MISE AU POINT / UPDATE

DOSSIER

# Traitement des néoplasmes neuroendocrines digestifs\*

## Neuroendocrine neoplasms of the digestive system

E. Baudin · J. Hadoux · T. de Baere · A. Berdelou · L. Tselikas · C. Caramella · M. Terroir · V. Boige · D. Goere · M. Faron · F. Deschamps · P. Burtin · S. Leboulleux · D. Malka · J.-Y. Scoazec · M. Ducreux

Reçu le 2 juillet 2019 ; accepté le 10 septembre 2019 © Lavoisier SAS 2019

### Introduction au diagnostic et à la caractérisation des néoplasmes neuroendocrines digestifs

Les néoplasmes neuroendocrines (NNEs) sont définis et diagnostiqués en anatomopathologie par la positivité en immunohistochimie de protéines de structures et de produits hormonaux communs aux neurones et aux cellules endocrines, notamment, la chromogranine A et la synaptophysine. Cet article est consacré aux NNEs digestifs regroupés sous la définition de tumeurs neuroendocrines (TNEs) digestives en cas de néoplasmes bien différenciés ou de carcinomes neuroendocrines (CNEs) en cas de néoplasmes peu différenciés. L'incidence annuelle est de l'ordre de 5 pour 100 000.

Les TNEs digestives sporadiques s'observent en moyenne à partir de 50 ou 60 ans. Elles sont le plus souvent découvertes de façon fortuite ou devant des symptômes tumoraux non spécifiques. Les syndromes fonctionnels des TNEs pancréatiques révèlent dans 5–10 % ces tumeurs : insulinome, gastrinome, VIPome, glucagonome, somatostatinome. Les TNEs digestives iléales sont souvent diagnostiquées au stade métastatique chez un patient en bon état général, avec une symptomatologie traînante sur plusieurs années évocatrice de syndromes carcinoïdes et/ou de syndromes subocclusifs. Le diagnostic de TNE fonctionnelle déclenche la recherche d'une morbidité induite par les sécrétions hormonales (crise carcinoïde, hypoglycémie, ulcère, thrombose,

cœur carcinoïde, statut nutritionnel...) conduisant à une prise en charge médicale spécifique avant la mise en œuvre de procédures invasives. Le diagnostic est facile dans la majorité des cas après chirurgie ou biopsie de la tumeur dès lors que le diagnostic est évoqué.

La prise en charge des TNEs est souvent considérée comme complexe sur la base de la diversité des primitifs et de la multiplicité des paramètres cliniques devant être caractérisés pour établir la meilleure stratégie thérapeutique. La pluridisciplinarité au sein des centres experts et des réseaux RENATEN-TENPATH est donc indispensable.

La caractérisation des TNEs est standardisée au sein des centres experts et décrite dans le tableau 1. En cas de carcinomes peu différenciés, la caractérisation est simplifiée en l'absence de syndrome fonctionnel (Syndrome de Cushing ou sécretion inappropriée d'hormone antidiurétique : moins de 5% des cas) ou héréditaire et se limite à une évaluation de l'état clinique et à un bilan d'imagerie corps entier associant scanner et PET-FDG [1,2].

#### Traitement des néoplasmes neuroendocrines

L'objectif thérapeutique du traitement des NNEs est double : le contrôle du volume tumoral et des sécrétions hormonales. Il s'adapte à la diversité pronostique, identifiée par les classifications OMS, TNM et la qualité du contrôle sécrétoire (Fig. 1) [1,2]. Le traitement combine les approches thérapeutiques générales et locorégionales. Le traitement des CNEs peu différenciés est une urgence médicale. Seule la chirurgie carcinologique est curative au stade de tumeur localisée. Au stade de maladie métastatique, la prise en charge des NNEs est palliative. Cependant, la mise en place des essais de phase III dans les TNE digestives a permis la validation de l'effet antitumoral, puis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouvelles options médicales comme les analogues de la somatostatine, l'évérolimus, le sunitinib ou la radiothérapie interne vectorisée à base d'octréotate marqué au lutétium. Le bénéfice sur la survie de ces options



E. Baudin ( ) J. Hadoux · T. de Baere · A. Berdelou · L. Tselikas · C. Caramella · M. Terroir · V. Boige · D. Goere · M. Faron · F. Deschamps · P. Burtin · S. Leboulleux · D. Malka · J.-Y. Scoazec · M. Ducreux Équipe multidisciplinaire de prise en charge des NNE de Gustave-Roussy au sein du GTE et des réseaux RENATEN-TENPATH et TENGEN, 114, rue Édouard-Vaillant, F-94805 Villejuif cedex, France e-mail : Eric.BAUDIN@gustaveroussy.fr

<sup>\*</sup> Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

Tableau 1 La caractérisation d'une TNE est standardisée au sein des centres experts des réseaux RENATEN et TENPATH [1-2]

> Age, sexe, statut OMS, comorbidités

> TNE:

1.Classification OMS anatomo pathologique 2010/2017(pancréas) : Grade 1, TNE $\leq$ 2 mitoses/10 Grands Champs et Ki67<2% ; Grade 2, TNE 3-20 mitoses, Ki67 2-20% ; Pancreas : Grade 3, TNE >20 mitoses , Ki 67 > 20%

2 Primitif

3. Symptomatologie liées à la tumeur et/ou aux sécrétions (TNE fonctionnelle)

4. Marqueur biologique de référence : CGA ( plus, marqueurs spécifiques en fonction de la 5. Syndrome de prédisposition : Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou 4, Maladie de Von Hippel Lindau, Neurofibromatose de type 1, Sclérose Tubereuse de Bourneville

6. Stade TNM ENETS 2006-7/ UICC 2009/UICC 2017(pancréas)

Volume tumoral par site

Pente évolutive morphologique

7.Scintigraphie de référence : SRS-TEP DOTATOC (toutes TNE), Dopa-TEP (TNE de l'iléon), FDG-TEP (si Ki67>10% ou gros volume SRS négatif)

Caractérisation moléculaire via les syndromes de prédispositions et les L

Légende : OMS : organisation mondiale de la santé, CGA Chromogranine A, SRS scintigraphie des récepteurs de la somatostatine , TEP : tomographie par emission de positons

OMS : Organisation mondiale de la santé ; CGA : chromogranine A ; SRS : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ; TEP : tomographie par émission de positons

médicales reste discuté. Les NNEs sont traités au sein des centres experts des réseaux RENATEN-TENPATH.

#### Traitement des sécrétions hormonales

Il est systématiquement discuté en première intention. Le traitement antisécrétoire combine différentes approches au sein d'une démarche antitumorale globale.

#### Thérapeutiques spécifiques [1]

Ce sont les inhibiteurs de la pompe à protons en cas de gastrinome (oméprazole per os, 60 à 120 mg/j, en deux à trois prises), le diazoxide (per os, 150 à 600 mg/j) ou l'évérolimus (per os, 5 à 10 mg/j) en cas d'insulinome. Récemment, le télotristat éthyle (250 mg/repas), inhibiteur de la tryptophane-hydroylase, a reçu une AMM pour le traitement des diarrhées du syndrome carcinoïde.

#### Thérapeutiques d'action antisécrétoire générales [1]

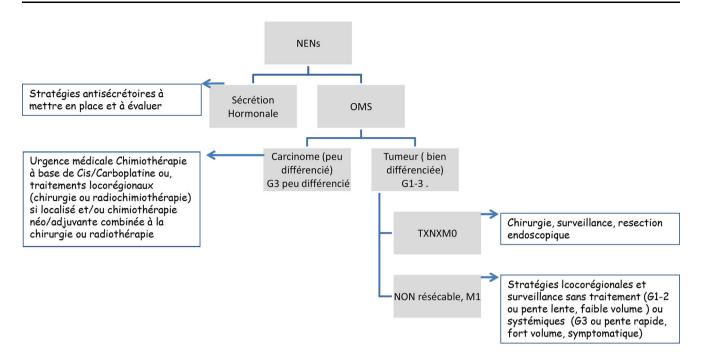
Il s'agit des analogues de la somatostatine en cas de syndrome carcinoïde ou autres sécrétions hormonales ectopiques associées. La voie sous-cutanée d'action rapide (Sandostatine<sup>®</sup>, 150–900 µg/j) peut être utilisée lors de

l'initiation du traitement ou en dose de confort journalière, puis les analogues d'action retardée par voie sous-cutanée (Somatuline<sup>®</sup> Autogel, 60 à 120 mg/mois) ou par voie intramusculaire (Sandostatine<sup>®</sup> LP, 10 à 30 mg/mois) sont introduits. Ce traitement améliore dans 40–80 % des cas la symptomatologie clinique en diminuant de 25–50 % les diarrhées et/ou bouffées de chaleur, sans réponse complète cependant. Le maintien à moins de quatre flushs et/ou diarrhées journalières en moyenne est associé à une meilleure qualité de vie. Des approches antitumorales de réduction du volume tumoral sont discutées en cas de syndrome carcinoïde réfractaire.

De nouvelles stratégies antisécrétoires sont recherchées. Deux essais de phase III récents ont analysé le pasiréotide (analogue de la somatostatine de deuxième génération) ou le télotristat épitrate (inhibiteur de la tryptophane-hydroxylase) dans le syndrome carcinoïde réfractaire. Dans la première étude, le pasiréotide 40 mg/mois permettait 17 % de contrôle symptomatique comparable à l'octréotide LAR 40 mg/mois, suggérant un bénéfice pour un sous-groupe de patients [3]. Dans la seconde étude, le télotristat épitrate, comparé au placebo sur 12 semaines, réduisait significativement le nombre de diarrhées sans bénéfice sur les flushs [4].

Le bénéfice antisécrétoire des options médicales antitumorales reste mal étudié. Seule la radiothérapie interne vectorisée à base d'octréotide radiomarqué par l'yttrium a fait l'objet d'une étude spécifique de phase II. L'analyse de





 NEN : néoplasmes neuroendocrines comprend les tumeurs bien différenciées (TNE) et les carcinomes peu différenciés (CNE)

Fig. 1 Stratégies de traitement des néoplasmes neuroendocrines

90 patients présentant un syndrome carcinoïde montre la réduction des diarrhées et/ou des flushs chez 50 % des patients [5].

#### Traitement antitumoral

En l'absence de données comparatives, la meilleure séquence thérapeutique reste inconnue, le bénéfice sur la survie également.

#### Traitements antitumoraux locorégionaux

#### Chirurgie

• Tumeurs neuroendocrines bien différenciées localisées

La chirurgie est le traitement de référence des TNE. Elle nécessite un couple chirurgien—anesthésiste entraîné [1]. La chirurgie est le seul traitement curatif des TNE diagnostiquées à un stade localisé. Des traitements locaux perendoscopiques sont envisageables, notamment pour les TNE de l'estomac, du duodénum et du rectum de bon pronostic de petite taille sous-muqueuse à faible index mitotique. Le curage ganglionnaire est systématique en dehors des locali-

sations gastriques, appendiculaires, rectales ou pancréatiques de bon pronostic.

En cas de TNE du pancréas, l'énucléation de la tumeur ou une isthmectomie peuvent être discutées afin de réduire les risques de diabète et/ou d'insuffisance exocrine en cas de tumeur de bon pronostic; sinon, une chirurgie plus classique est pratiquée (duodénopancréatectomie céphalique, isthmectomie, splénopancréatectomie distale). En cas de NEM1, la chirurgie est discutée en cas de tumeur de plus de deux centimètres, ou progressive, ou fonctionnelle hors gastrinome.

En cas de tumeur de faible diamètre et de faible index mitotique, la simple surveillance est recommandée, notamment dans les localisations de l'estomac (ECLome associée à une gastrite chronique atrophique) ou pancréatique.

• Tumeurs neuroendocrines bien différenciées au stade métastatique

La chirurgie des métastases hépatiques est surtout discutée en cas de tumeur stable bien différenciée, peu ou pas évolutive. Au stade métastatique [1], la chirurgie reste palliative et est envisagée lorsque plus de 95 % de la masse tumorale macroscopique peut être extirpée. Lorsque la morbidité est acceptable, la chirurgie de la tumeur primitive est recommandée. En dehors du foie, la chirurgie palliative des



métastases s'applique aux métastases ganglionnaires mésentériques, péritonéales et osseuses. Les progrès de la radiologie interventionnelle sont discutés, en alternative, à chaque fois que le volume tumoral permet ce type d'approche.

• Carcinome endocrine peu différencié [1]

La place de la chirurgie n'est pas consensuelle. Celle-ci est surtout envisagée en cas de forme localisée, sans atteinte ganglionnaire à la TEP-FDG, et d'exérèse simple permettant de réaliser une chimiothérapie adjuvante dans un délai court. Si l'un de ces paramètres n'est pas respecté, une chimiothérapie néoadjuvante sera discutée, et la chirurgie et/ou la radiothérapie rediscutées dans un deuxième temps.

# Chimioembolisation hépatique et autres traitements locorégionaux [6]

L'embolisation hépatique (EH) s'adresse essentiellement aux patients porteurs de TNEs avec atteinte hépatique dominante, afin de réduire le volume tumoral et/ou d'améliorer le contrôle sécrétoire. Les modalités techniques sont discutées en RCP RENATEN. En outre, les techniques d'ablation avec la radiofréquence, mais également de nouvelles technologies telles que les micro-ondes ou la cryothérapie sont utilisées pour le traitement de volumes tumoraux faibles. Les traitements intra-artériels, que ce soit l'embolisation artérielle (EA), la chimioembolisation (CHE) ou la radioembolisation à l'yttrium 90, reposent sur le caractère hyperartérialisé des métastases des TNEs. Une efficacité antitumorale est obtenue dans 30 à 80 % des cas, d'autant que l'envahissement hépatique est limité (< 30 %) et/ou que la taille des nodules traités est inférieure à 5 cm.

Ces traitements locorégionaux hépatiques, à l'exception, pour le moment, de la radioembolisation, sont contreindiqués quand il existe une anastomose ou une prothèse biliodigestive, du fait de l'augmentation majeure du risque de complications infectieuses.

#### Radiothérapie externe

Elle est indiquée en cas de localisations osseuses douloureuses ou instables, cutanées et cérébrales [1]. Elle est proposée dans les CNEs peu différenciés dans le traitement des formes localisées en association avec la chimiothérapie.

#### Traitement systémique

Il s'adresse surtout aux tumeurs métastatiques de mauvais pronostic, notamment évolutives à l'imagerie conventionnelle. La stratégie dépend de la différenciation tumorale, du siège et de l'agressivité tumorale (grade et pente évolutive).



Le traitement fait appel à la chimiothérapie systémique, associant l'étoposide et le cisplatine ou carboplatine. Le taux de réponse à la chimiothérapie est de 42 à 67 % [1]. Le bénéfice sur la survie est probable, puisque la médiane de survie sous traitement est de 15 à 18 mois, alors que l'histoire naturelle est inférieure à un an. En cas de carcinome endocrine peu différencié localisé opéré, un traitement adjuvant est recommandé. L'association du 5-fluoro-uracile et de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan est proposée en chimiothérapie de deuxième ligne [1]. Des protocoles d'immunothérapie ou fondés sur le profil moléculaire sont en cours de développement.

#### Tumeur neuroendocrine bien différenciée

La prise en charge thérapeutique tient compte du siège de la tumeur primitive, des facteurs pronostiques. L'ordre idéal des différentes interventions thérapeutiques reste à étudier, de même que le meilleur moment pour initier la prise en charge thérapeutique active [1,2].

• Traitements validés dans les TNE bien différenciées inopérables, stables ou peu évolutives

Initialement utilisés à titre antisécrétoire, les analogues de la somatostatine ont ensuite démontré un effet antitumoral au sein de population de TNE métastatiques de bon pronostic : soit iléales de grade 1 (étude PROMID, octréotide LAR 30 mg) [7], soit digestives peu évolutives (étude CLARINET, lanréotide 120 mg), selon les critères RECIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) sur trois à six mois [8]. Dans l'étude PROMID, le temps à progression était de 14,3 mois sous octréotide LAR 30 mg/mois versus six mois dans le bras placebo. Dans l'étude de phase III CLARINET, le lanréotide 120 mg/mois, comparé au placebo, permettait un allongement de la SSP « estimée » à 32 versus 18 mois pour le placebo. Ces études ont conduit à une mise sur le marché de ces deux analogues de la somatostatine à titre antitumoral.

• Traitement des TNEs bien différenciées digestives métastatiques, extrapancréatiques, inopérables à fort volume tumoral hépatique ou symptomatiques ou évolutives

Plusieurs essais de phase II puis deux essais de phase III ont permis de valider l'action antitumorale : d'abord, de l'évérolimus (Afinitor<sup>®</sup>) dans les TNE métastatiques digestives et bronchiques progressives non fonctionnelles, ensuite de la radiothérapie métabolique interne vectorisée (Lutathera<sup>®</sup>) dans les TNE digestives de l'iléon (ou intestin moyen) de



haut niveau de fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine.

Les études de phase III (RADIANT-2, puis RADIANT-4) randomisant l'évérolimus contre le placebo ont montré le bénéfice en termes de SSP (RECIST, relecture centralisée) de l'évérolimus, permettant un gain de cinq puis sept mois de SSP, statistiquement significatif dans l'étude RADIANT-4, uniquement [9,10]. Sur cette base, l'évérolimus a obtenu une AMM dans le traitement des TNE digestives et bronchiques, non fonctionnelles, avancées progressives. On notera que les tumeurs digestives, classiquement les plus agressives au stade métastatique, comme les tumeurs du jéjunum, de l'estomac ou du rectum semblent avoir, le plus, bénéficié de l'évérolimus.

L'étude NETTER01 est un essai de phase III randomisé qui a comparé le traitement par radiothérapie interne vectorisée (Lutathera® ou octréotate marqué au lutécium) associée à l'octréotide LAR 30 mg/mois à l'octréotide LAR « forte dose » 60 mg/mois [11]. Un gain de SSP statistiquement significatif a été démontré : 28 mois dans le bras octréotate radiomarqué versus 8,4 mois dans le bras octréotide « forte dose ». Dans cet essai, le taux de réponses objectives était de 19 % dans le bras octréotate radiomarqué. Les patients inclus dans cet essai présentaient une fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine intense dans 90 % des cas, sur l'ensemble des sites tumoraux.

La chimiothérapie est discutée tardivement en troisième ou quatrième ligne. En effet, le taux de réponse objective est décevant, de l'ordre de 5 à 20 %, et la durée des réponses le plus souvent inférieure à six mois. L'association standard combine le 5-fluoro-uracile et la streptozotocine sur la base de deux études de phase III randomisées montrant l'absence

de supériorité de l'association 5-fluoro-uracile—cyclophosphamide ou 5-fluoro-uracile—adriamycine sur la combinaison fluoro-uracile—streptozotocine [12,13]. Enfin, récemment, 18–30 % de réponses objectives et des médianes de SSP supérieures à un an ont été rapportées avec l'association 5-fluoro-uracile—oxaliplatine, ou 5-fluoro-uracile—bévacizumab, ou 5-fluorouracile — dacarbazine [1]. Des essais de phase III sont attendus.

Les recommandations actuelles suggèrent l'utilisation des analogues de la somatostatine dans les TNE digestives de bon pronostic puis de l'évérolimus ou la radiothérapie métabolique ou des traitements locorégionaux (Fig. 2) [1,2]. La place des antiangiogéniques dans les TNE extrapancréatiques est encore imprécise. Une étude de phase III récente, comparant les combinaisons octréotide—interféron et octréotide—bévacizumab, montre des SSP comparables de 15,5 et 16,6 mois, 12 % de réponse objective et une meilleure tolérance dans le bras octréotide—bévacizumab [14]. Trois essais de phase III utilisant des antiangiogeniques (inhibiteurs de tyrosine kinase) sont en cours dans cette indication (SANET, AXINET, CABONET).

• TNE bien différenciées du pancréas métastatiques inopérables à fort volume tumoral hépatique, ou symptomatiques ou évolutives

Les études de phase II puis de phase III récentes ont validé l'action antitumorale : de l'évérolimus (Afinitor®) puis du sunitinib (Sutent®) dans les formes métastatiques progressives. Ces options s'ajoutent à la chimiothérapie qui garde une place importante en raison de taux de réponses objectives non égalés à ce jour. L'étude RADIANT-3 a montré un gain

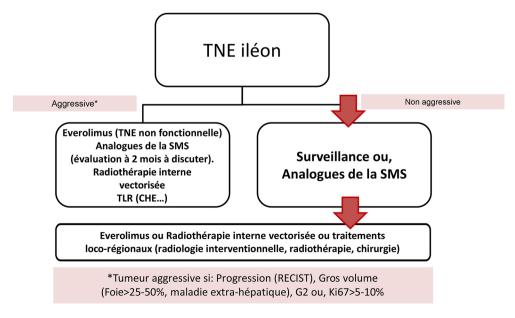


Fig. 2 Recommandations en cas de TNE métastatiques de l'iléon « Une stratégie antitumorale »



statistiquement significatif de 5,5 mois de la SSP des patients traités par évérolimus en comparaison au placebo [15]. L'étude de phase III-SUNITIB a également montré un gain cliniquement significatif identique de 5,5 mois de la SSP du bras en comparaison du placebo chez des patients présentant une tumeur progressive selon les critères RECIST [16]. Ces deux traitements bénéficient d'une AMM pour le traitement des TNEs du pancréas avancées et progressives. Les taux de réponses objectives restent cependant faibles, de 5 ou 9 % respectivement avec l'évérolimus ou le sunitinib; probablement sous-estimé pour le sunitinib. Historiquement, la chimiothérapie de référence associe l'adriamycine et la streptozotocine [17]. Elle entraîne en moyenne 35 % de réponses objectives (extrêmes de 14 à 69 % dans la littérature) dans les séries rétrospectives et prospectives, sans réponses complètes cependant. Une amélioration significative de la survie avec une médiane à 2,2 ans a été rapportée dans l'étude initiale, mais jamais confirmée depuis [18]. Dans ces conditions, une approche moins cardiotoxique, remplaçant l'adriamycine par le 5-fluoro-uracile, est proposée comme standard alternatif. Plus récemment, des travaux ont montré des résultats intéressants avec les combinaisons capécitabine-témozolomide, ou 5 fluorouracile-dacarbazine, ou 5-fluoro-uracile-oxaliplatine. ou bévacizumab-5-fluoro-uracilestreptozotocine [1,2]. La validation de l'intérêt de ces combinaisons est en cours. Une première étude de phase II randomisée montre une supériorité modeste de la combinaison bévacizumab-témozolomide sur le témozolomide seul, à confirmer [18]. Le bénéfice de la radiothérapie métabolique dans les TNE du pancréas n'est pas démontré et fait l'objet de protocoles en cours. Cependant l'autorisation de mise sur le marché du Lutathera a été accordée en Europe pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroenteropancréatiques grade 1 ou 2 progressives, positive à l'imagerie des récepteurs de la somatostatine (sur la base des données de NETTER-01 mais aussi de la cohorte de Rotterdam) mais l'indication TNE du pancréas n'est pas remboursé en France.

Les recommandations actuelles (Fig. 3) proposent les analogues de la somatostatine, sur la base de l'étude CLA-RINET ou la chimiothérapie, comme premières lignes, en fonction de l'agressivité tumorale, faible ou forte, définie par une maladie progressive sur un équivalent d'un an selon les critères RECIST ou un fort volume tumoral défini par un foie envahi à plus de 50 % ou de nombreux sites métastatiques incluant le primitif, les ganglions et les métastases osseuses. Les thérapies ciblées sont recommandées en deuxième ligne ou en cas de contre-indications aux options de première ligne ou d'insulinome pour l'évérolimus. La chimiothérapie à base d'oxaliplatine constitue une alternative de deuxième ligne tout comme les options locorégionales. Les rares TNEs bien différenciées à index de prolifération très élevé, supérieur à 20 % pour le Ki-67, sont traitées comme les tumeurs agressives bien différenciées.

#### **Conclusion**

Transformer la classification des tumeurs endocrines en une classification moléculaire à potentiel pronostique et thérapeutique reste un objectif majeur. Les étapes de cette transformation comprennent l'uniformisation des terminologies, la poursuite de la standardisation de la caractérisation de ces tumeurs et la poursuite de la structuration de réseaux cliniques et de centres de ressources biologiques. Dans tous les

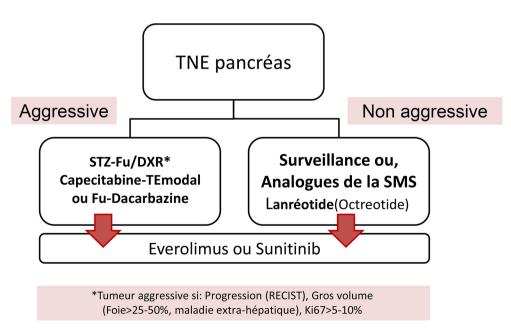


Fig. 3 Recommandations en cas de TNE métastatiques du pancréas : « stratégie antitumorale »



cas, la multidisciplinarité des équipes prenant en charge ces patients constitue l'étape initiale indispensable. La recherche de réponse complète antisécrétoire et/ou antitumorale, la poursuite des essais randomisés et la mise en place de phases III sur les stratégies locorégionales incluant la chirurgie palliative, puis la définition de la meilleure séquence thérapeutique constituent les enjeux des dix prochaines années. La découverte de nouvelles options thérapeutiques est indispensable.

Liens d'intérêts: Eric Baudin déclare les liens d'intérêts suivants: Personal financial interests Expert board: Ipsen, Novartis, AAA, Pfizer, Hutchinson Pharma - Drug supply: Pfizer, AAA- Institutional financial interests Research grant: Novatis, HRA - Principal investigator: Ipsen Non-financial interests, Leadership role: Past-president of the french group of endocrine tumors (GTE) Coordinator of the neuroendocrine and french adrenal cancer networks. Advisory board of ENSAT and ENETS Networks. Les autres rédacteurs n'ont pas déclaré leurs liens d'intérêts.

#### Références

- Cadiot G, Baudin E, Couvelard A, et al (2016) Tumeurs neuroendocrines. Thesaurus national de cancérologie. [En ligne]: http:// www.tncd.org
- Pavel M, O'Toole D, Costa 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 10:172–85
- 3. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al (2015) Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuro-

- endocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. Drug Des Devel Ther 9:5075–86
- Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al (2017) Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. J Clin Oncol 35:14–23. Epub 2016 Oct 28
- 5. Bushnell D, et al (2003) J Nucl Med 44:1556-60
- 6. De Baere T, et al (2015Eur J Endocrinol 172:R151-R66
- Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al (2009) Placebocontrolled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol 27:4656–63
- Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al (2014) Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 371:224–33
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al (2011) Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase III study. Lancet 378:2005–12
- Yao JC, Fazio N, Singh S, et al (2015) Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase III study. Lancet 387:968-77
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al (2017) Phase III trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors.N Engl J Med 376:125–35. doi: 10.1056/NEJMoa1607427
- 12. Engstrom PF, et al (1984) J Clin Oncol 2:1255-9
- 13. Sun W, et al (2005) J Clin Oncol 23:4897-904
- 14. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, 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. J Clin Oncol 35:1695–703. doi: 10.1200/JCO.2016.70.4072. Epub 2017 Apr 6
- 15. Yao JC, et al (2011) N Engl J Med 364:514-23
- 16. Raymond E, et al (2011) N Engl J Med 364:501-13
- 17. Moertel CG, et al (1992) N Engl J Med 326:519-23
- 18. Kulke M, et al (2015) J Clin Oncol 33:abstr 4005

