerie fonctionnelle avec d'une part l'imagerie des récepteurs de la somatostatine pour ses implications pronostique et thérapeutique, et d'autre part la TEP-FDOPA pour sa sensibilité.

– Pathologiques : confirmation systématique du diagnostic, de la différenciation et du Ki67, sur pièce opératoire et/ou sur biopsie hépatique.

### 👤 Dans votre expérience, quelle est l'incidence du syndrome carcinoïde ? Que surveillez-vous particulièrement chez ces patients ?

Près de la moitié des patients ayant une TNE intestinale métastatique ont un syndrome carcinoïde. Ces patients posent des problèmes délicats de contrôle des symptômes, et de traitement anti-tumoral car l'intensité du syndrome carcinoïde est proportionnelle à l'extension de la maladie métastatique, hépatique mais également péritonéale, ganglionnaire et osseuse. Enfin, ces patients sont particulièrement susceptibles de développer une cardiopathie droite, cause fréquente de décès.

#### /// Près de la moitié des patients ayant une TNE intestinale métastatique ont un syndrome carcinoïde ///

### 👤 Comment évaluez-vous le contrôle du syndrome carcinoïde ?

C'est une question difficile, s'agissant surtout de la diarrhée. Le contrôle des flushs ne pose guère de difficulté, car les malades et leur entourage en rapportent assez facilement les variations positives ou négatives. Il s'agit d'ailleurs peu souvent du symptôme le plus invalidant. En revanche, la diarrhée altère profondément la qualité de vie des patients dont les habitudes de vie et les activités quotidiennes finissent par être rythmées par ce symptôme. J'effectue alors une analyse sémiologique soigneuse afin de savoir s'il s'agit vraiment d'un échappement au traitement symptomatique ou si la diarrhée reconnaît une autre origine accessible à un traitement spécifique. Citons en particulier la pullulation microbienne intestinale secondaire à la résection, un syndrome du grêle court, une diarrhée liée à l'effet cholérétique sur le côlon des sels biliaires non réabsorbés par l'iléon, voire un effet secondaire du traitement. L'analyse des marqueurs biologiques (5HIAA), voire des tests thérapeutiques, sont d'une grande utilité.

## 👤 Quel traitement proposez-vous à un patient ayant un syndrome carcinoïde non contrôlé par les analogues usuels de la somatostatine ?

Après avoir écarté les faux « non-contrôles » précédemment mentionnés, plusieurs options sont ouvertes. Le doublement des doses d'analogues de la somatostatine est souvent efficace, au moins de manière transitoire. L'adjonction de mesures simples (diététiques, ralentisseurs du transit) est nécessaire. En fait, l'authentique résistance du syndrome carcinoïde traduit le plus souvent un mauvais contrôle tumoral. J'envisage alors de renforcer celui-ci. Les traitements locorégionaux hépatiques sont alors particulièrement efficaces, voire des interventions chirurgicales de « *debulking* ». L'intérêt du télotristat pour contrôler la diarrhée réfractaire mérite d'être confirmé.

## 👤 Si l'état général le permet, proposez-vous systématiquement une résection chirurgicale de la tumeur primitive ?

La question ne se pose bien sûr que chez les malades avec métastases irrésécables, la résection à visée curative étant la règle dans tous les autres cas. En cas de métastases irrésécables, il existe des arguments plaçant en faveur de la résection, le meilleur me paraît la réalisation simultanée d'une cholécystectomie. De plus, cela permet d'éliminer toute localisation tumorale extrahépatique, et donc de proposer par la suite aux patients un traitement locorégional des métastases hépatiques (embolisation notamment).

La prévention des complications mécaniques me paraît finalement de moindre importance, comme le montre l'observation des nombreux malades sans symptôme obstructif malgré une tumeur primitive en place. Enfin, les études rétrospectives suggérant un avantage de survie chez les malades opérés semblent biaisées.

**/// La prévention des complications mécaniques apparaît de moindre importance, comme le montre l'observation des nombreux malades sans symptôme obstructif malgré une tumeur primitive en place ///**

## 👤 Quelle est votre attitude chez un malade opéré en urgence pour occlusion intestinale sans connaissance antérieure du diagnostic ?

C'est une situation fréquente qui pose le problème de l'insuffisance du curage ganglionnaire et de l'absence

d'évaluation préopératoire de l'extension tumorale. La TEP-FDOPA postopératoire me semble avoir un grand intérêt dans cette situation. Les malades chez qui la TEP-FDOPA postopératoire montre un (ou des) foyer(s) ganglionnaire(s) doivent être réopérés à visée curative.

## 👤 Comment surveillez-vous un patient opéré à visée curative d'une TNE iléale avec extension ganglionnaire mésentérique ?

Le point important est la possibilité de rechutes tardives, justifiant une surveillance prolongée (une dizaine d'années au minimum). La périodicité est initialement semestrielle (pendant trois ans), puis annuelle. Le suivi repose sur les signes cliniques, le dosage des marqueurs (dont l'utilité n'est pas certaine) et l'imagerie en coupes (TDM ou IRM). La place de l'imagerie métabolique n'est pas consensuelle. Je propose la réalisation d'une TEP-FDOPA environ six mois après la chirurgie, puis tous les deux-trois ans.

**/// Le point important est la possibilité de rechutes tardives, justifiant une surveillance prolongée (une dizaine d'années au minimum) ///**

## 👤 Devant des métastases hépatiques non résécables d'une TNE intestinale, sans autre lésion, pensez-vous qu'une surveillance active sans traitement puisse être justifiée ?

Cela ne me choque pas dès lors que le dialogue médecin-patient a été clair et que les caractéristiques de la maladie le permettent. En effet, de nombreux patients comprennent mal la notion d'abstention en se sachant porteurs de métastases. Les informations dont ils disposent sur internet ou via les associations de patients leur confirment que les analogues de la somatostatine sont dans cette situation un traitement efficace et généralement très bien supporté. Quant aux caractéristiques de la maladie, elles doivent être étudiées avec soin avant de proposer une éventuelle surveillance active. Je veux parler du pourcentage d'envahissement hépatique, de l'absence d'évolutivité spontanée (pente évolutive plate sur les scanographies successives) et de l'absence de symptômes. Finalement, de plus en plus de patients sont traités d'emblée.

## Chez un patient ayant une TNE intestinale avec métastases hépatiques prédominantes et non résécables, progressives sous analogues de la somatostatine, comment organisez-vous les lignes thérapeutiques ultérieures ?

Énumérons les options possibles :

- Traitements locorégionaux hépatiques, dont le taux de réponse objective est le plus élevé parmi toutes les modalités disponibles (environ 50 %) ;
- Évérolimus 10 mg/jour, pas toujours bien toléré au long cours, mais titulaire d'une AMM ;
- Radiothérapie interne vectorisée (<sup>177</sup>Lu-DOTATATE), d'efficacité prouvée par l'étude NETTER-1, accessible à la quasi-totalité des patients puisque les TNE intestinales expriment presque toujours les récepteurs de la somatostatine ;
- Doublement des doses d'analogues de la somatostatine, reposant sur l'expérience personnelle et quelques données rétrospectives. Mon sentiment est que cela permet de gagner du temps avant un traitement plus agressif, mais rarement de façon durable ;
- Enfin, la chimiothérapie systémique, dont aucune étude n'a réellement montré son efficacité, contrairement aux TNE pancréatiques. Cette option reste cependant possible lorsque toutes les autres ont échoué.

Hiérarchiser ces options n'est pas simple. En cas de masse tumorale importante et/ou de progression rapide, une réduction tumorale est souhaitable et sera au mieux obtenue par embolisation intra-artérielle hépatique. Le rythme des séances sera adapté au schéma évolutif individuel. Dans les autres cas, la radiothérapie interne vectorisée doit être envisagée, notamment si la maladie

extra-hépatique est significative. L'évérolimus est particulièrement utile en cas de faible expression des récepteurs de la somatostatine. Signalons enfin les rares cas de patients porteurs de métastases exclusivement hépatiques irrésécables, candidats à une transplantation hépatique en raison de leur âge jeune et d'un grade tumoral favorable (G1 ou G2 faible).

## Que vous semble finalement avoir apporté la radiothérapie interne vectorisée à l'arsenal thérapeutique des TNE intestinales ?

Un progrès évident, immédiatement perçu comme tel par les patients, qui en posent eux-mêmes l'indication dès la première consultation ! Le concept de théranostique est effectivement très séduisant, et facile à comprendre. L'étude NETTER-1 est impressionnante, moins par un taux de réponse objective assez modeste (18 %), que par la possibilité d'un effet sur la survie globale, suggéré par l'analyse intermédiaire et que j'espère voir confirmer. La tolérance immédiate est très bonne. Les effets secondaires à long terme sont modérés, surtout en l'absence de chimiothérapie antérieure (alkylants, peu prescrits chez ces patients). Un re-traitement au-delà des quatre cures habituelles est possible et semble efficace dans la majorité des cas chez des malades initialement sensibles dont la maladie progresse de nouveau.

### Liens d'intérêts :

Participation à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Ipsen, AAA), de co-investigateur (Novartis) et interventions ponctuelles pour les laboratoires Ipsen, AAA, Novartis.