

Les tumeurs neuro-endocrines bien différenciées

Pr. Guillaume CADIOT
CHU de REIMS



JFHOD – FMC-HGE 2016

Objectifs pédagogiques

- Connaître les critères OMS et les profils évolutifs selon la localisation et la taille
- Connaître le bilan pré-thérapeutique
- Indications du traitement chirurgical et endoscopique
- Indications du traitement médical

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Chapitre : 11

Tumeurs neuroendocrines digestives

**(sous l'égide du Groupe d'étude des Tumeurs
Endocrines – GTE)**

Date de cette version : 10 / 03 / 2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

<http://www.reseau-gte.org/>

Accès Membres

Identifiant :
Mot de passe :
[Mot de passe oublié](#) | [Devenir membre](#)

ACCUEIL

VIE DU GTE

RÉSEAUX

RECHERCHE

CONGRÈS

COURS

RESSOURCES

CONTACT

BIENVENUE SUR LE SITE DU GROUPE D'ÉTUDE DES TUMEURS ENDOCRINES

Le groupe d'étude des tumeurs endocrines est une société savante créée en 2002 réunissant les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE) : anatomopathologistes, biologistes, chirurgiens, endocrinologues, gastroentérologues, généticiens, médecins nucléaires, oncologues et radiologues.

ESPACE
PATIENTS
+

RENATEN
Réseau National de prise en charge des
Tumeurs neuro-Endocrines Malignes
Rares Sporadiques et Hériditaires

TENpath

TEN GEN

ACTUALITÉS

10 Janvier 2016

LES COURS DU GTE

14ème Cours du GTE - Tours - 28 et 29 avril 2016 Thème : Traitements chirurgicaux et loco-régio... [lire la suite](#)

03 Novembre 2015

CONGRÈS DU GTE 2015

Paris - Institut Pasteur - 25-28 rue du Docteur Roux - 75015 Paris Du 03 au 04 Décembre 2015
Pour la pr... [lire la suite](#)

24 Octobre 2015

LA LETTRE DU GTE D'OCTOBRE 2015

Temsirolimus-Bevacizumab dans les TNE pancréatiques - Activité anti-tu... [lire la suite](#)

LA LETTRE DU GTE

- Octobre 2015
- Mai 2015

[Archives](#)

ABONNEZ VOUS À LA LETTRE DU GTE

Votre Prénom
Votre nom
Vote adresse email

Plan

- Les 10 points clés de la prise en charge des TNE en 2016
- TNCD
- Cas cliniques

10 points clés

- 1- Diagnostic
- 2- Type anatomopathologique – grade
- 3- TNM
- 4- Autres facteurs pronostiques
- 5- NEM1
- 6- Recherche de la tumeur primitive
- 7- Recherche de métastases
- 8- Recherche de complications spécifiques
- 9- Traitement des symptômes fonctionnels
- 10- Traitement antitumoral

Diagnostic de TNE

- Symptômes en cas de TNE fonctionnelle, avec confirmation biologique
- Preuve anatomopathologique
- Les deux

Tumeurs duodéno-pancréatiques

Type	Incidence (par million)
------	----------------------------

Tumeurs fonctionnelles

Insulinome	1-2
Zollinger-Ellison	0,5-1,5
VIPome	0,05-0,2
Glucagonome	0,01-0,1
Somatostatinome	Très rare

T. non fonctionnelles

> 80% des TE

Syndrome carcinoïde

- Rare (10% des TNE du grêle métastatiques)
- Iléon, côlon droit, ovaires, bronches
- En pratique: élévation constante taux 5HIAA urinaires

Biologie

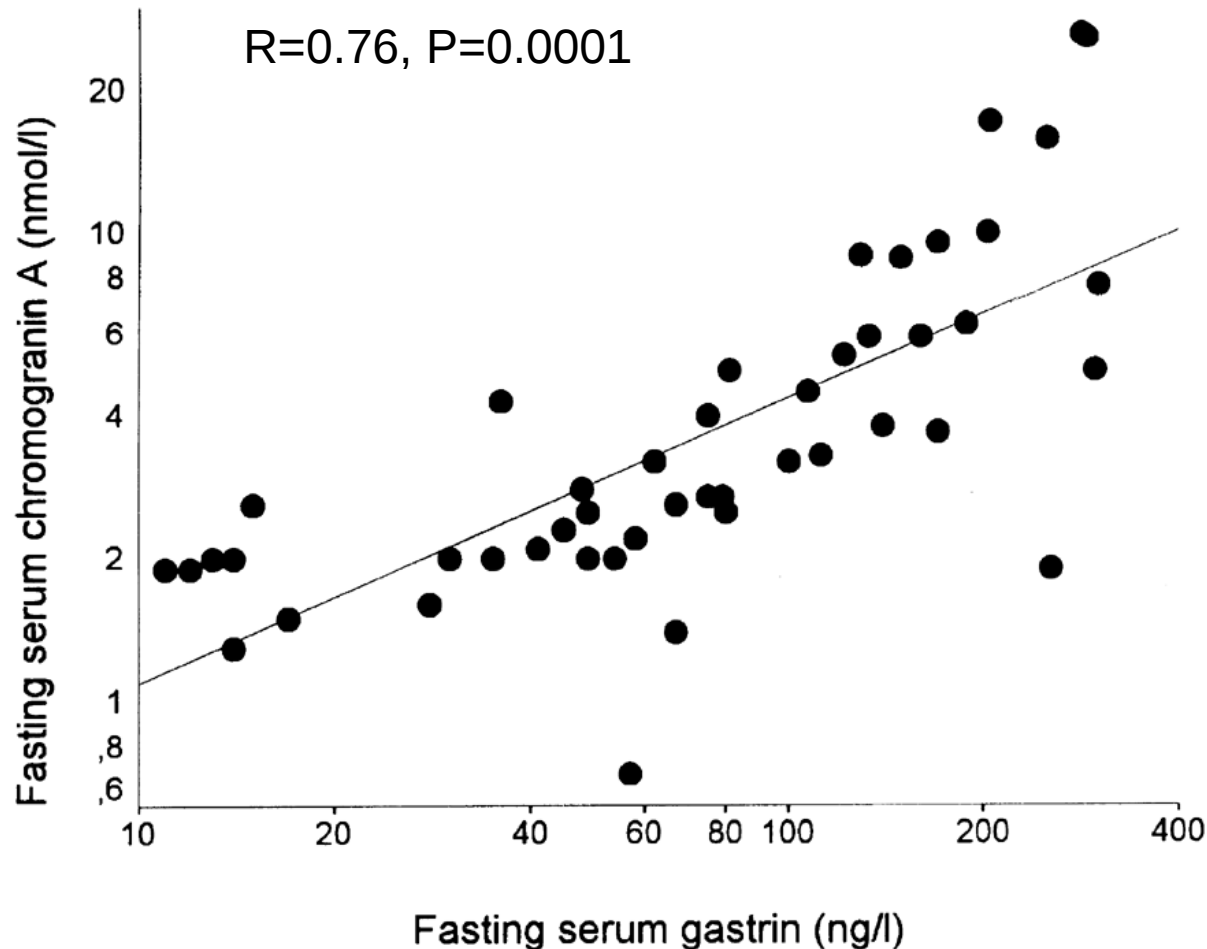
- Chromogranine A (attention aux nombreux faux positifs, couplée à la gastrinémie)
- Peptides spécifiques (TNE pancréas)
- 5HIAA urinaires (TNE grêle)

Chromogranine A: faible spécificité

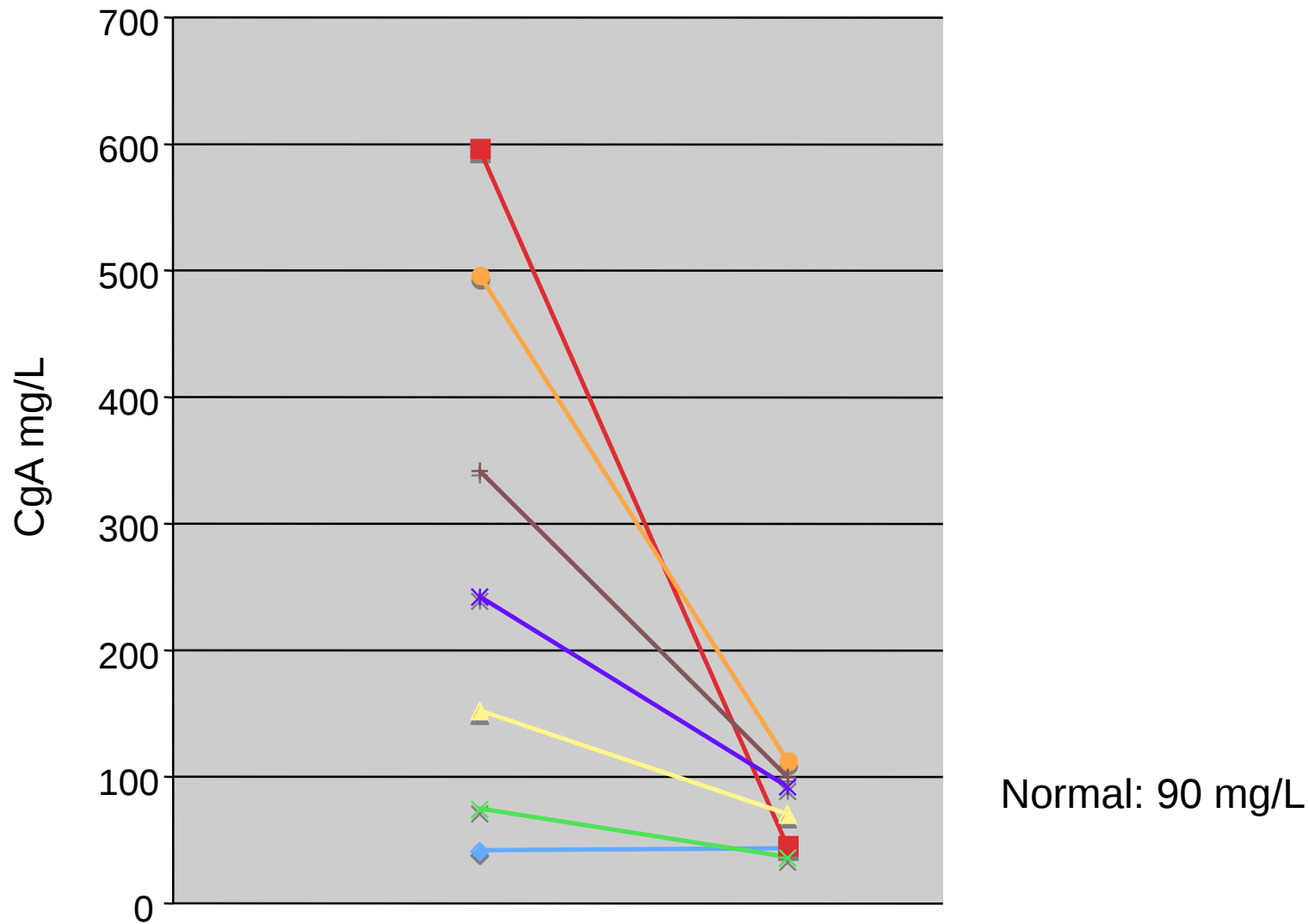
Causes de faux positifs

- Insuffisance rénale
- Hypergastrinémie:
 - IPP
 - gastrite atrophique fundique:
 - Biermer
 - *H. Pylori*

Corrélation entre les taux de CgA et la gastrinémie en cas d'IPP



Evolution CgA après arrêt IPP



Principales causes des hypergastrinémies

Sécrétion acide
basse ou nulle

Atrophie fundique +++++

IPP +++

Sécrétion acide
normale ou
élevée

Ulcère duodénal HP +

Hyperfonction des cellules G

Sténose gastrique

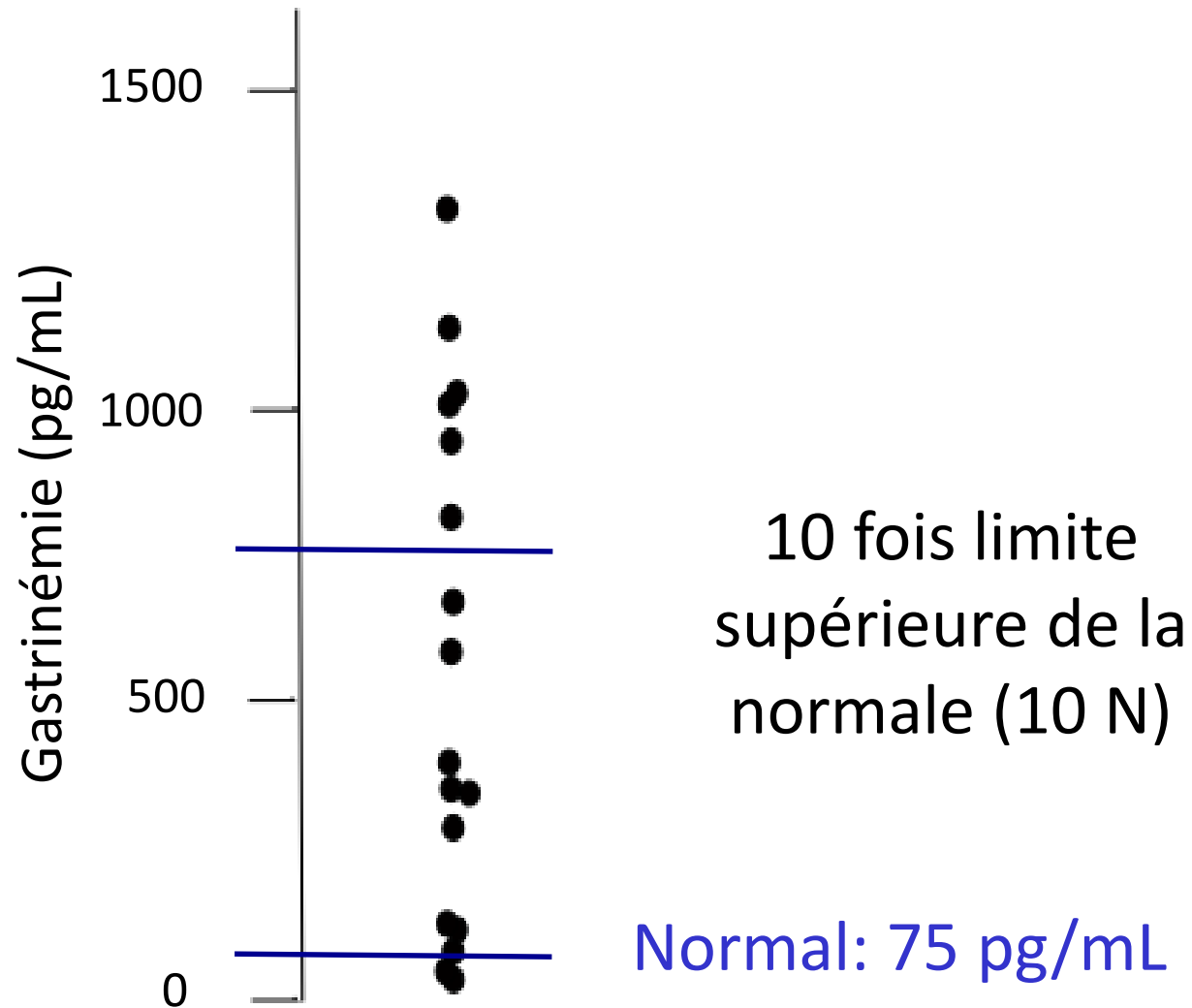
Exclusion antrale

Grêle court

Insuffisance rénale

SZE

Hypergastrinémie et maladie de Biermer



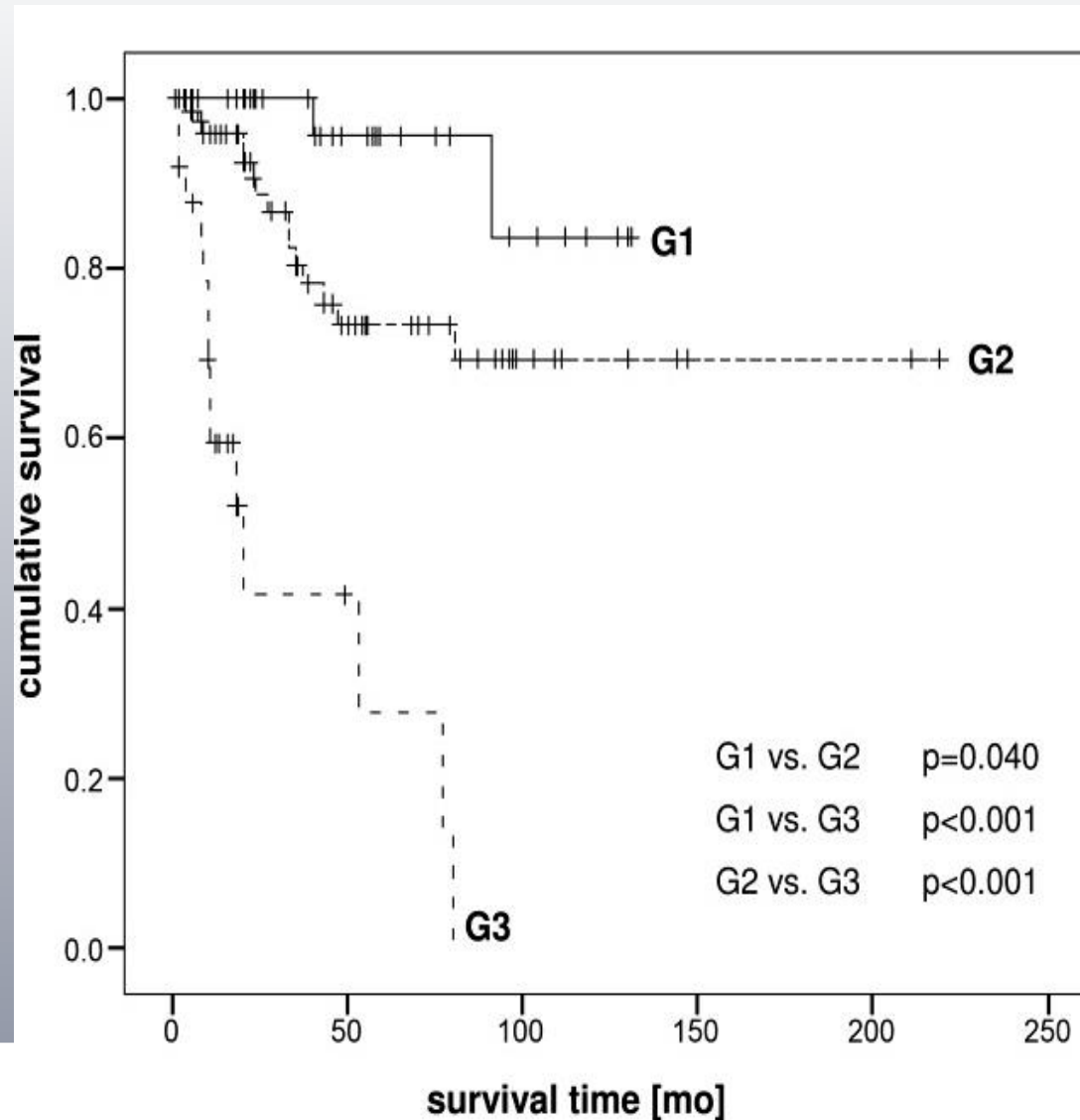
Classification OMS 2010 des tumeurs neuroendocrines

- Tumeurs neuroendocrines G1
- Tumeurs neuroendocrines G2
- Carcinomes neuroendocrines G3 (à grandes ou à petites cellules)
- Carcinome mixte adénoneuroendocrine
- Lésions hyperplasiques et prénéoplasiques

Grade	Index mitotique (10 champs)	Index Ki67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

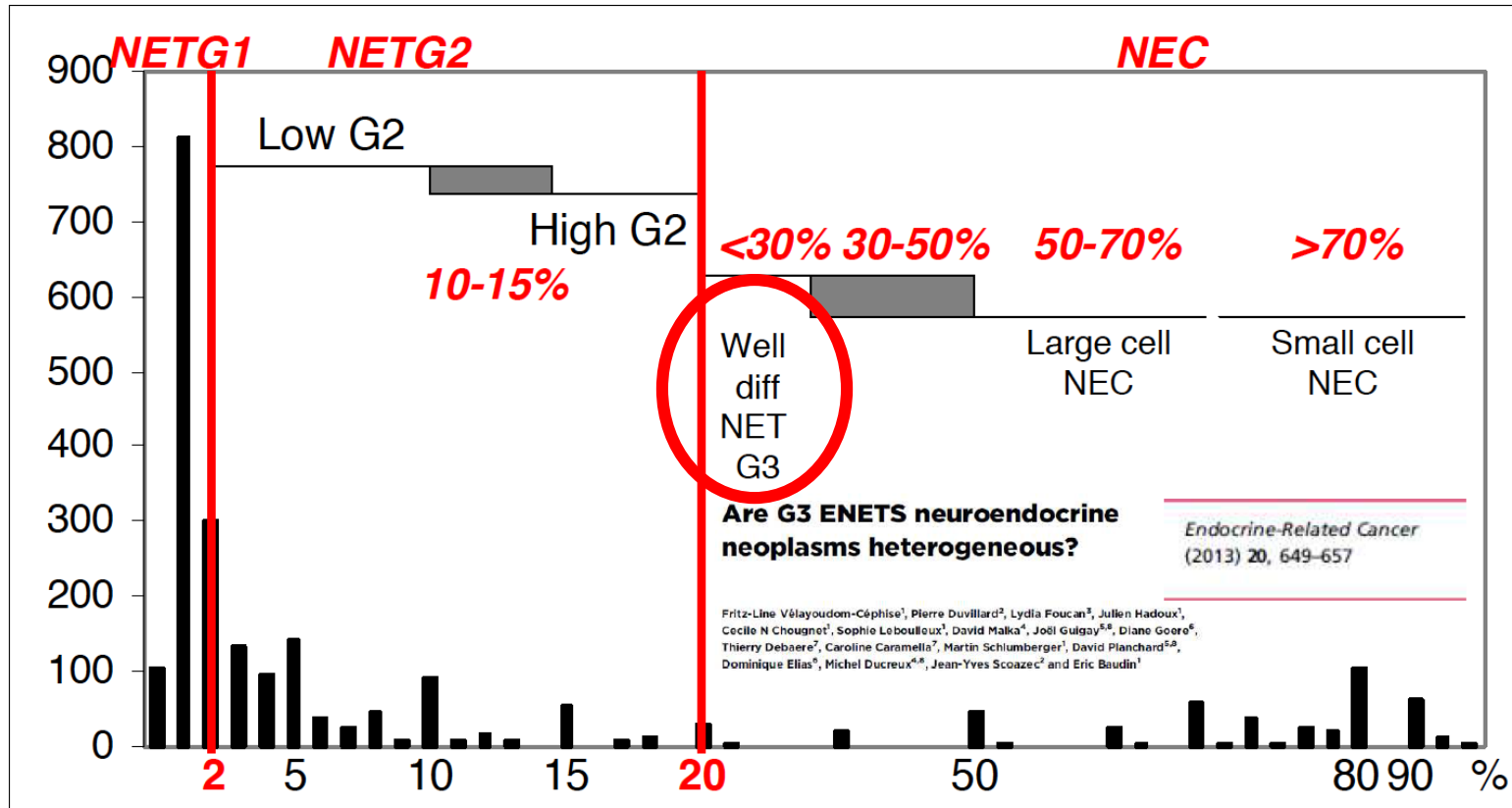
2-Type anatomopathologique - grade

Survie selon le grade ENETS



- 202 pts
- TE estomac, duodénum, pancréas

Should we change our classes ?



20% des TNE G3 sont bien différenciées !

Deux classifications TNM

UICC/AJCC vs ENETS

AJCC Staging Classification

T1	Tumor limited to the pancreas, < 2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas, > 2 cm
T3	Tumor extends beyond the pancreas, but not involving the celiac axis or SMA
T4	Tumor involves the celiac axis or SMA
N0	No regional LN metastasis
N1	Regional LN metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

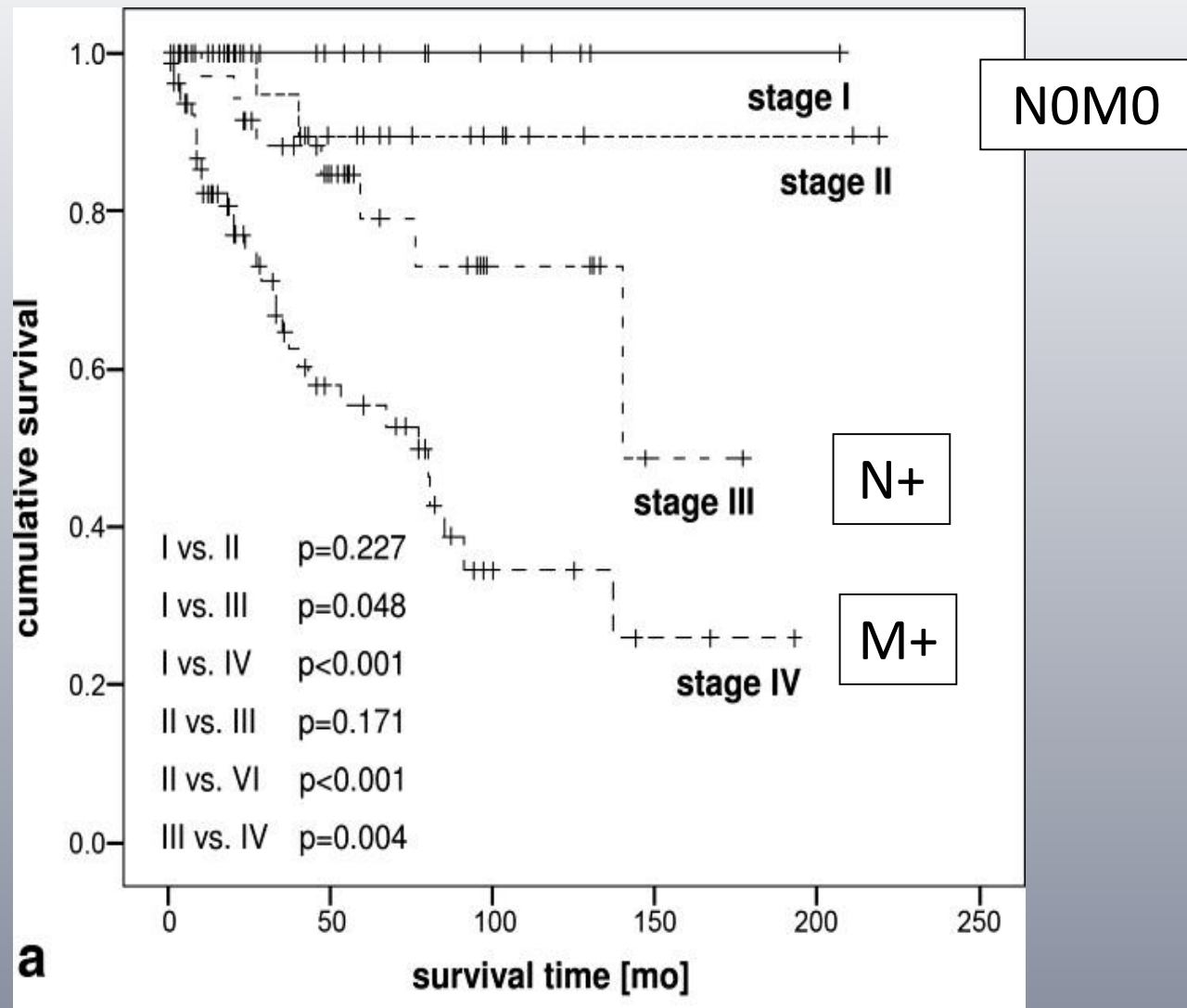
Stage	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	N0-1	M0
IV	Any T	Any N	M1

ENETS Staging Classification

T1	Tumor limited to the pancreas, < 2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm
T3	Tumor limited to the pancreas, > 4 cm, or invading duodenum or CBD
T4	Tumor invades adjacent structures
N0	No regional LN metastasis
N1	Regional LN metastasis
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIA	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

Survie selon le stade ENETS



Facteurs associés à la survie :

SEER – 1973-2004

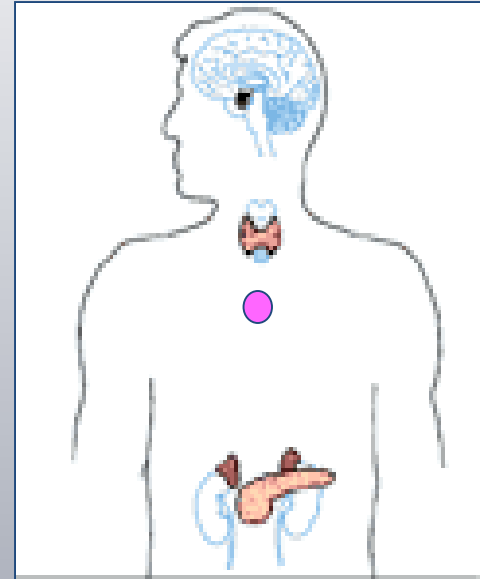
		HR	IC 95%
Stade	localisé	1	
	localement		
	évolué	1,6	1,5-1,7
	métastatique	3,9	3,6-4,1
Localisation	Grêle	1	
	Rectum	0,7	0,7-0,8
	Appendice	0,8	0,6-0,8
	Poumon	1	0,9-1,1
	Caecum	1,1	0,9-1,2
	Duodénum	1,4	1,2-1,6
	Thymus	1,5	1,1-2,0
	Estomac	1,5	1,4-1,7
	Côlon	1,5	1,4-1,7
	Pancréas	1,7	1,5-1,8
	Autres	2,9	2,2-3,8

Ajusté sur âge, sexe, ethnie, différenciation, année de diagnostique,

Rechercher NEM 1 uniquement en cas
de tumeurs duodéno-pancréatiques,
fonctionnelles ou non

Néoplasie endocrine multiple de type 1

- Hyperparathyroïdie primaire (> 90%)
- Tumeurs hypophysaires (15-40%)
- Atteinte duodéno-pancréatique (30-70%)
- Tumeur/hyperplasie surrénales (20-50%)
- EC-Lomes du fundus (si SZE – 20%)
- « Carcinoïde » bronchique/thymique (< 5%)
- Lésions cutanées: lipomes, angiofibromes de la face, collagénomes, macules hypopigmentées, mélanomes
- Tumeurs nerveuses (épendymome, méningiome)



6- Recherche de la tumeur primitive

7- Recherche de métastases

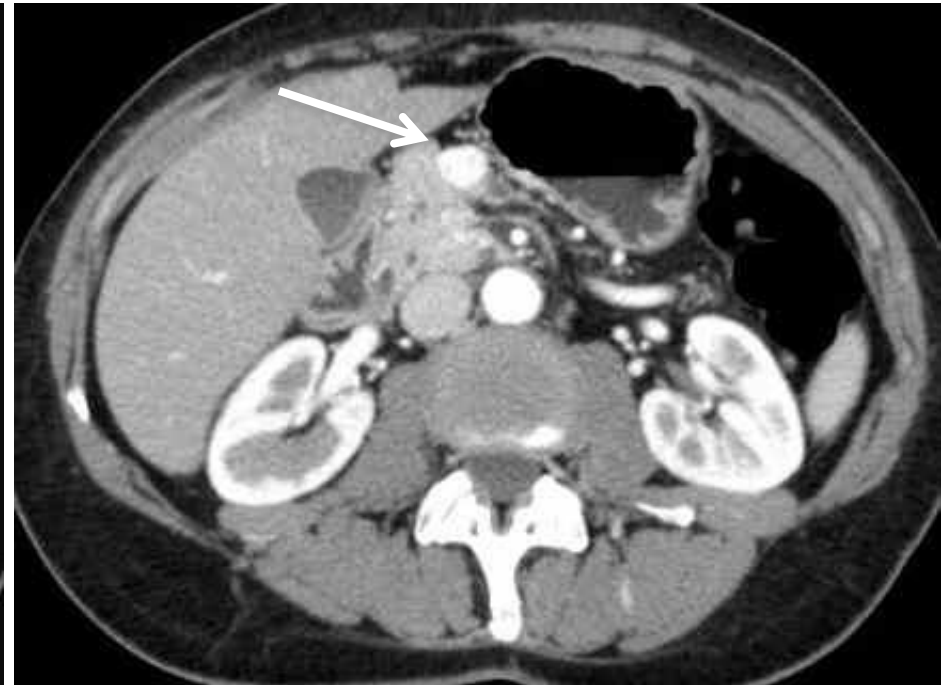
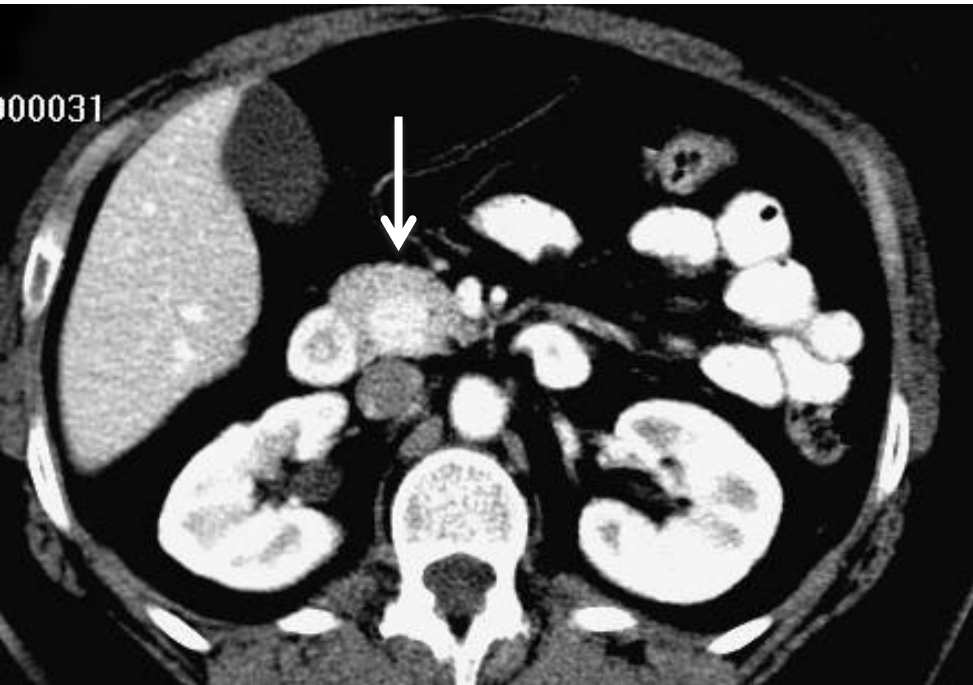
- Imagerie en coupe:
 - TDM
 - IRM
- Scintigraphie:
 - Octréoscan®
 - TEP-FDG
 - TEP-DOPA
 - TEP-⁶⁸Ga SRS (remplacera Octréoscan®)
- Explorations endoscopiques:
 - Endoscopie
 - Echoendoscopie

Associer
imagerie en coupe
+ scintigraphie
± échoendoscopie

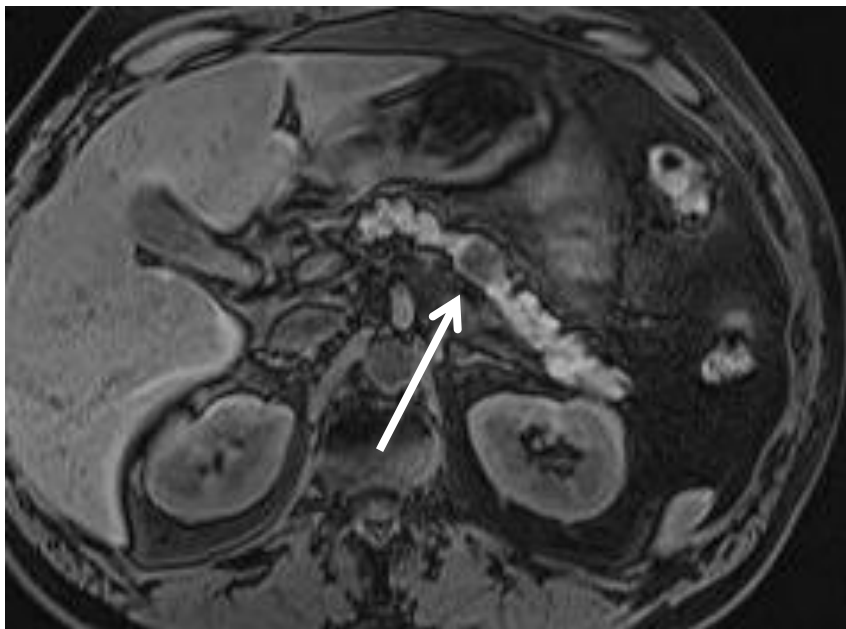
Imagerie en coupe

Tumeur primitive

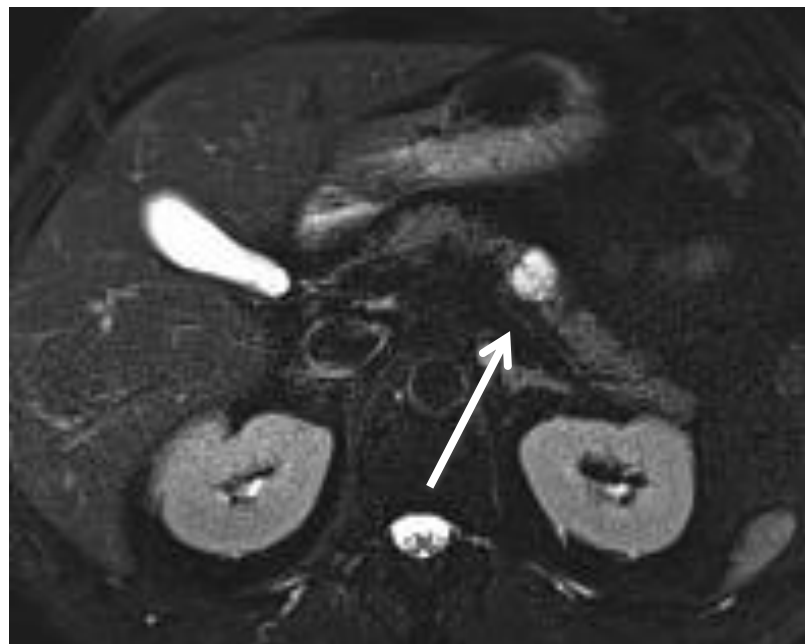
TDM (temps artériel tardif)



IRM

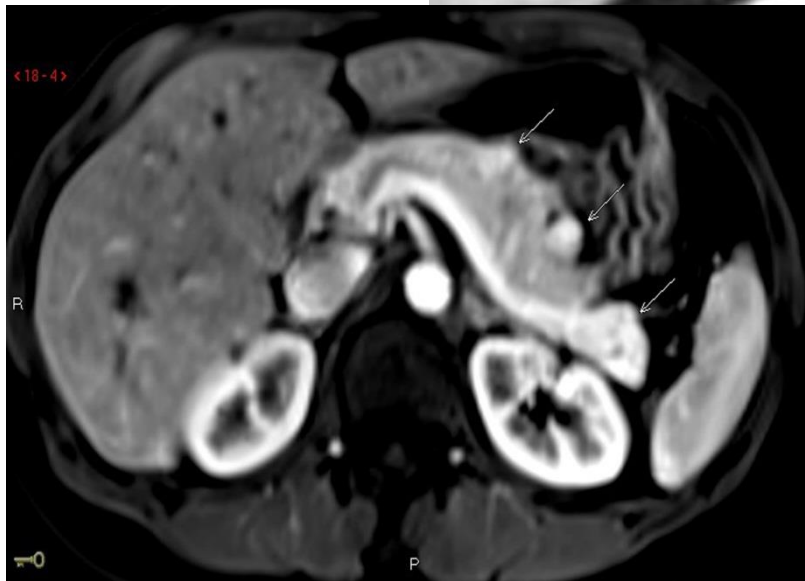
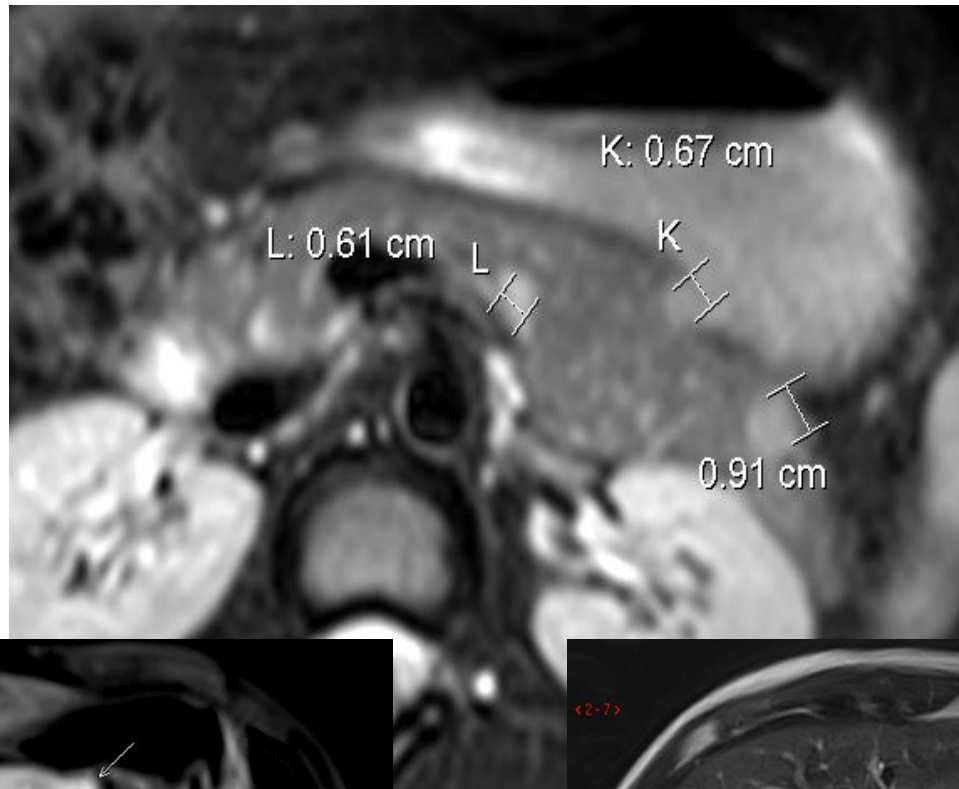


T1



T2 Fat Sat

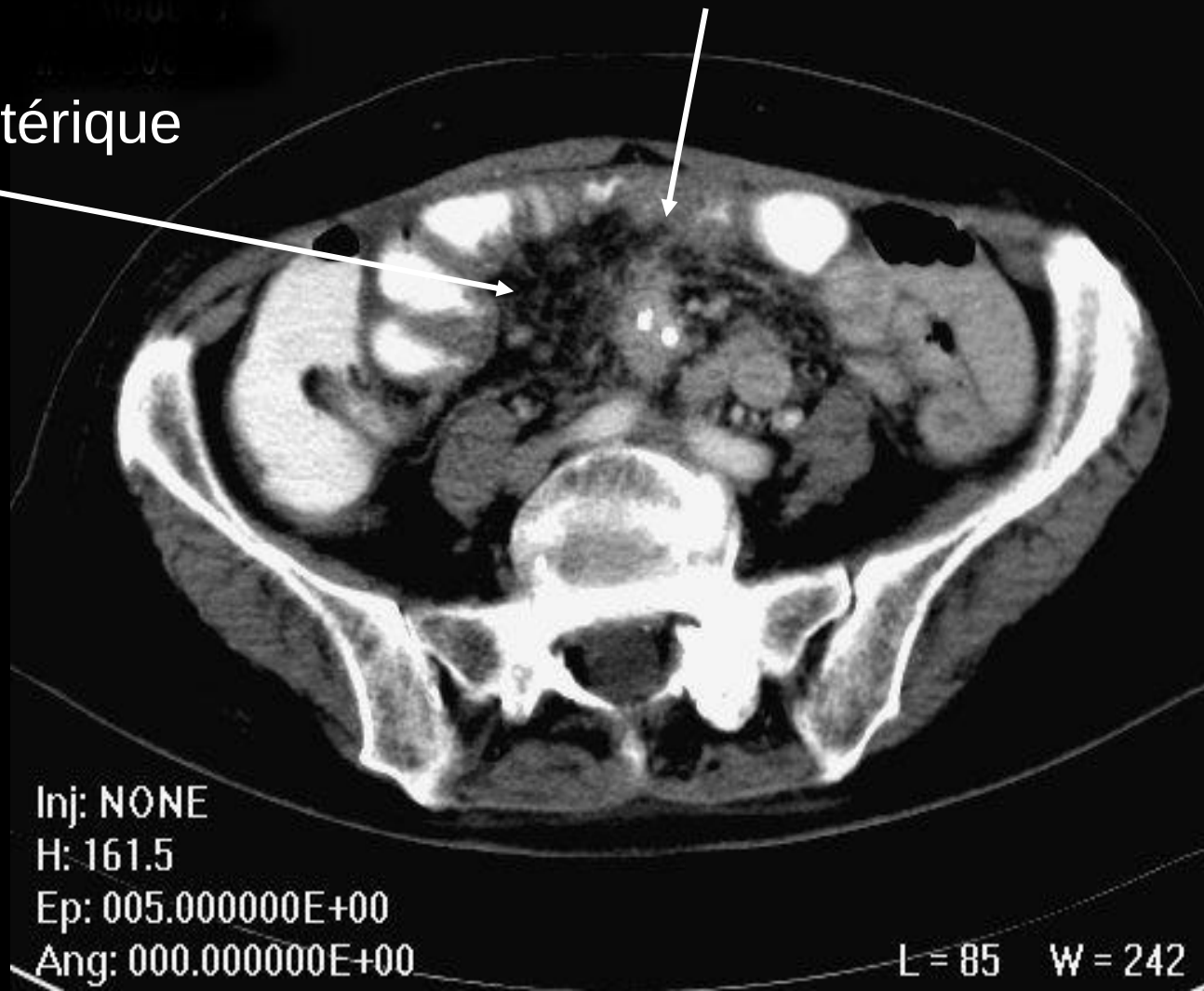
NEM 1



Tumeur endocrine iléale

Masse ganglionnaire
mésentérique

Rétraction mésentérique



Inj: NONE

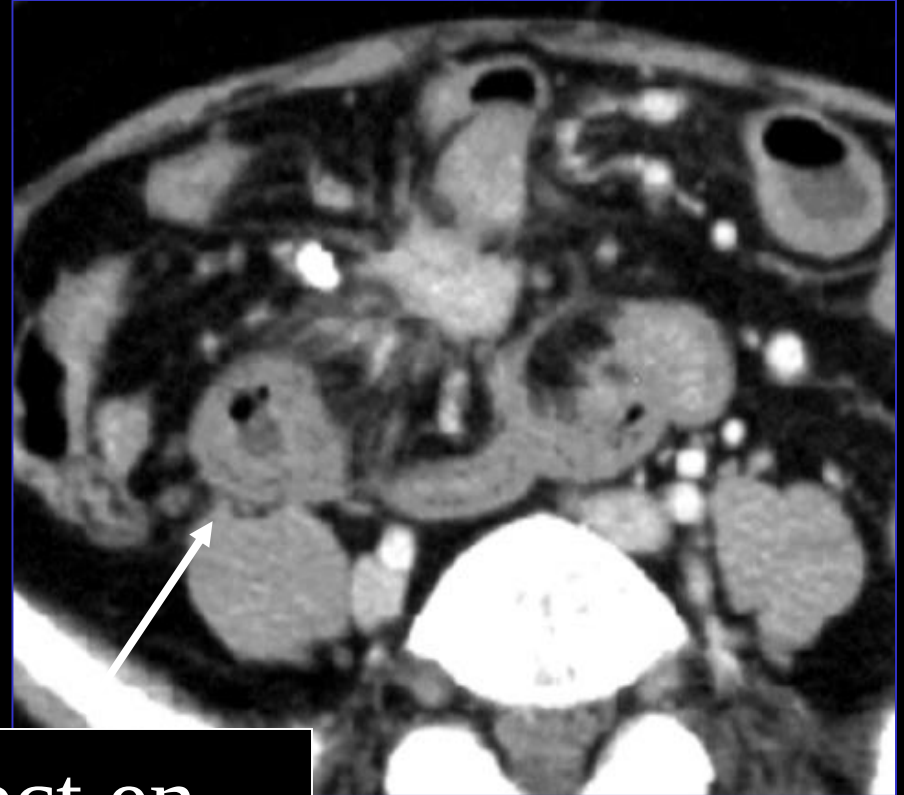
H: 161.5

Ep: 005.000000E+00

Ang: 000.000000E+00

L = 85 W = 242

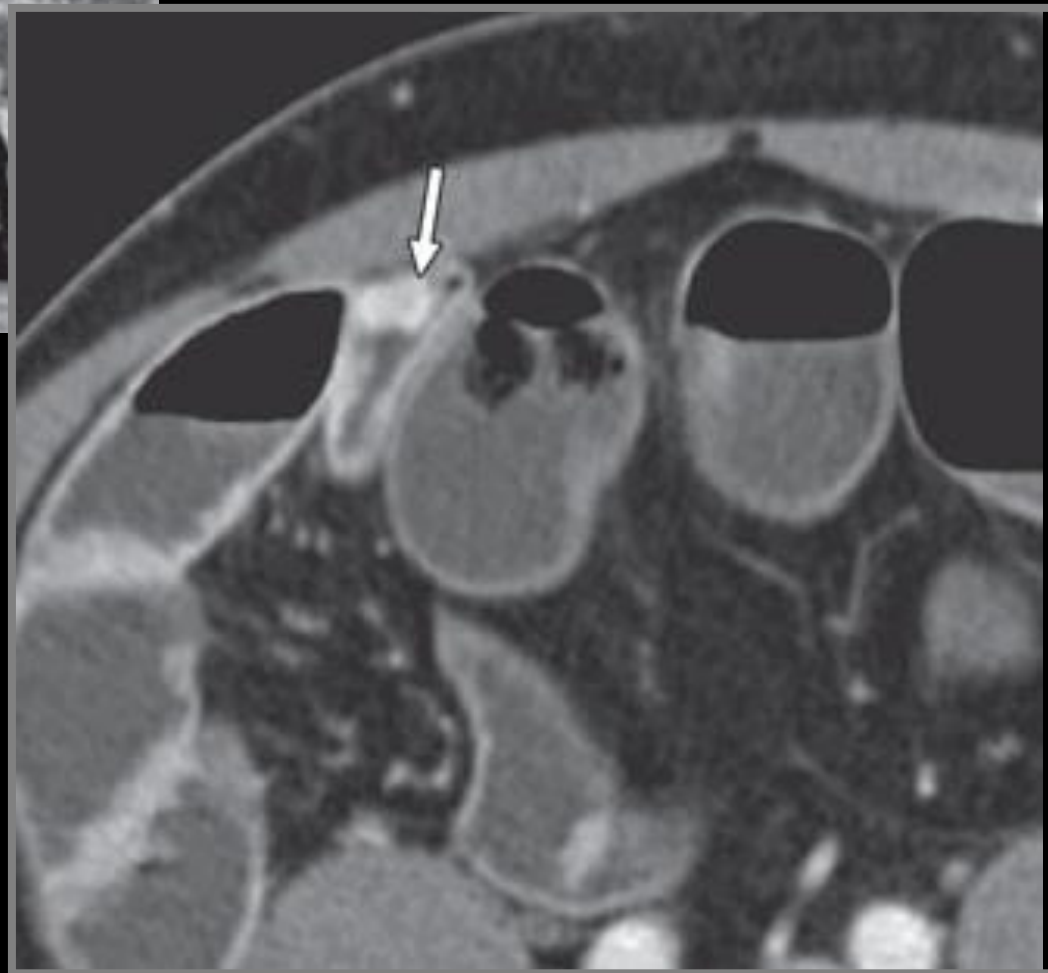
Carcinoïde avec ischémie du grêle

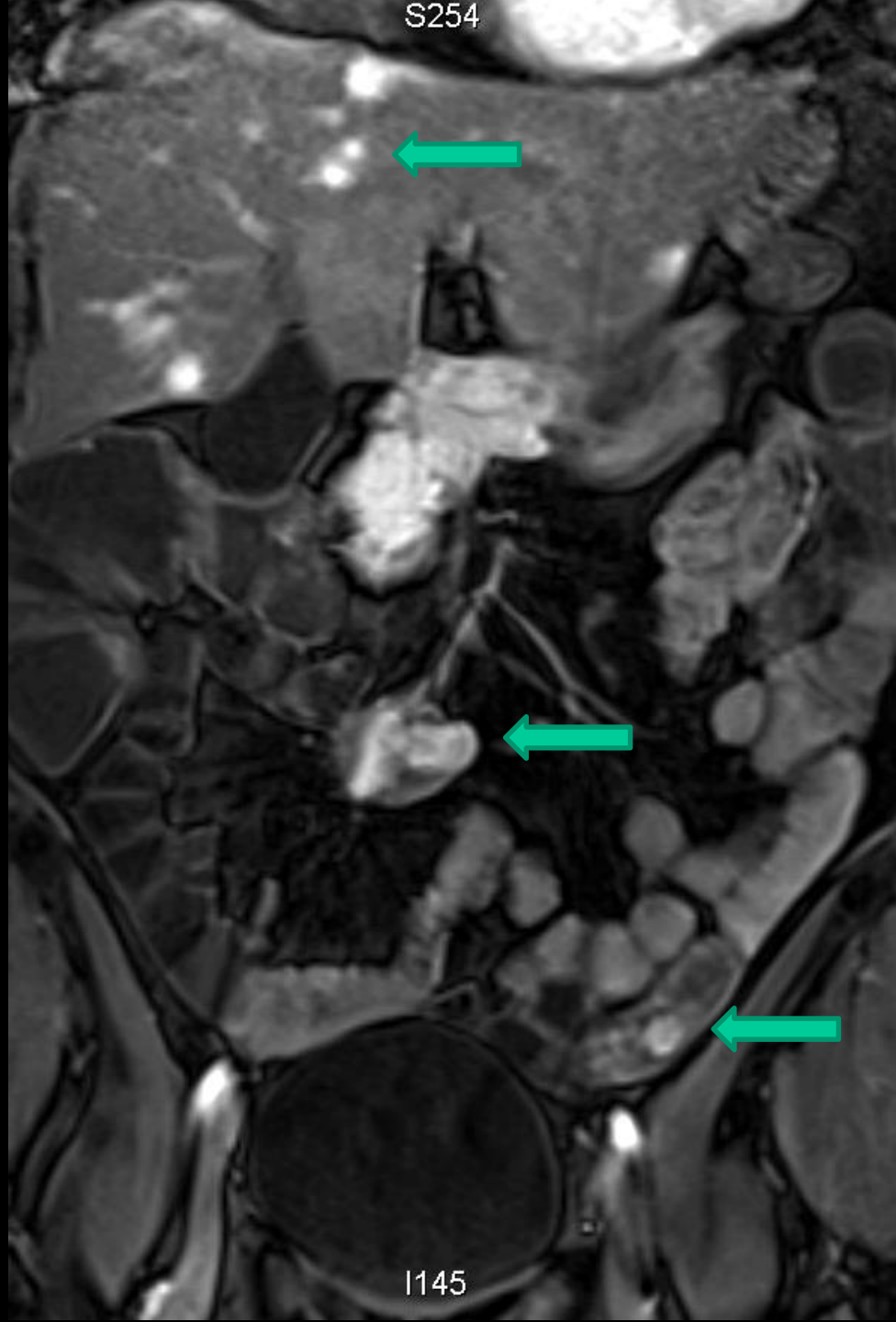


Aspect en
cible



Entéro-scanner





IRM

Métastases hépatiques

Comparaison IRM, TDM, SRS

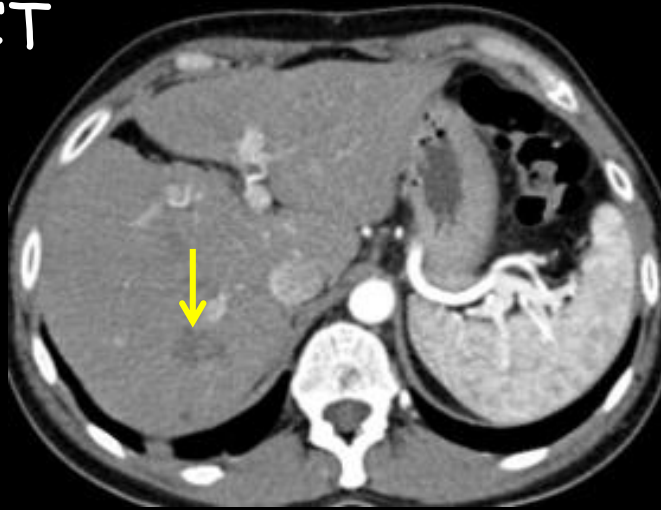
C Dromain et al. JCO 2005;23:70-78

64 malades dont 40 avec métastases hépatiques

	IRM	TDM	Octréoscan®
Sensibilité	95,2%	78,5%	49,3%

Quelle imagerie pour la détection des métastases hépatiques ?

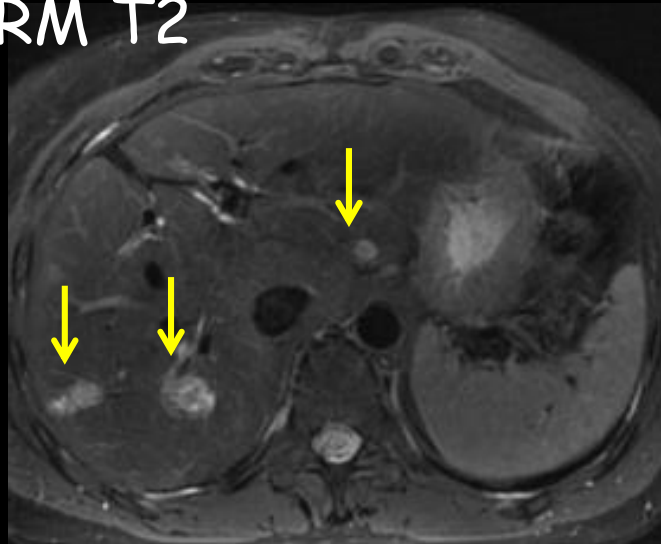
CT



Gado FS



IRM T2



IRM > CT

Trop tôt



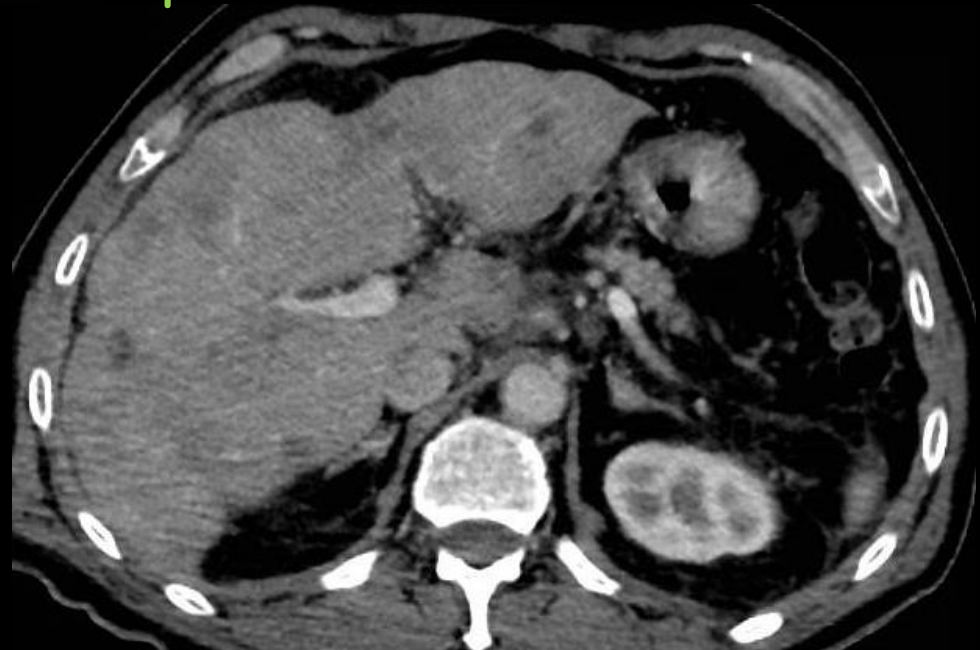
Comment ?

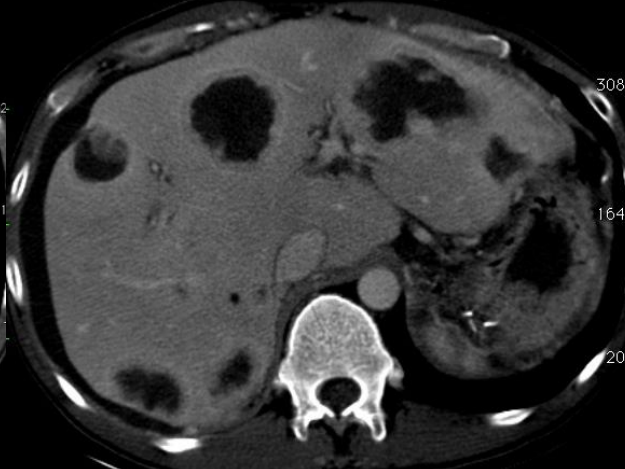
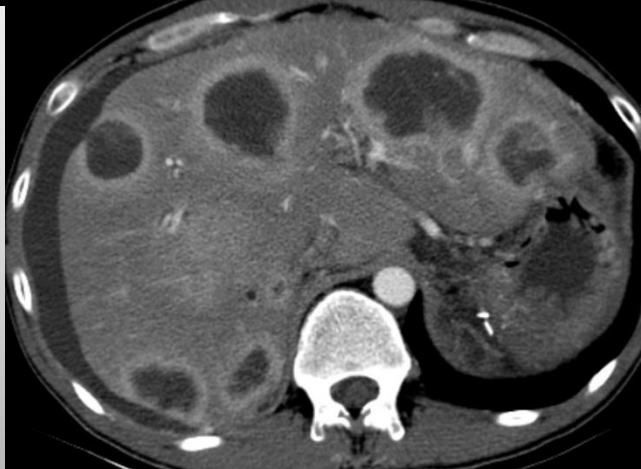
PROTOCOLE +++

Temps artériel 30-35 sec

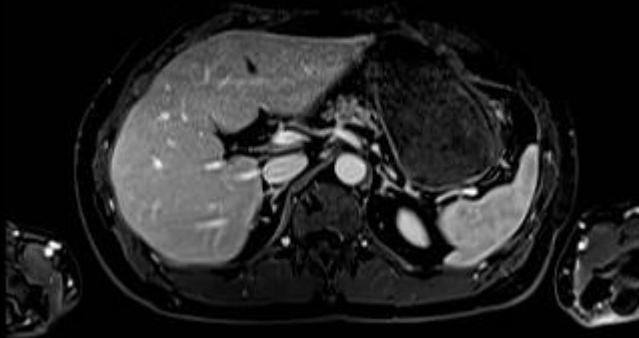
Temps portal 70-90 sec

Trop tard

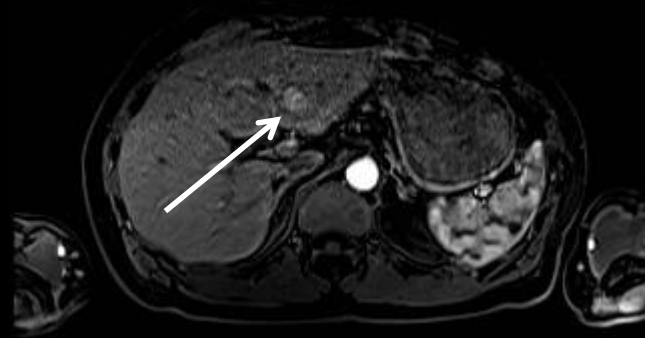




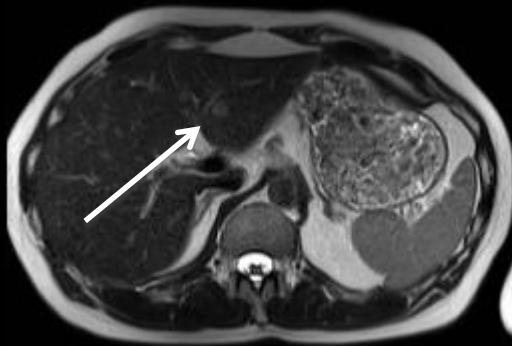
Intérêt de l'IRM de diffusion



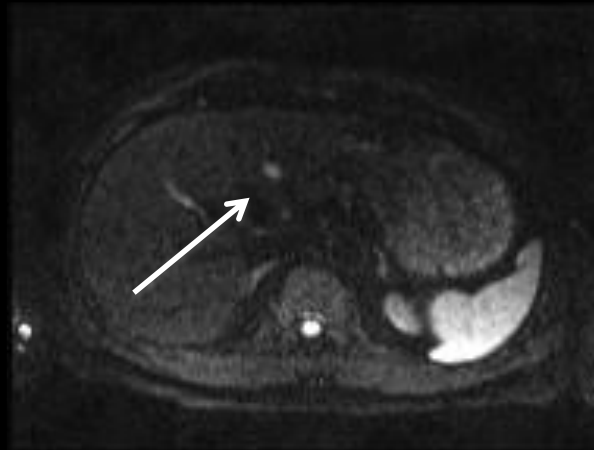
T1 gado temps portal



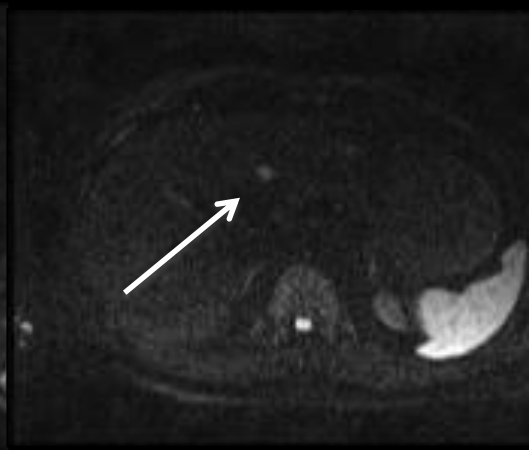
T1 gado temps artériel



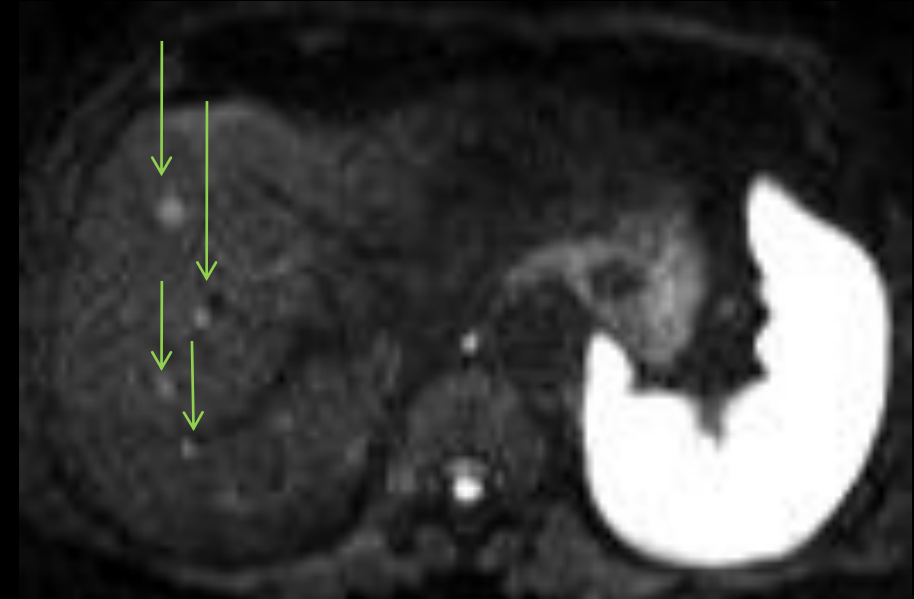
T2



Diffusion b 400



Diffusion b 800



Métastases osseuses



Fréquence des métastases osseuses, intérêt de l'IRM du rachis

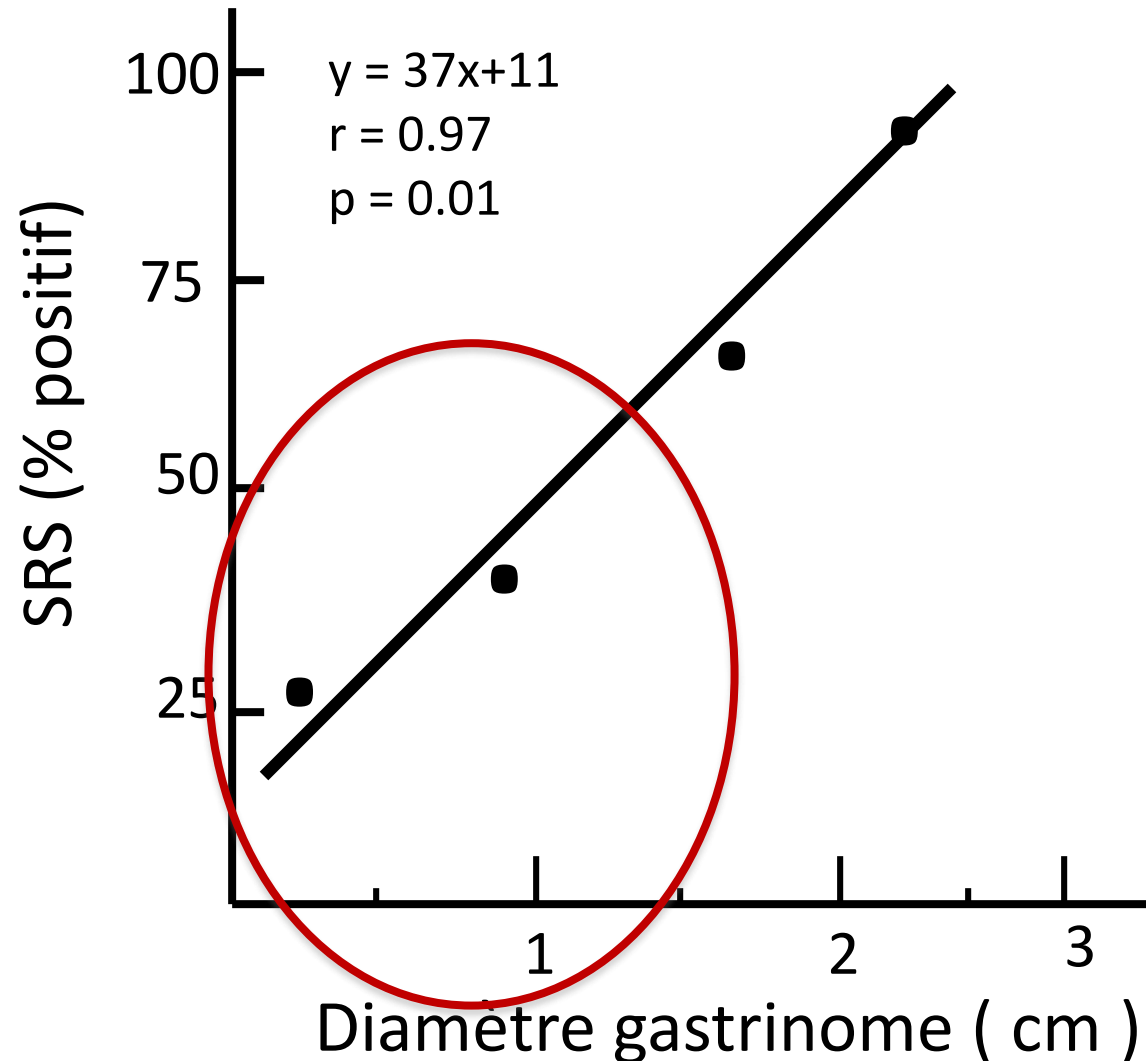
Envahissement hépatique	Duodéno- pancréas n =24	Iléon n=26
0	0/2	0/6
< 25%	2/13 (15%)	6/13 (46%)
> 25%	6/9 (67%)	6/7 (86%)

Taux de détection des métastases du rachis:

- Octréoscan®: 45 %
- IRM: 96% (P < 0,001)

Imagerie nucléaire

Corrélation positivité Octréoscan[®] et diamètre tumoral



TEP-scan FDG

Indications

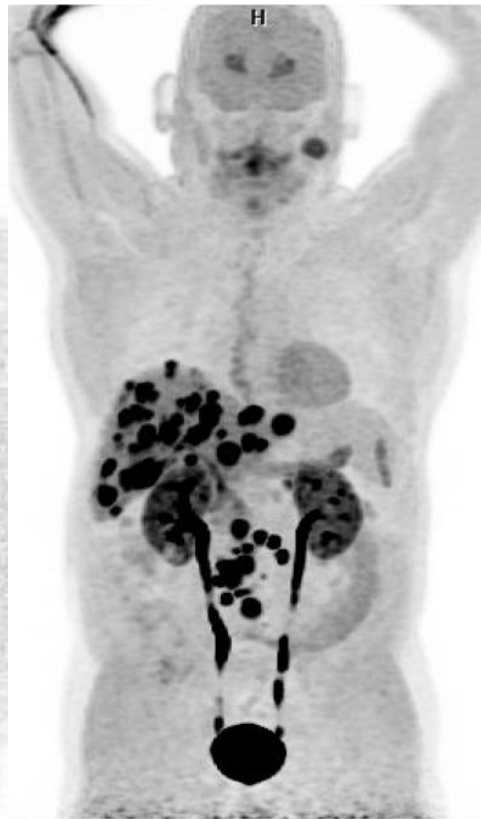
- Carcinomes neuroendocrines peu différenciés
- TNE bien différenciées avec prolifération élevée: $Ki > 10\%$
- Pour l'instant, pas indiqué dans les TNE G1 et G2 avec $Ki < 10\%$
- Positivité: marqueur de mauvais pronostic ?

TEP DOPA > Octréoscan® dans les TNE du grêle

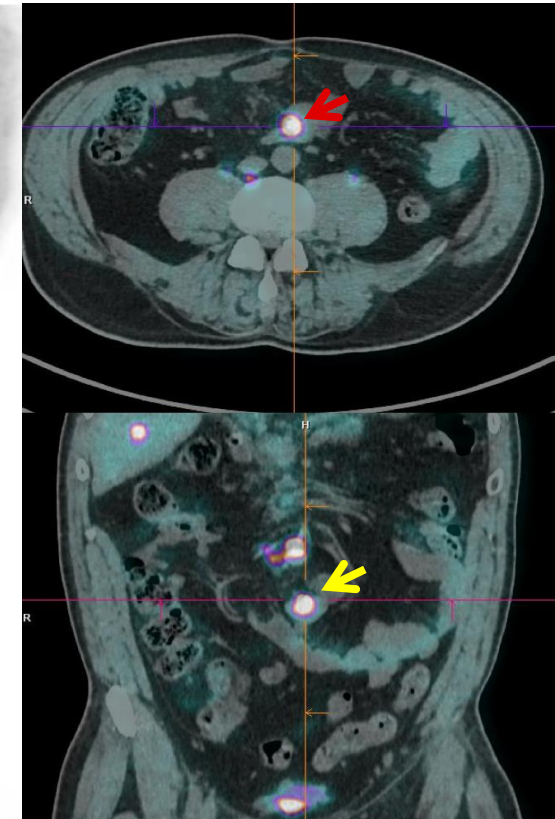
^{111}In -SSR Scintigraphy



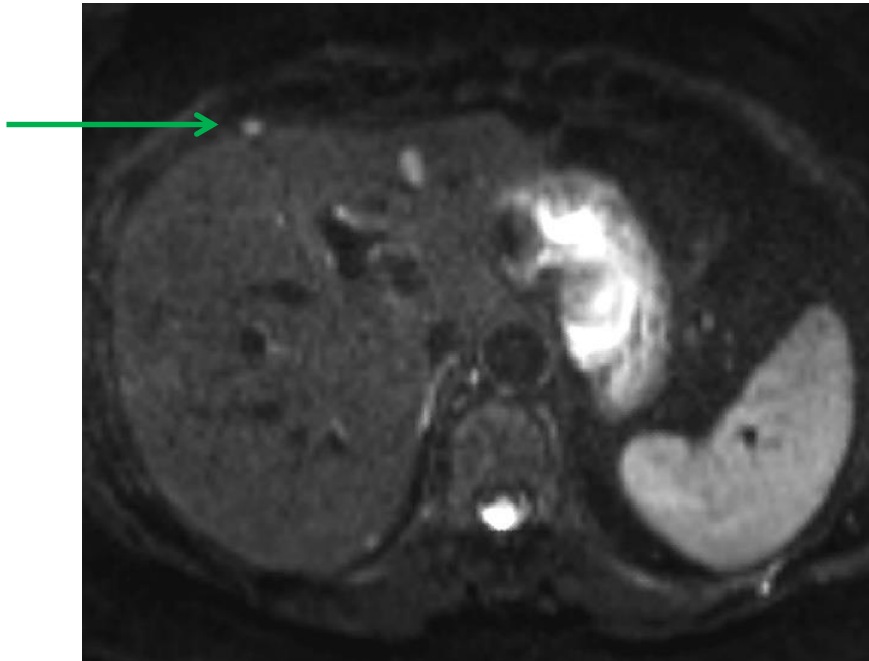
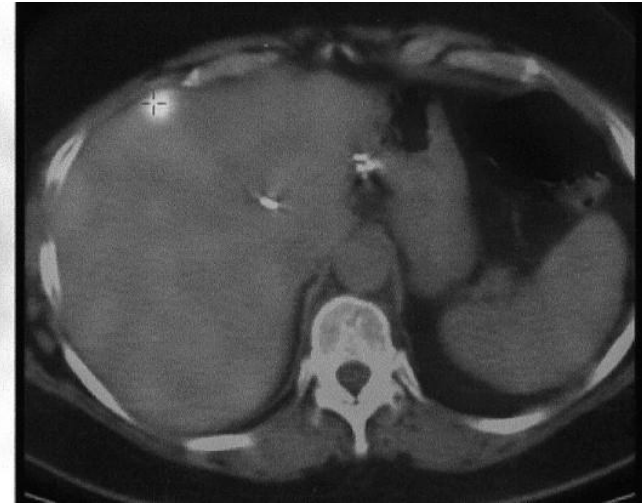
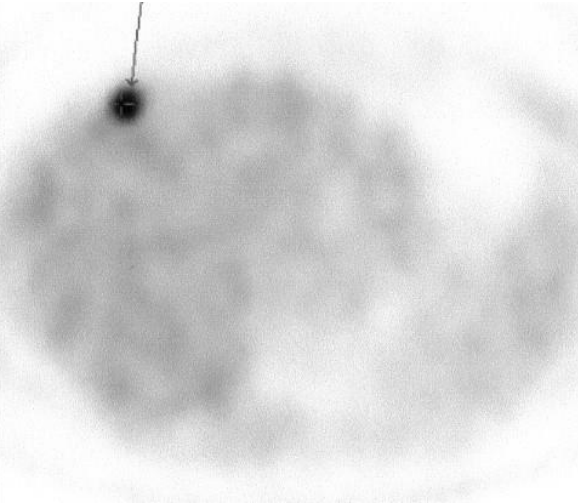
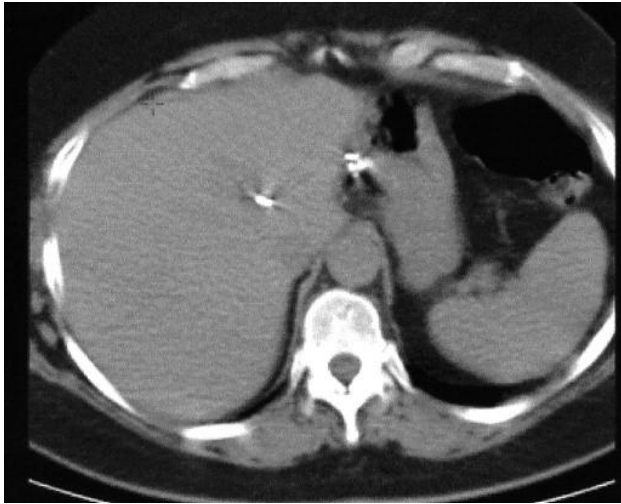
^{18}F -FDOPA PET



^{18}F -FDOPA PET/CT

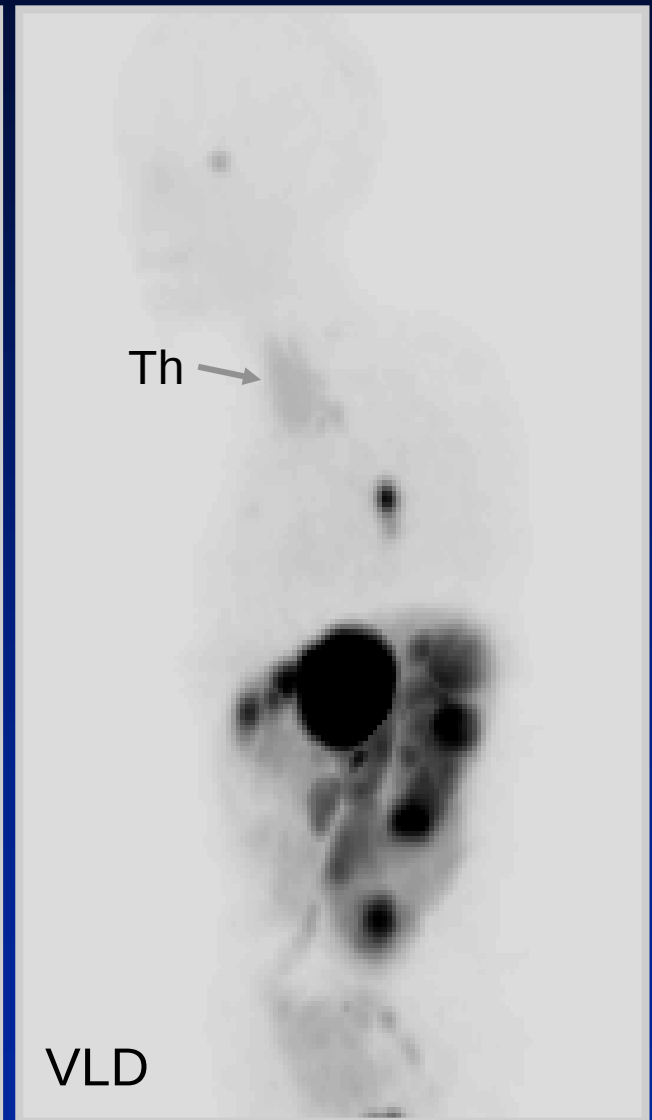
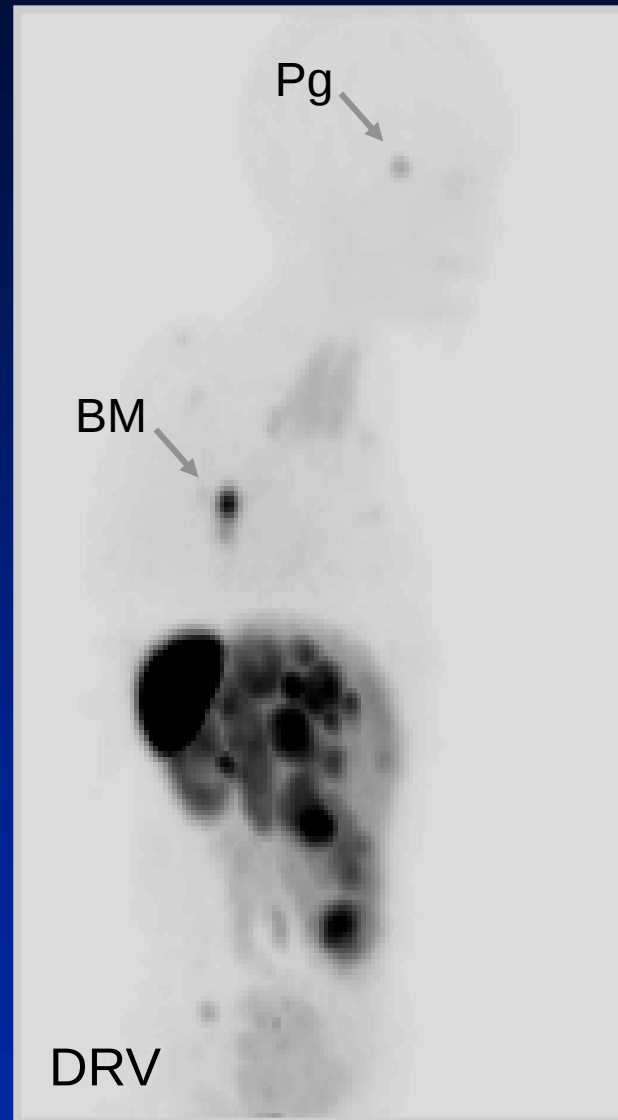
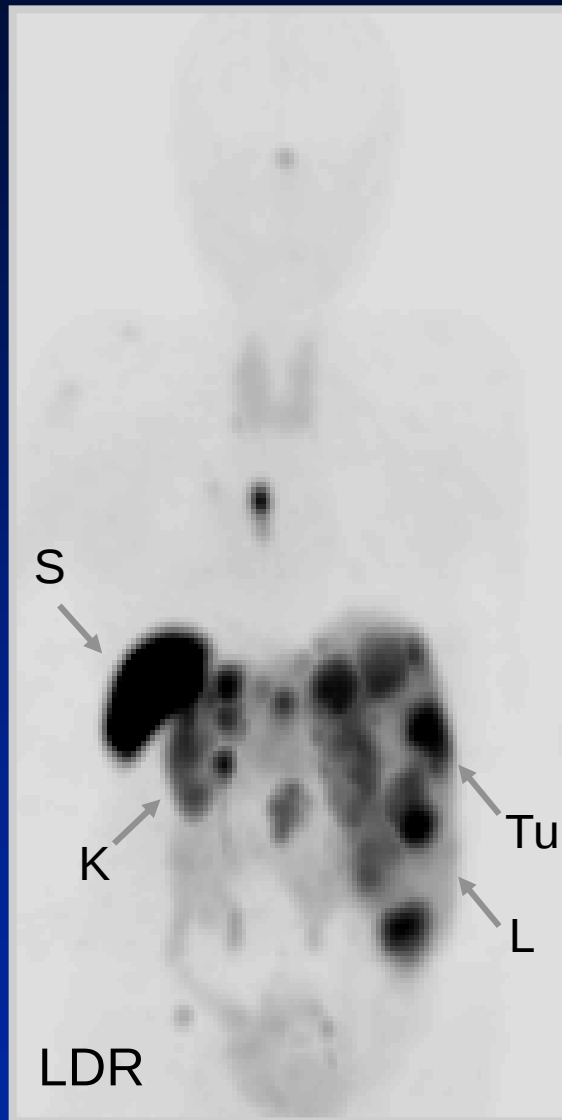


Carcinose péritonéale TNE du grêle
Octréoscan négatif, TEP F-Dopa positif



IRM diffusion

^{68}Ga -DOTATOC in carcinoid tumors



MIP, 90min. p.i. 145 MBq Ga-68-DOTATOC

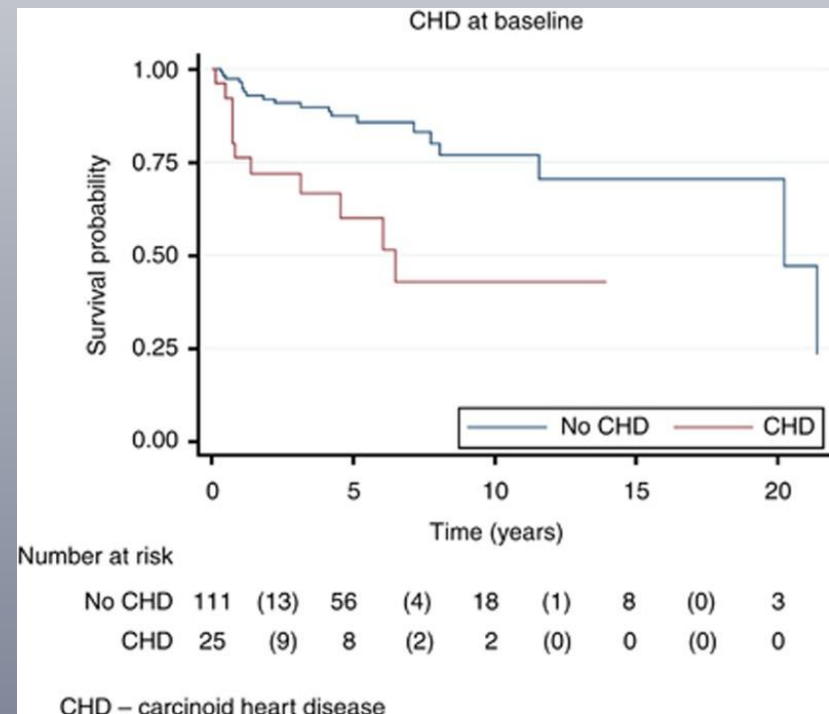
M. Hofmann, MH Hannover

Imagerie nucléaire

- Carcinome peu différencié G3: TEP FDG
- TNE bien différencié (G1, G2, G3):
 - Imagerie basée sur les récepteurs de la somatostatine:
 - Octreoscan[®], ⁶⁸Ga-DOTATOC
 - Ki67 > 10%: TEP FDG
 - TNE du grêle:
 - TEP DOPA (parfois...)

Cardiopathie carcinoïde

- Jusque 60%. Souvent asymptomatique
- Facteur pronostique
- A rechercher systématiquement tous les 6/12 mois en cas de syndrome carcinoïde ou élévation 5HIAA



Dobson R et al. Br J Cancer
2014;111:1703

Traitement des symptômes fonctionnels

- Prioritaire +++
- Syndrome carcinoïde, VIPome, glucagonome:
 - Analogues de la somatostatine
- Syndrome de Zollinger-Ellison:
 - IPP
- Insulinome:
 - Perfusion de glucosé, diazoxide, analogue de la somatostatine, évérolimus

Traitement antitumoral

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (Unicancer), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Chapitre : 11

Tumeurs neuroendocrines digestives

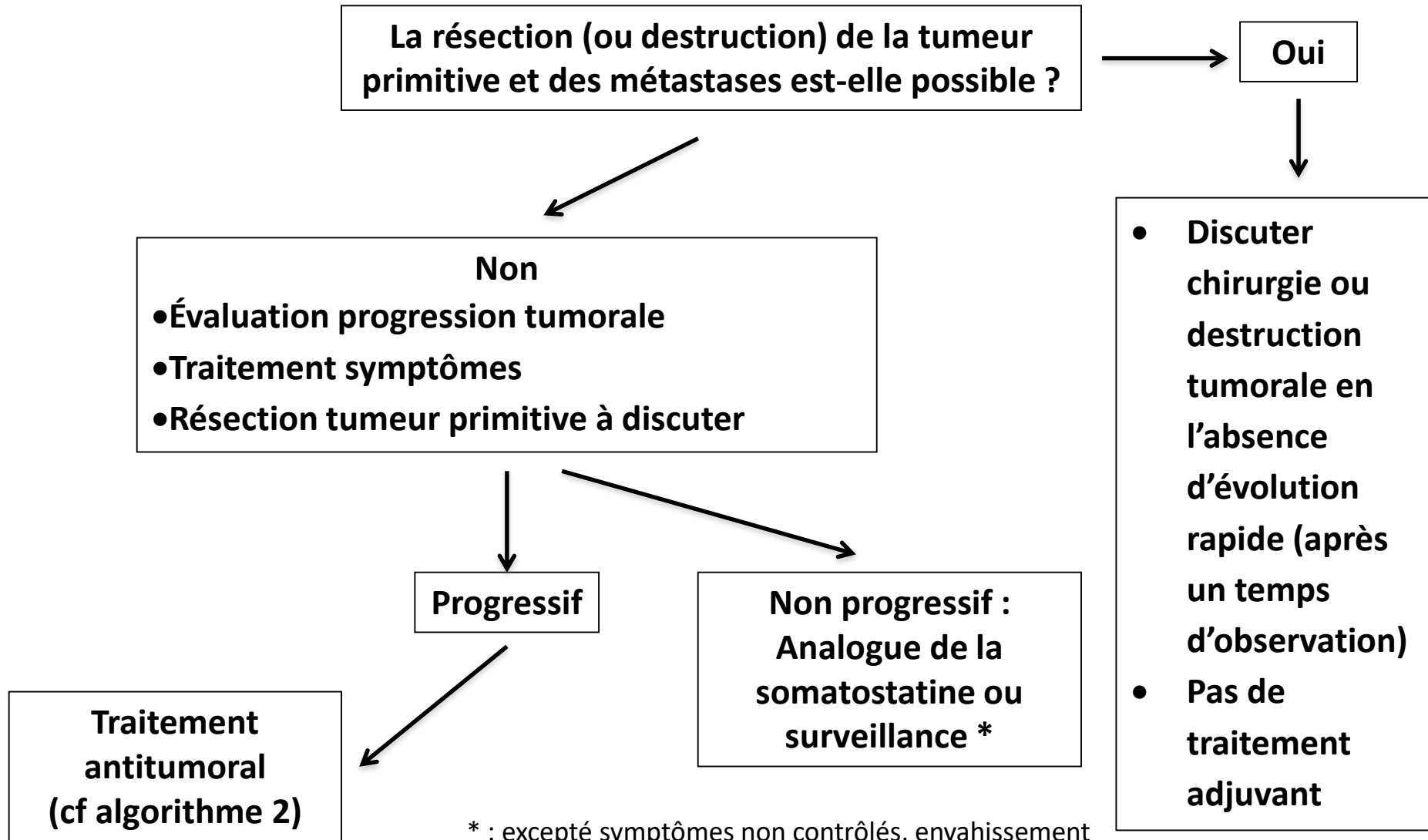
Traitement des carcinomes métastatiques peu différenciés (G3)

Chimiothérapie d'emblée

- Etoposide/cisplatine (carboplatine)
- Folfiri

TNE bien différenciées (G1-G2) métastatiques

Quel que soit le siège de la tumeur primitive



* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

TNE bien différenciées (G1-G2) métastatiques

Quel que soit le siège de la tumeur primitive

La résection (ou destruction) de la tumeur primitive et des métastases est-elle possible ?

Oui

Non

- Évaluation progression tumorale
- Traitement symptômes
- Résection tumeur primitive à discuter

Progressif

Traitement
antitumoral
(cf algorithme 2)

Non progressif :
Analogue de la
somatostatine ou
surveillance *

* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

- Discuter chirurgie ou destruction tumorale en l'absence d'évolution rapide (après un temps d'observation)
- Pas de traitement adjuvant

TNE bien différenciées (G1-G2) métastatiques

Quel que soit le siège de la tumeur primitive

La résection (ou destruction) de la tumeur primitive et des métastases est-elle possible ?

Oui

Non

- Évaluation progression tumorale
- Traitement symptômes
- Résection tumeur primitive à discuter

Progressif

Traitement
antitumoral
(cf algorithme 2)

Non progressif :
Analogue de la
somatostatine ou
surveillance *

- Discuter chirurgie ou destruction tumorale en l'absence d'évolution rapide (après un temps d'observation)
- Pas de traitement adjuvant

* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

Indications générales du traitement antitumoral

- **Métastases non résécables évolutives**
- **Persistance de symptômes sécrétoires** ou tumoraux malgré le traitement symptomatique
- **Métastases extra-hépatiques** (notamment osseuses)
- **Envahissement hépatique > 50 %**
- **Symptômes liés à la masse tumorale**
- **Retentissement sur l'état général**

Critères de choix du traitement

- **Localisation de la tumeur primitive**
(duodénopancréatique vs autre)
- **Grade**
- **Vitesse de croissance** des métastases
- **Métastases extra-hépatiques** (osseuses)
- **Espoir de résécabilité** secondaire après traitement néoadjuvant
- De façon générale, **de l'objectif thérapeutique** principal chez un malade donné

=> **RCP spécialisée - RENATEN**

Préambule

- **Eviter la toxicité séquellaire des traitements**
- **Evaluation de l'effet antitumoral**
 - **tous les 3 mois**
 - **durée optimale** des traitements par chimiothérapie et thérapies ciblées: **mal définie**. Si stabilisation ou réponse, le traitement peut être arrêté au bout de 6 mois (*avis d'experts*)
 - **si progression après stabilité** prolongée: reprise possible du même traitement

TNE bien différenciées (G1-G2) métastatiques

Quel que soit le siège de la tumeur primitive

La résection (ou destruction) de la tumeur primitive et des métastases est-elle possible ?

Oui

Non

- Évaluation progression tumorale
- Traitement symptômes
- Résection tumeur primitive à discuter

Progressif

Traitement
antitumoral
(cf algorithme 2)

**Non progressif :
Analogue de la
somatostatine ou
surveillance ***

- Discuter chirurgie ou destruction tumorale en l'absence d'évolution rapide (après un temps d'observation)
- Pas de traitement adjuvant

* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

TNE bien différenciées (G1-G2) métastatiques

Quel que soit le siège de la tumeur primitive

La résection (ou destruction) de la tumeur primitive et des métastases est-elle possible ?

Oui

Non

- Évaluation progression tumorale
- Traitement symptômes
- Résection tumeur primitive à discuter

Progressif

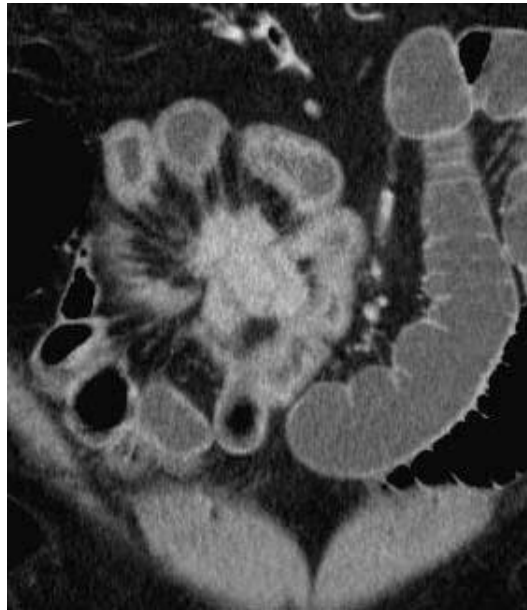
Traitement
antitumoral
(cf algorithme 2)

Non progressif :
Analogue de la
somatostatine ou
surveillance *

- Discuter chirurgie ou destruction tumorale en l'absence d'évolution rapide (après un temps d'observation)
- Pas de traitement adjuvant

* : excepté symptômes non contrôlés, envahissement hépatique > 50%, métastases osseuses, Ki 67 > 10%

TNE non pancréatiques (grêle) métastatiques





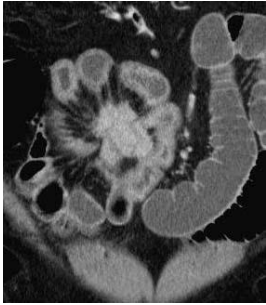
Traitement de la tumeur primitive

Résection de la tumeur primitive intestinale et de son extension ganglionnaire:

- pour éviter des complications ultérieures,
- sauf contre-indication liée à l'état général
- ou risque de grêle court

TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, **NON PANCREATIQUES** (après résection de la TNE iléale)



Référence

- Analogues de la somatostatine*
- (Chimio)embolisation
- Évérolimus
- RIV

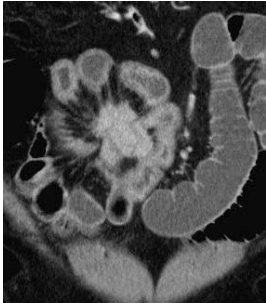
Options

- Chimiothérapie
- Interféron (pégylé ?)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, **NON PANCREATIQUES** (après résection de la TNE iléale)



Référence

- **Analogues de la somatostatine***
- (Chimio)embolisation
- Evérolimus
- RIV

Options

- Chimiothérapie
- Interféron (pégylé ?)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

PROMID - phase III - Octreotide LAR 30 mg vs placebo TNE bien différenciée métastatique grêle

Phase III randomisée, double-aveugle, vs placebo

Critère principal d'évaluation : Temps jusqu'à progression (TTP) (revue centralisée, critères OMS)

Critères secondaires : Taux de réponse objective, Survie globale, Qualité de vie, tolérance

- TNE de l'intestin moyen
- Naïfs de ttt méd.
- Confirmation histologique
- Localement inopérables ou métastatique
- Bien différenciée
- Mesurable (CT/IRM)
- Fonctionnelle ou non
- Pas de connaissance sur évolutivité tumorale pré-traitement

RANDOMISATION (1:1)

Octreotide LAR
30 mg IM
tous les 28 jours

Placebo IM
tous les 28
jours

Traitement
jusqu'à
progression
de la tumeur
documentée
par CT/IRM
ou décès

N = 85

Analyse intermédiaire planifiée à 64 evts.

Evts survenus à l'analyse intermédiaire : 67 progressions tumorales ou décès.

Suivi jusqu'en juin 2008.

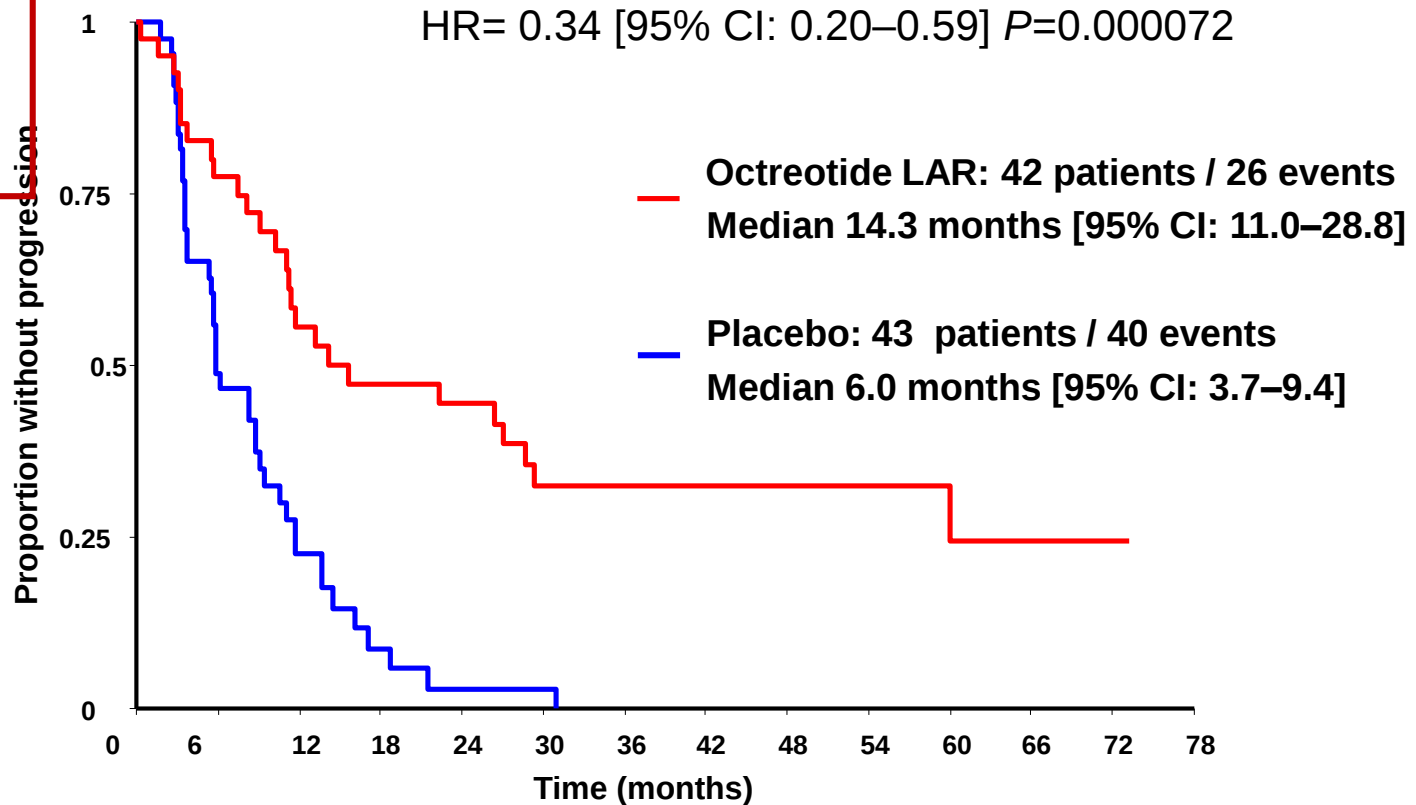
Arrêt de l'étude après analyse intermédiaire

Octreotide LAR 30 mg vs placebo

TNE bien différenciée métastatique grêle

- Naïf de traitement

- Ki67 < 2% (95%)



Facteurs d'efficacité:

- envahissement < 10% (+++)
- primitif réséqué

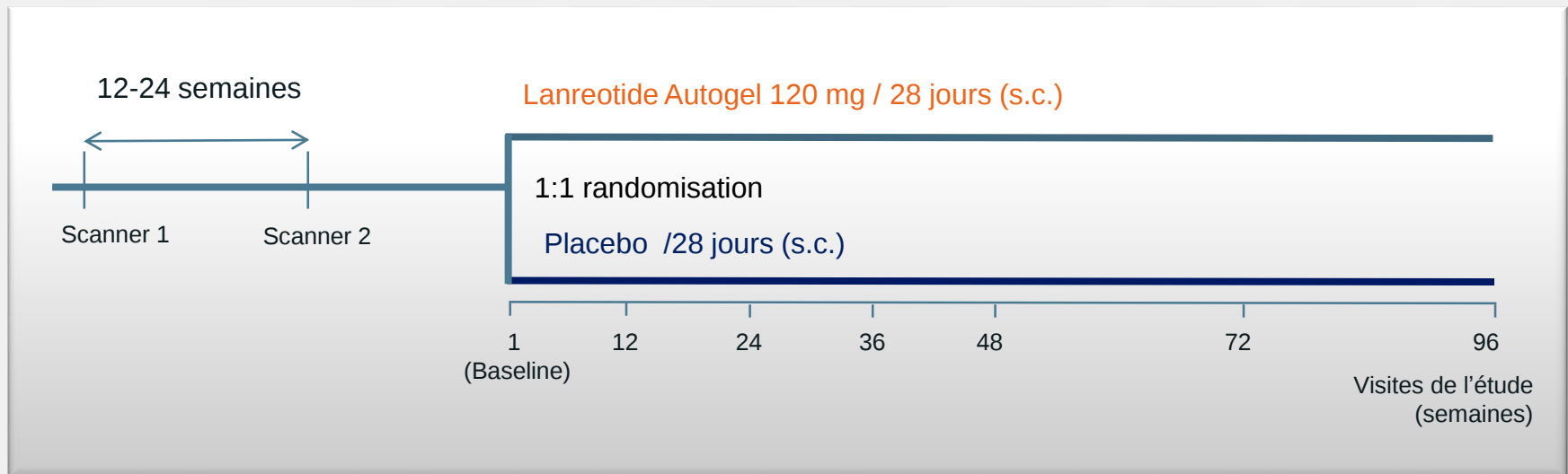
Based on the conservative ITT analysis

Rinke et al. J Clin Oncol. 2009;27:4656-63

CLARINET - phase III - Lanréotide 120 mg vs placebo TNE bien différenciée métastatique grêle & pancréas

But

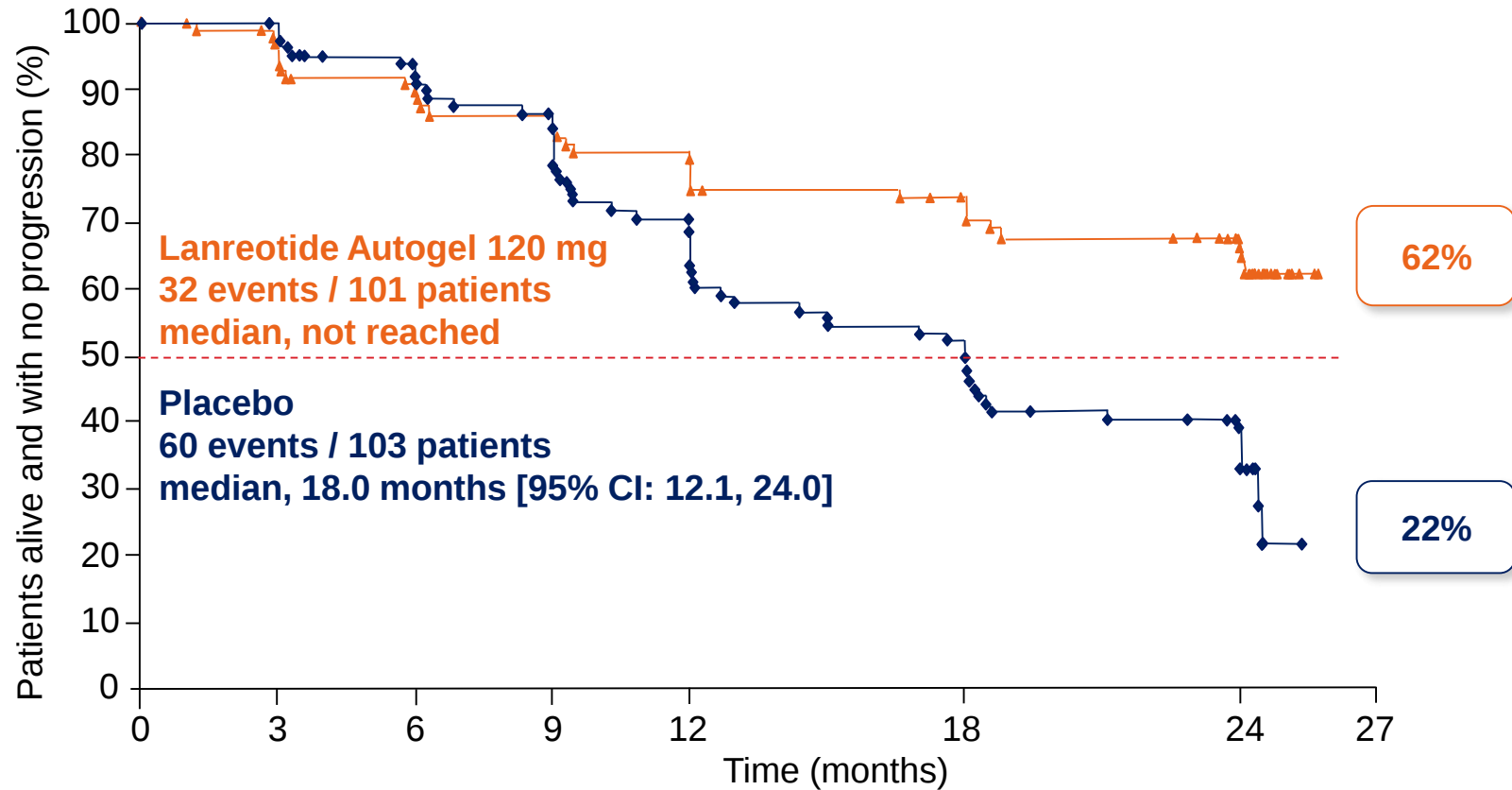
Comparer l'effet du lanréotide Autogel 120 mg vs placebo sur la SSP dans les TNE GEP non fonctionnelles bien/modérément différenciées



➔ **96 % non progressives dans les 3 à 6 mois avant traitement (RECIST)**

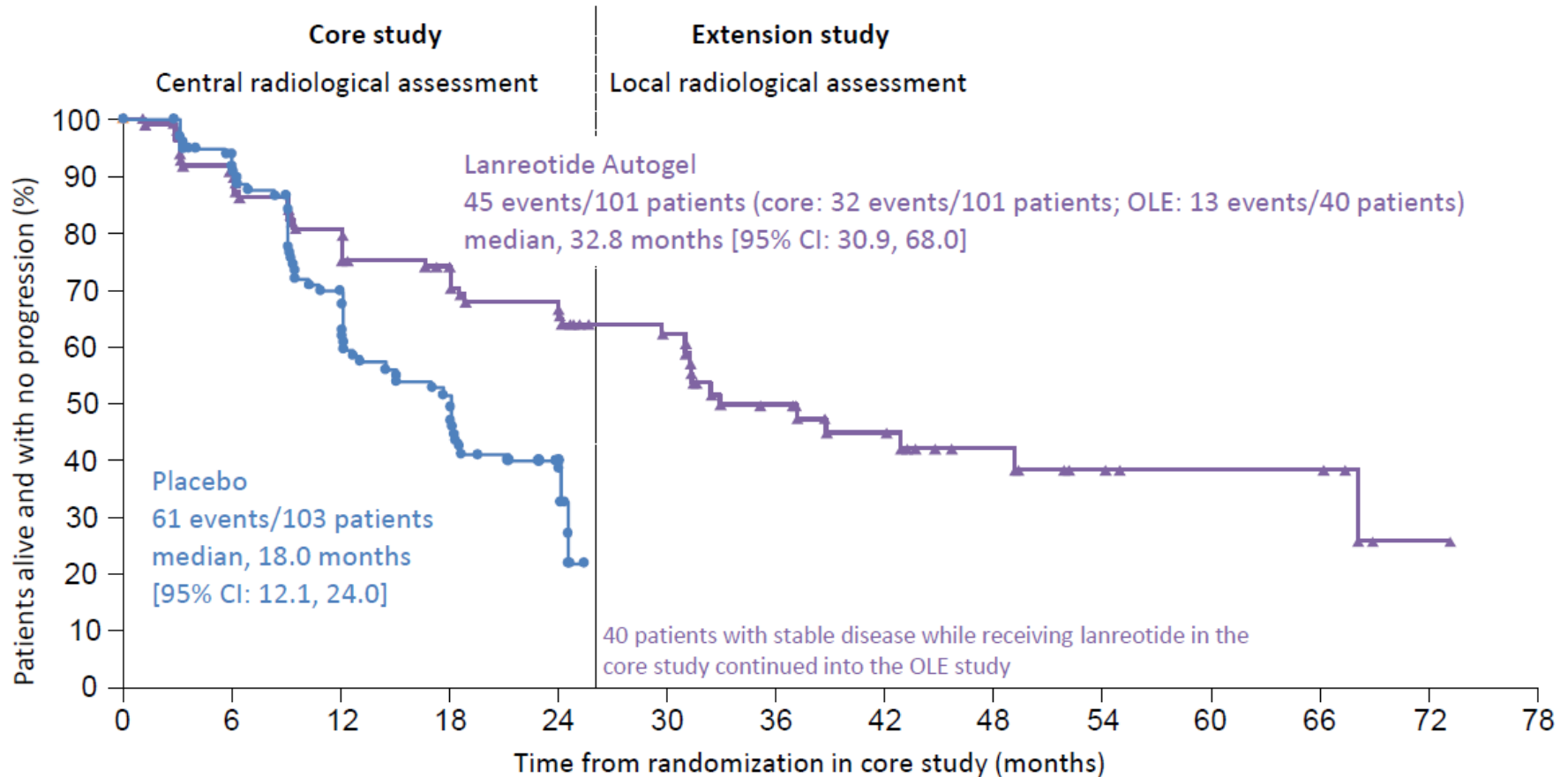
Primary endpoint: PFS (ITT population, N=204)

Lanreotide Autogel vs. placebo
P=0.0002 HR=0.47 [95% CI: 0.30, 0.73]



P-value derived from stratified log-rank test; HR derived from Cox proportional hazard model.
HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat.

PFS for lanreotide (secondary endpoint): long-term benefits on PFS confirmed

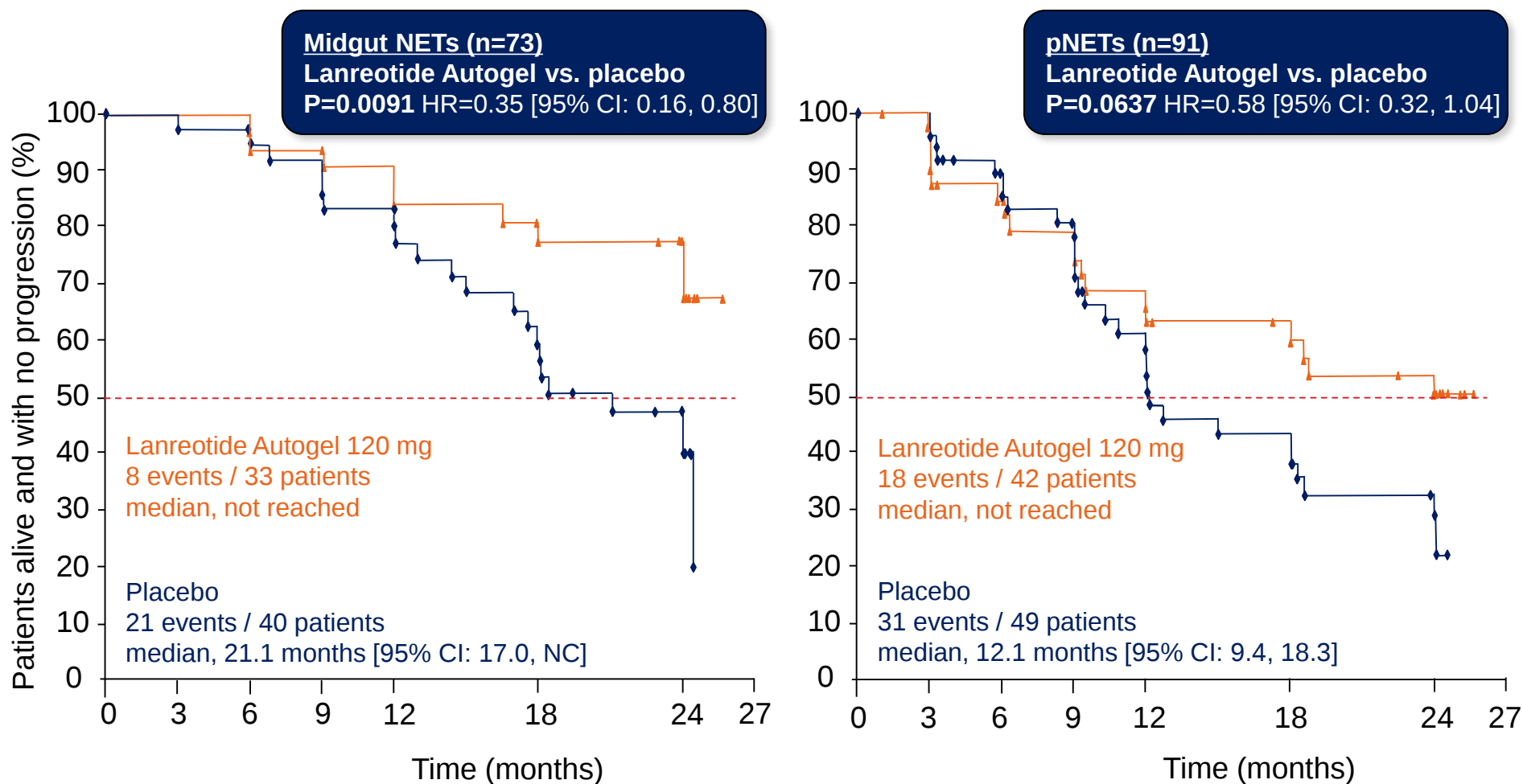


Numbers of patients at risk of death or PD

101	84	71	61	51	36	25	17	11	7	5	5	1	0
103	87	59	43	26	0								

Subgroup analyses (ITT)

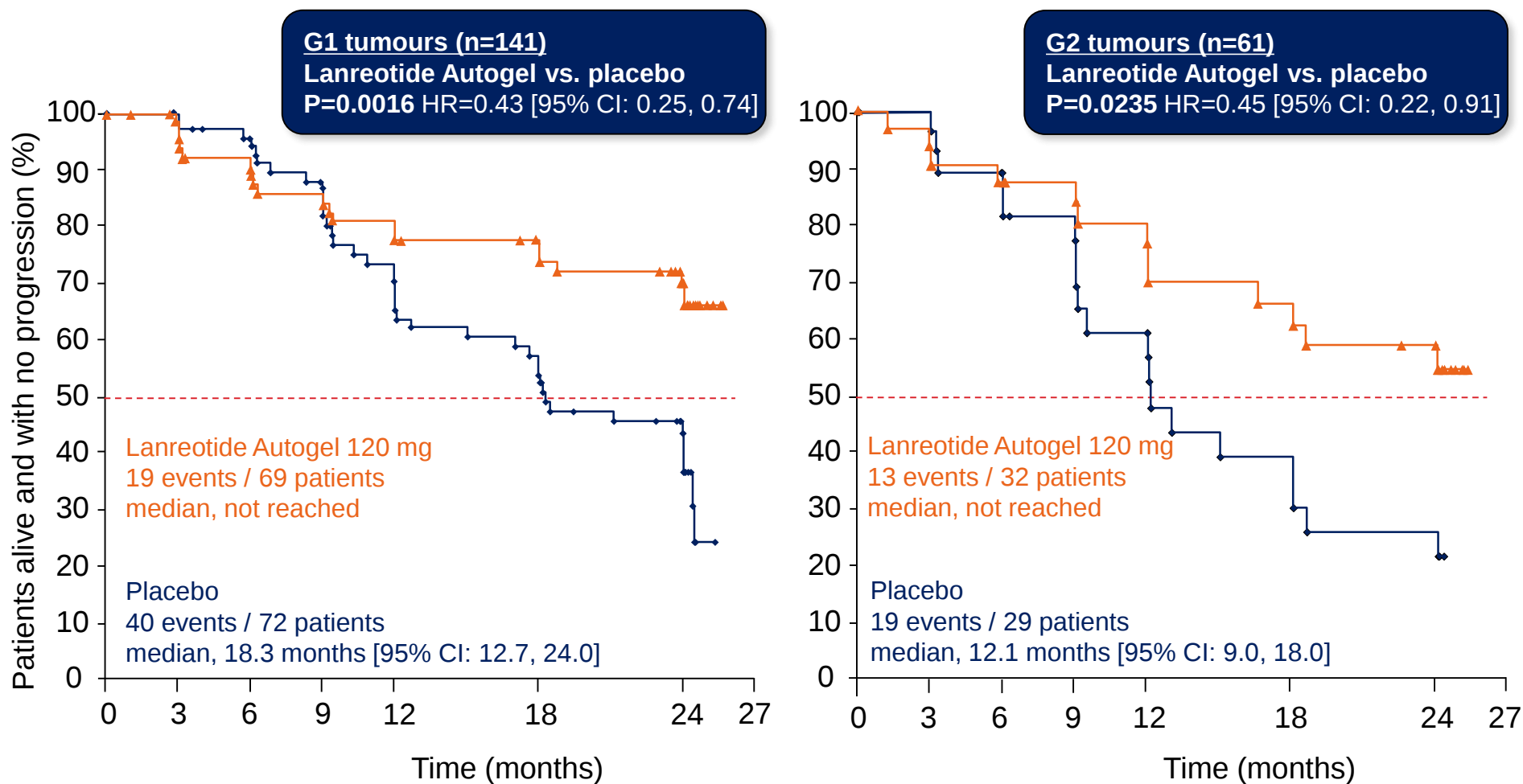
Midgut vs. pancreatic NETs



P-value derived from log-rank test; HR derived from Cox proportional hazards model.
NC, not calculable.

Subgroup analyses (ITT)

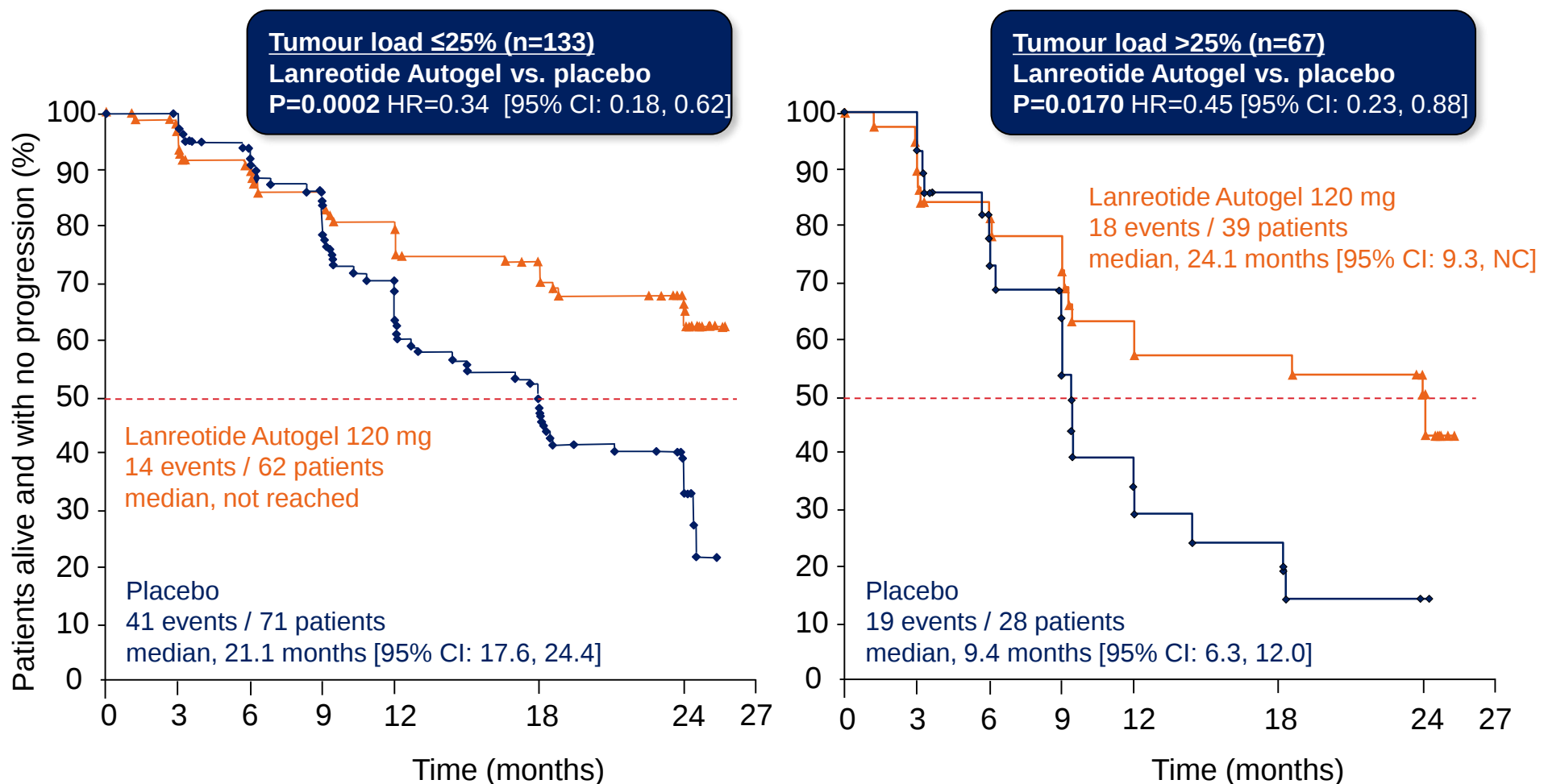
Effect of tumour grade



P-value derived from log-rank test; HR derived from Cox proportional hazards model.

Subgroup analyses (ITT)

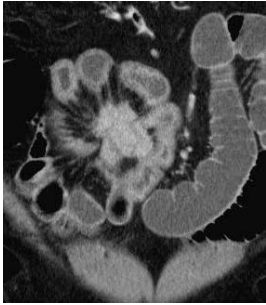
Effect of hepatic tumour load



P-value derived from log-rank test; HR derived from Cox proportional hazards model.
 NC, not calculable.

TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, **NON PANCREATIQUES** (après résection de la TNE iléale)



Référence

- Analogues de la somatostatine*
- (Chimio)embolisation
- **Evérolimus**
- RIV

Options

- Chimiothérapie
- Interféron (pégylé ?)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

RADIANT-4 Phase III

Study design

Patients with well-differentiated (G1/G2), advanced, progressive, non-functioning NETs of lung or GI origin (N=302)

- Absence of active or any history of carcinoid syndrome
- Pathologically confirmed disease
- Enrolled within 6 months from radiological progression

R
A
N
D
O
M
I
Z
E
D

2:1

Everolimus 10 mg/day
N=205

Placebo
N=97

Treated until PD,
intolerable AE, or
consent withdrawal

Endpoints:

- **Primary:** PFS (central)
- **Key secondary:** OS
- **Secondary:** ORR, DCR, safety, HRQoL (FACT-G), WHO PS, NSE/CgA, PK

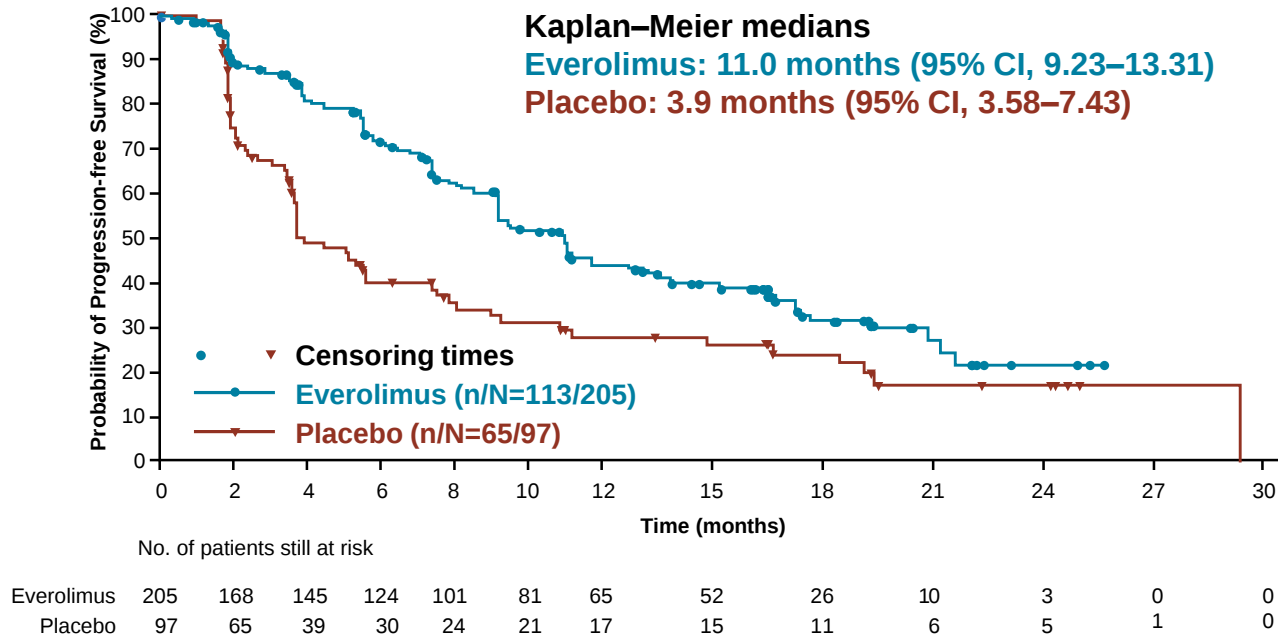
Stratified by:

- Prior SSA treatment (yes vs. no)
- Tumor origin (stratum A vs. B)*
- WHO PS (0 vs. 1)

RADIANT-4

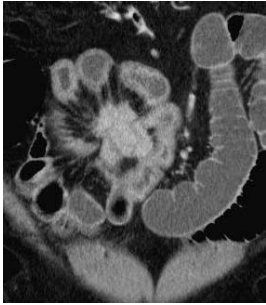
Primary endpoint: PFS by central review

52% reduction in the relative risk of progression or death with everolimus vs. placebo
HR=0.48 (95% CI, 0.35–0.67); $P<0.00001$



TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, **NON PANCREATIQUES** (après résection de la TNE iléale)



Référence

- Analogues de la somatostatine*
- (Chimio)embolisation
- Evérolimus
- **RIV**

Options

- Chimiothérapie
- Interféron (pégylé ?)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

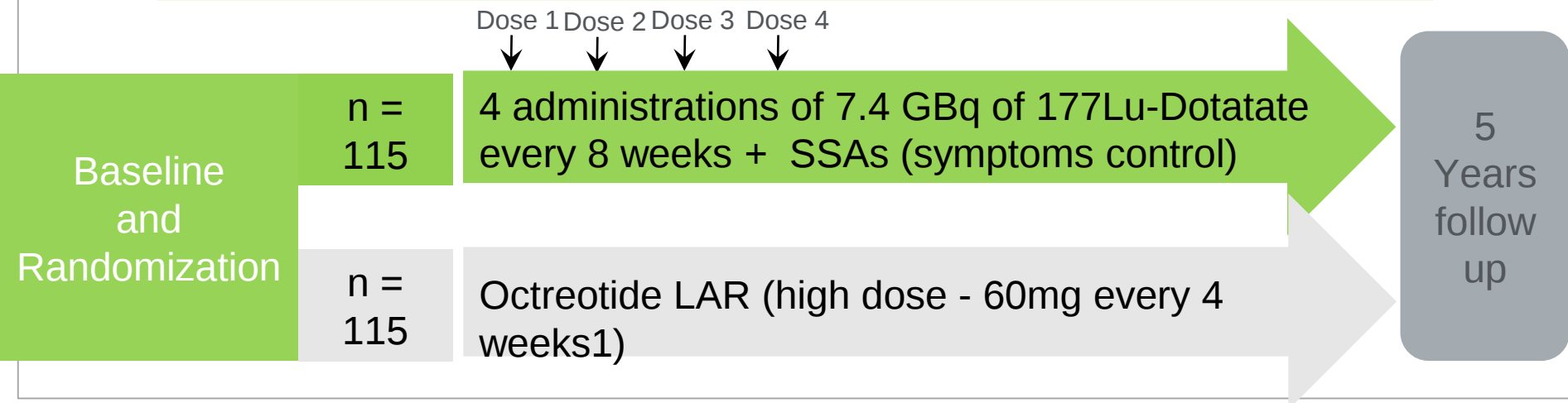
* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

NETTER -1 Study Objectives and Design

Aim	Evaluate the efficacy and safety of ^{177}Lu -Dotatate + SSAs (symptoms control) compared to Octreotide LAR 60mg (off-label use) ¹ in patients with inoperable, somatostatin receptor positive, midgut NET, progressive under Octreotide LAR 30mg (label use)
Design	International, multicenter, randomized, comparator-controlled, parallel-group

Treatment and Assessments

Progression free survival (RECIST criteria) every 12 weeks



1. FDA and EMA recommendation

Progression-Free Survival

N = 229 (ITT)

Number of events: 90

- ^{177}Lu -Dotatate: 23
- Oct 60 mg LAR: 67

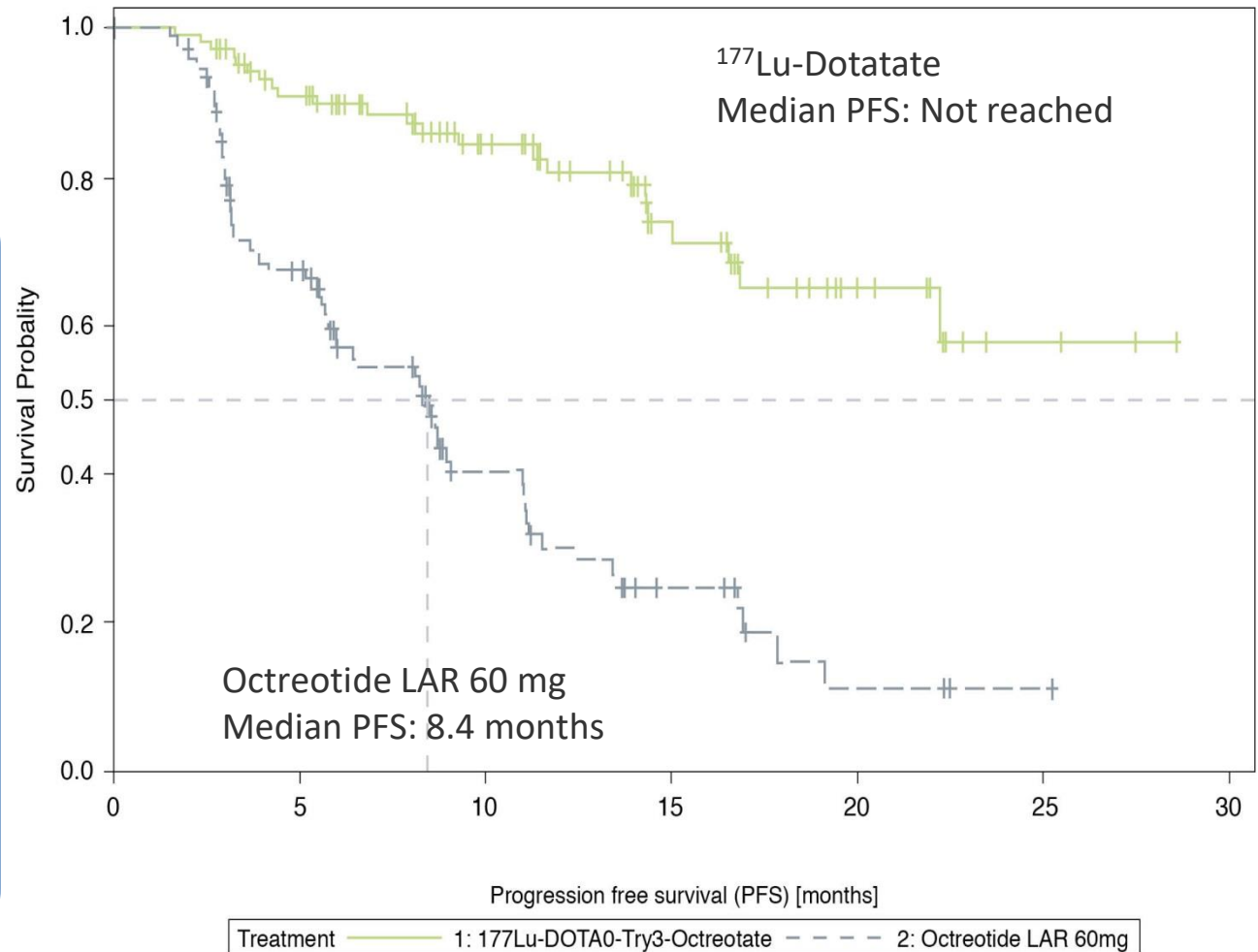
Hazard ratio : **0.21** [0.129 – 0.338] **p < 0.0001**



79% reduction in the risk of disease progression/death

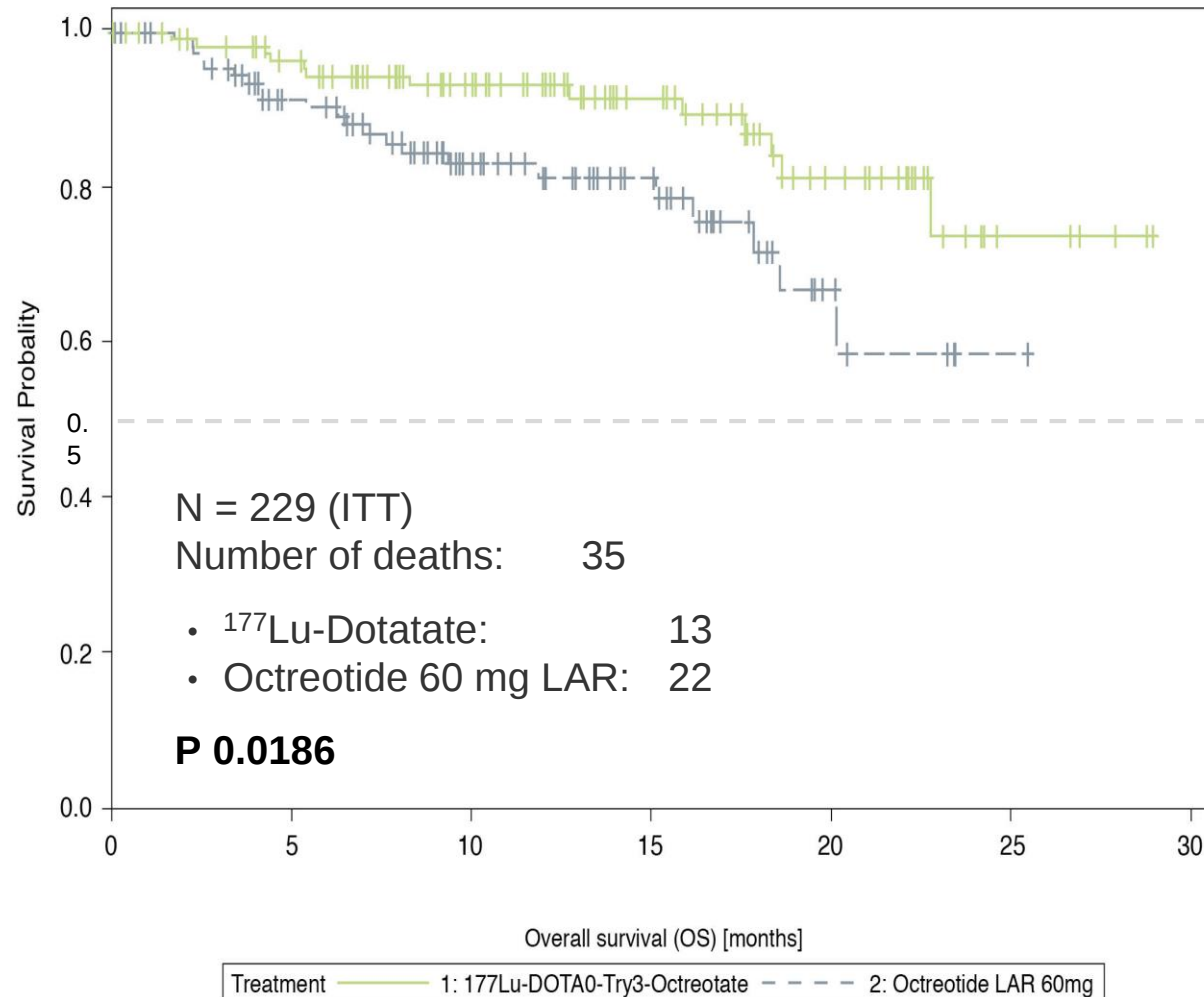


Estimated Median PFS in the Lu-DOTATATE arm **≈ 40 months**



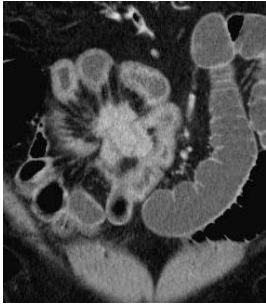
All progressions centrally confirmed and independently reviewed for eligibility (SAP)

Overall Survival (interim analysis)



TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, **NON PANCREATIQUES** (après résection de la TNE iléale)



Référence

- Analogues de la somatostatine*
- **(Chimio)embolisation**
- Evérolimus
- RIV

Options

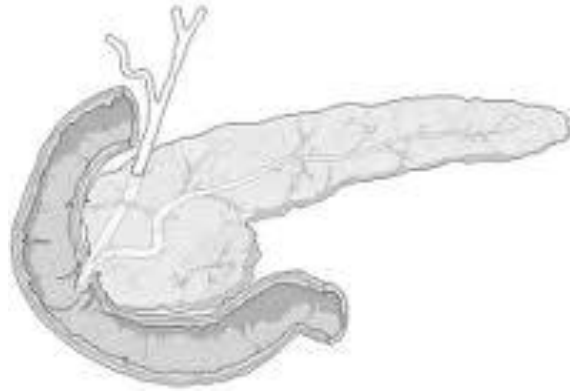
- Chimiothérapie
- Interféron (pégylé ?)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 5%

Chimioembolisation

Auteur	Type, n	RO (%)	Durée (mois)
Clouse, 94	Carc/pancr, 30	78	6-9
Kim, 99	Carc, 16	50	17
	Pancr, 14	71	24
Dominguez, 00	Carc, 8	50	13
	Pancr, 7	57	7
Roche, 04	Non-pancr, 49	74	18
	Pancr, 15	73	
Marrache, 07	Non-Pancr, 48	37	27
	Pancr 19		

TNE duodéno-pancréatiques métastatiques



TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, DUODENO-PANCREATIQUES



1^{ère} ligne

- Analogues de la somatostatine*
- Chimiothérapie (de référence)
notamment dans le but d'une
réduction tumorale permettant une
chirurgie secondaire
- Thérapie ciblée (insulinome –
évérolimus; pas d'objectif de
réduction tumorale)

2^{ème} ligne

- Chimiothérapie de référence
- Thérapie ciblée
- Chimioembolisation

Options

- Autres chimiothérapies
- Analogues de la
somatostatine*
- Embolisation
- RIV
- Transplantation hépatique
après exérèse du primitif

*Envahissement hépatique <25-50% et
progression lente, Ki67 < 5%

TNCD 2016

TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables, DUODENO-PANCREATIQUES



1^{ère} ligne

- Analogues de la somatostatine*
- Chimiothérapie (de référence)
notamment dans le but d'une
réduction tumorale permettant une
chirurgie secondaire
- Thérapie ciblée (insulinome –
évérolimus; pas d'objectif de
réduction tumorale)

2^{ème} ligne

- Chimiothérapie de référence
- Thérapie ciblée
- Chimioembolisation

Options

- Autres chimiothérapies
- Analogues de la
somatostatine*
- Embolisation
- RIV
- Transplantation hépatique
après exérèse du primitif

*Envahissement hépatique <25-50% et
progression lente, Ki67 < 5%

Chimiothérapie des TNE pancréatiques

- 5FU/adriamycine + streptozotocine
- 5FU/capécitabine + témozolomide (TEMCAP)
ou dacarbazine (LV5FU2 Déticène)
- FOLFOX

Capécitabine – témozolomide en première ligne CE pancréatiques métastatiques bien différenciés

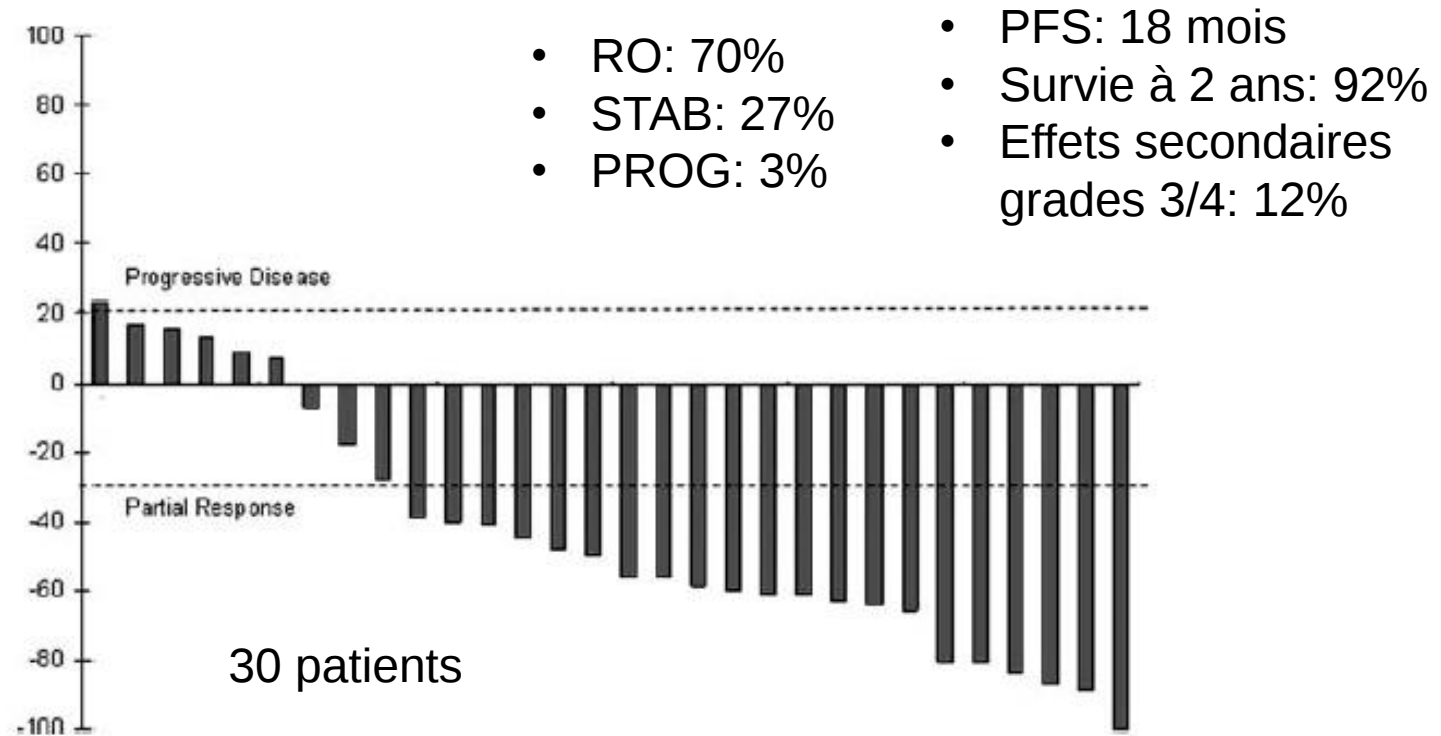


Figure 1. Waterfall plot illustrating best radiographic response (percent change) in each patient.

Cycles de 28 jours:

- Capecitabine 750 mg/m² 2x/j J1-14
- Temozolomide 200 mg/m² 1X/j J10-J14

Autres chimiothérapies

- **Folfox/xelox** (Bouarioua, IGR, 2009): n=29
 - RO: 20%, STAB: 48%
- **Xelox** (Bajetta, 2006): n=27
 - RO: 30%, STAB: 48%
- **Gemox** (DUSSOL, Lyon, 2015): n=37
 - RO: 38%, STAB: 43%
- **Folfiri** (Cadiot, FFCD, 2008): n=20 (pancréas, naïfs, progressifs)
 - RO: 5%, STAB: 75%
- **5-FU, cisplatine, STZ** (Turner, 2010): n= 79 (naïfs)
 - RO: 33%, STAB: 51%

Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D.,
Ivan Borbath, M.D., Ph.D., Catherine Lombard-Bohas, M.D., Juan Valle, M.D., Peter Metrakos, M.D., C.M.,
Denis Smith, M.D., Aaron Vinik, M.D., Ph.D., Jen-Shi Chen, M.D., Dieter Hörsch, M.D.,
Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Bertram Wiedenmann, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D.,
Shem Patyna, Ph.D., Dongrui Ray Lu, M.Sc., Carolyn Blanckmeister, Ph.D., Richard Chao, M.D.,
and Philippe Ruszniewski, M.D.

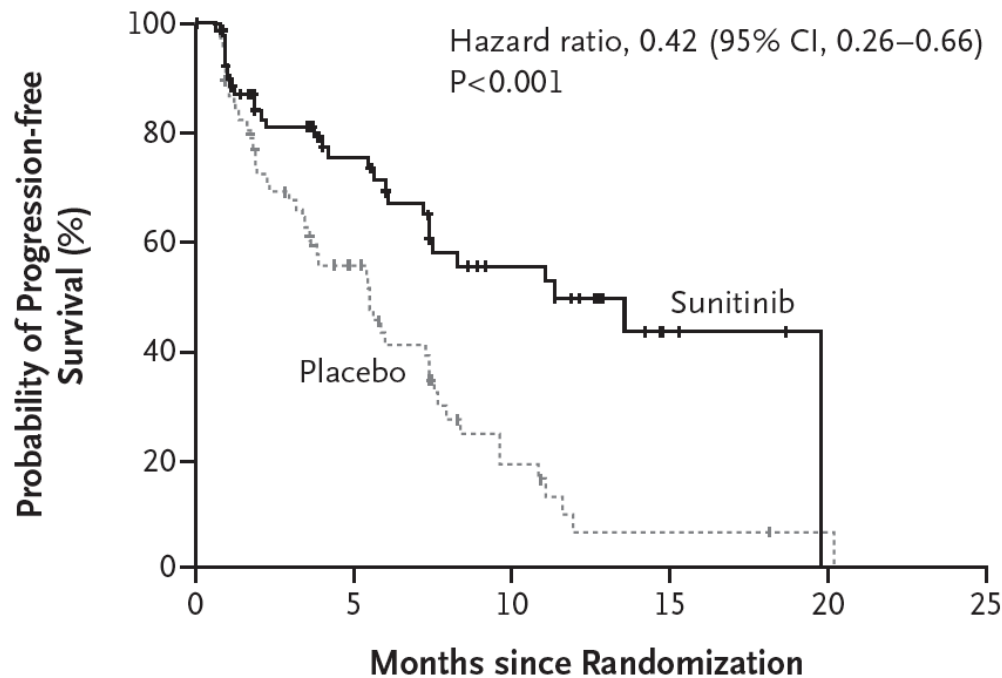
ORIGINAL ARTICLE

Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

N Engl J Med 2011;364:514-23.

James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D.,
Catherine Lombard Bohas, M.D., Edward M. Wolin, M.D.,
Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Timothy J. Hobday, M.D., Takuji Okusaka, M.D.,
Jaume Capdevila, M.D., Elisabeth G.E. de Vries, M.D., Ph.D.,
Paola Tomassetti, M.D., Marianne E. Pavel, M.D., Sakina Hoosen, M.D.,
Tomas Haas, Ph.D., Jeremie Lincy, M.Sc., David Lebwohl, M.D.,
and Kjell Öberg, M.D., Ph.D., for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine
Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group

Progression-free Survival

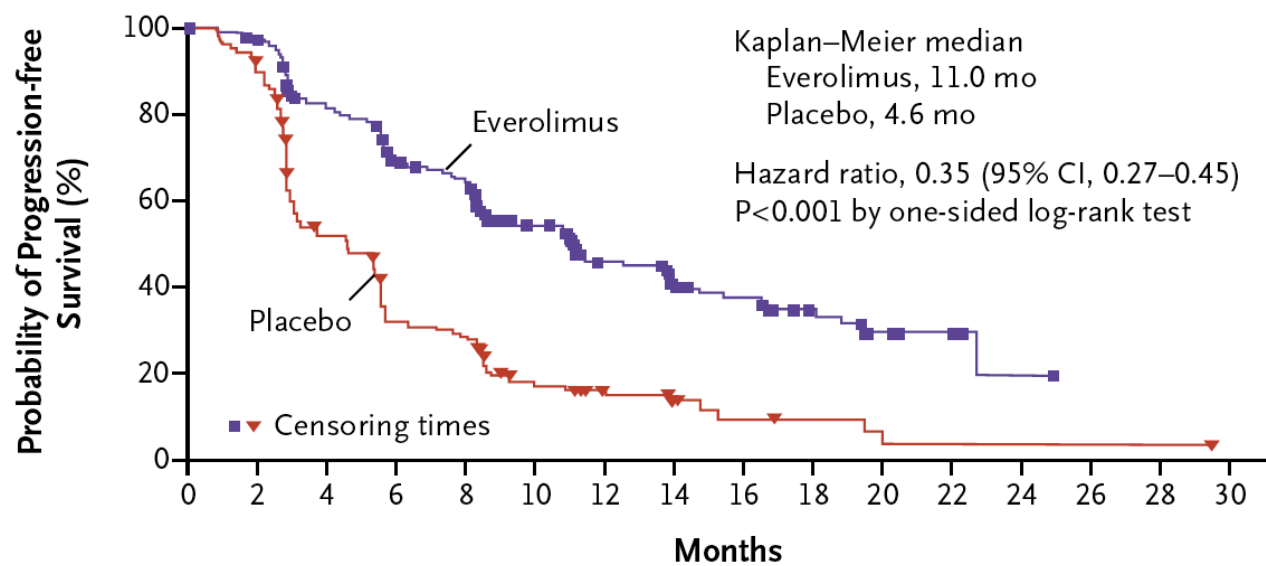


N Engl J Med 2011;364:501-13.

No. at Risk

Sunitinib	86	39	19
Placebo	85	28	7

Progression-free Survival, Local Assessment



N Engl J Med 2011;364:514-23.

Cas cliniques

TNE rectum

- Homme de 57 ans
- Coloscopie de dépistage
- Polype du moyen rectum, 12 mm, évocateur de TNE
- Résection première par mucosectomie avec capuchon



Analyse anatomopathologique

- TNE rectale
- Bien différenciée
- Grade 1 (indice mitotique = 1/10 HPF)
- Pas d'invasion lympho-vasculaire
- Les limites de résection passent en tissu envahi



QUESTIONS

- Fallait-il réséquer en 1^{ère} intention?
- Cette technique de résection était-elle optimale?
- L'évaluation du résidu tumoral est-elle fiable?
- Que proposer ensuite ?

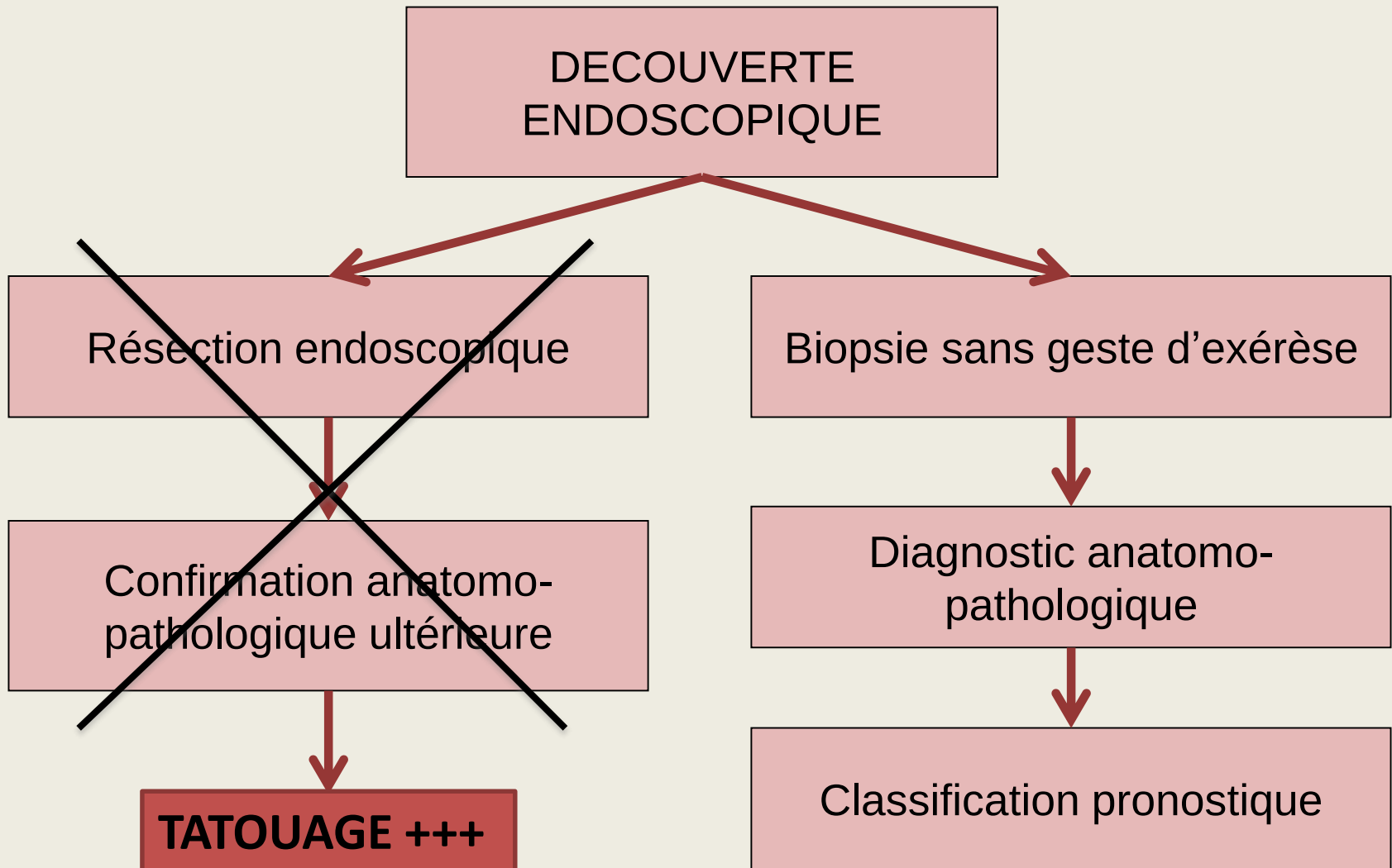


QUESTIONS

- **Fallait-il réséquer en 1^{ère} intention?**
- Cette technique de résection était-elle optimale?
- L'évaluation du résidu tumoral est-elle fiable?
- Que proposer ensuite ?



Quel geste de première intention ?



Efficacité des différentes techniques de résection endoscopique

Tableau 3. Analyse poolée de la quasi-totalité des études ayant rapporté ou comparé les différentes techniques endoscopiques pour l'exérèse des petites tumeurs neuroendocrines du rectum (adapté d'après [5]).

Technique	N	Résection complète (%)	Récidive locale/ à distance (%)	Hémorragie/ perforation (%)
Polypectomie/mucosectomie	396	59,1	0,9/0,3	2,7/0,4
Mucosectomie avec aspiration au moyen d'un capuchon	152	72,4	6,5/0	1,2/0
Résection sous-muqueuse avec ligature élastique	248	94,8	0/0,4	2,8/0,4
Dissection sous-muqueuse	298	89,6	0/0	2,9/1,3

- 1094 cas décrits
- Taille tumorale < 10 mm (95 % des cas)
- Recul moyen (5 ans maximum)
- Peu de comparaisons ESMR-L et ESD

Résection sous-muqueuse avec ligature



- Injection saline sous-muqueuse
- Aspiration
- Ligature à la base
- Résection à l'anse diathermique

Que proposer ensuite ?

1. Surveillance simple ?
2. Biopsies de la zone de résection ?
3. Echoendoscopie ?
4. IRM pelvienne ?
5. Octréoscan® ?



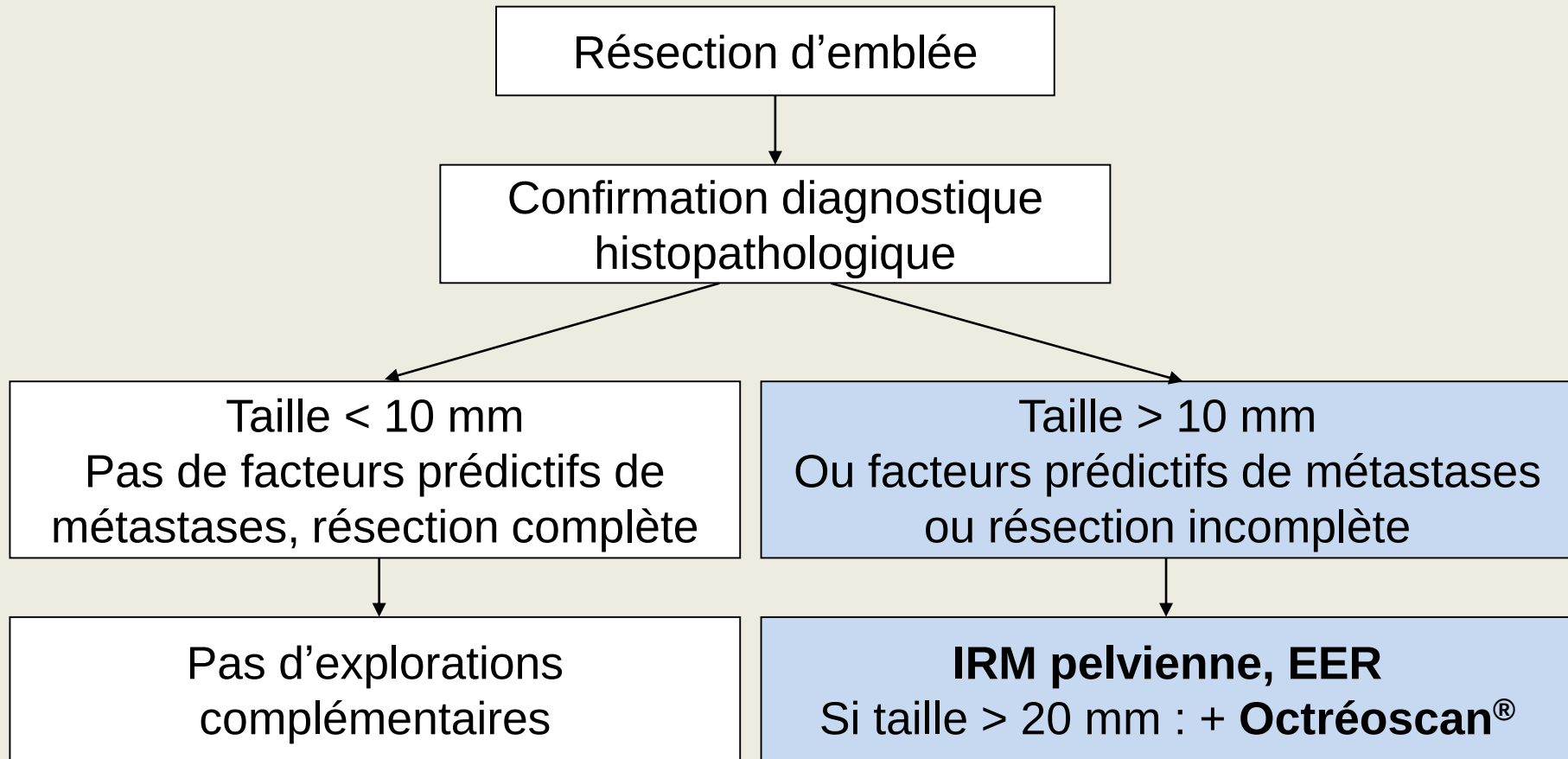
Que proposer ensuite ?

1. Surveillance simple ?
2. **Biopsies de la zone de résection**
3. **Echoendoscopie**
4. **IRM pelvienne**
5. Octréoscan® ?



EXPLORATIONS

Si résection d'emblée



Facteurs prédictifs de métastases

Updating the management of patients with rectal neuroendocrine tumors

Louis de Mestier¹, Hedia Brixî¹, Rodica Gincul², Thierry Ponchon², Guillaume Cadiot¹

Table 1 Main factors predicting metastases in patients with rectal neuroendocrine tumors.

Predictive factor [ref]	Odds ratio	95 % confidence interval
Tumor size > 14 mm [16]	57.5	23.3 – 1002.6
Mitotic index ≥ 2 / 10 HPF [16]	56.2	2.4 – 1295.8
Lymphovascular invasion [16]	65.1	1.1 – 3846.7
Muscularis layer invasion [20]	37.9	5.0 – 290

HPF, high-power field.

Indications thérapeutiques

Taille < 15 mm

Et

Pas d'envahissement
lymphovasculaire

Pas d'envahissement de la
muscleuse

Indice mitotique < 2/10 HPF



Résection
endoscopique
(TEM)

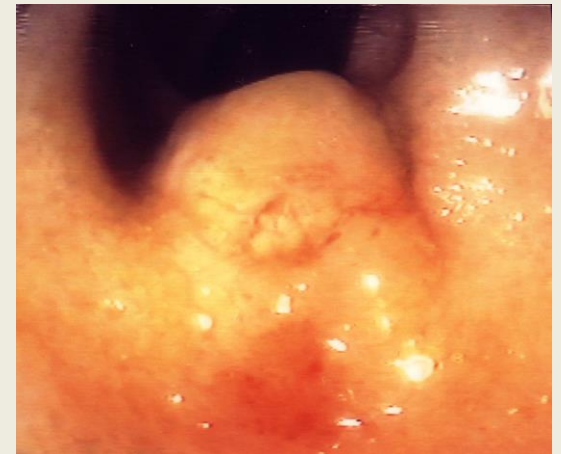
Sinon



Résection radicale avec
curage ganglionnaire
(TEM ?)

TNE du grêle de découverte fortuite

- Femme 60 ans
- Coloscopie de dépistage (ATCD familiaux)
- Découverte d'une petite TNE de l'iléon terminal:
 - 7 mm diamètre
 - Bien différenciée
 - G1 (Ki 67 < 1%)



Quel bilan ?

1. CgA
2. 5HIAA urinaires
3. TDM AP
4. IRM hépatique
5. Vidéocapsule du grêle
6. Octréoscan
7. TEP FDG

Quel bilan ?

- 1. CgA**
- 2. 5HIAA urinaires**
- 3. TDM AP**
- 4. IRM hépatique**
5. Vidéocapsule du grêle
- 6. Octréoscan**
7. TEP FDG

Bilan négatif

Quelle conduite à tenir ?

1. Surveillance
2. Résection endoscopique
3. Chirurgie avec curage ganglionnaire

Bilan négatif

Quelle conduite à tenir ?

1. Surveillance
2. Résection endoscopique
- 3. Chirurgie avec curage ganglionnaire**

Table 3 Frequency of nodal and liver metastases at presentation of midgut carcinoid*

	Nodal metastases	Liver metastases
Jejunum and ileum		
→ < 1 cm	40%	10%
1–2 cm	60%	25%
> 2 cm	85%	60%
Appendix		
< 1 cm	< 0.1%	< 0.1%
1–2 cm	< 5%	< 5%
> 2 cm	30%	20%
Right and transverse colon		
< 1 cm	10%	5%
1–2 cm	20%	15%
> 2 cm	80%	40%

Conclusion

TNE du grêle

- Risque majeur de métastases
- Chirurgie nécessaire avec « grand » curage, après bilan complémentaire :
 - TDM TAP
 - IRM hépatique
 - Octréoscan (ou mieux TEP DOPA)
 - CgA, 5HIAA

TNE appendiculaire

- Homme 30 ans
- Découverte fortuite sur pièce d'appendicectomie (appendicite aiguë)
- Anapath:
 - TNE bien différenciée G1 (Ki67 1%, indice mitotique: 0)
 - 14 mm
 - Pointe de l'appendice
 - Envahissant le méso-appendice

Quelle conduite à tenir ?

1. Explorations complémentaires
2. Tumeur bénigne: on ne fait rien, pas de traitement complémentaire (ni de surveillance)
3. Colectomie droite
4. On ne peut répondre avec les informations données

Quelle conduite à tenir ?

1. Explorations complémentaires
2. Tumeur bénigne: on ne fait rien, pas de traitement complémentaire (ni de surveillance)
3. Colectomie droite
4. **On ne peut répondre avec les informations données**

Facteurs de risque de récurrence

TNE DE L'APPENDICE

- Localisation base appendice (10% des cas) (?)
- Taille > 20 mm (5% des cas)
- **Invasion du méso-appendice (> 3 mm)**
- **Emboles vasculaires**
- Marges chirurgicales envahies
- Histologie mixte (goblet cell carcinoid)
- Grade

APPENDICE

ENETS TNM

AJCC/UICC TNM

T1 ≤ 1 cm; envahissant
la sous-muqueuse ou
la muqueuse

T1a, ≤ 1 cm
T1b, $> 1-2$ cm

T2 ≤ 2 cm et
envahissement
 < 3 mm de la sous-
séreuse/mésoappendice

$> 2-4$ cm ou
envahissant le caecum

T3 > 2 cm ou
envahissement
 > 3 mm de la sous-
séreuse/mésoappendice

> 4 cm ou
envahissant l'iléon

T4 Envahit le péritoine/
autres organes

Envahit le
péritoine/autres
organes

TNE appendiculaire T2

- Envahissement du méso < 3 mm
- Appendicectomie seule suffit
- Pas de surveillance

TNE du pancréas

Hypergastrinémie

- Femme 48 ans
- Anémie ferriprive à 10,5 g/dL et diabète récent
- Aucun symptôme
- Gastroskopie avec biopsies duodénales et antrales normales, coloscopie normale
- TDM et EE:
 - Tumeur de 20 mm du corps du pancréas
 - Biopsie: TNE bien différenciée G1

Explorations complémentaires

- Glucagon, cortisol, somatostatine N
- Gastrine > 1370 pg/ml (N < 90)
- Chromogranine A: 1120 ng/ml (N < 120)
- Calcium, PTH, prolactine N
- Octréoscan positif sur la lésion
- TDM TAP: pas de métastases
- IRM hépatique N

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

1. Syndrome de Zollinger-Ellison
2. Gastrinome
3. Autre

Quelles sont vos hypothèses diagnostiques ?

1. Syndrome de Zollinger-Ellison
2. Gastrinome
- 3. Autre**

Biermer

- Refaire gastroscopie avec biopsies fundiques multiples
- AC anti-FI et anti-cellules pariétales

Principales causes des hypergastrinémies

Sécrétion acide
basse ou nulle

Atrophie fundique

++++

IPP +++

Vagotomie

Ulcère duodénal HP +

Hyperfonction des cellules G

Sténose gastrique

Exclusion antrale

Grêle court

Insuffisance rénale

Syndrome de Zollinger Ellison

Sécrétion acide
normale ou
élevée

TNE pancréatique métastatique

- Découverte « fortuite » de métastases hépatiques diffuses d'une tumeur de la queue du pancréas de 4 cm
- OMS 1, quelques hépatalgies...
- Biopsie métastase: Carcinome neuroendocrine G3 avec Ki67 > 20 %, indice mitotique 8/10 CFG

Grade	Index mitotique (10 champs)	Index Ki67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20



Explorations dans un premier temps ?

1. TDM TAP
2. TEP FDG
3. TEP DOPA
4. Octréoscan
5. CgA
6. 5HIAA
7. NSE

Explorations dans un premier temps ?

- 1. TDM TAP**
- 2. TEP FDG**
3. TEP DOPA
4. Octréoscan
- 5. CgA**
6. 5HIAA
- 7. NSE**

Explorations dans un premier temps ?

- **TDM TAP: pas d'autre lésion**
- **TEP FDG: fortement positive, pas d'autre lésion**
- TEP DOPA
- Octréoscan
- **CgA: 10 N**
- 5HIAA
- **NSE: N**

CAT ?

Métastases hépatiques diffuses d'un
carcinome neuroendocrine G3 avec Ki67 >
20 %, indice mitotique 8/10 CFG

1. Surveillance
2. Analogue de la somatostatine
3. Chimiothérapie vépéside-cisplatine
4. Chimiothérapie 5FU-Streptozotocine
5. Thérapie ciblée: everolimus ou sunitinib
6. Autre

CAT ?

Métastases hépatiques diffuses d'un
carcinome neuroendocrine G3 avec Ki67 >
20 %, indice mitotique 8/10 CFG

1. Surveillance
2. Analogue de la somatostatine
3. Chimiothérapie vépéside-cisplatine
4. Chimiothérapie 5FU-Streptozotocine
5. Thérapie ciblée: everolimus ou sunitinib
- 6. Autre**

Relecture TENpath urgente

- Il manque:
 - Degré de différenciation
 - Valeur absolue du Ki67
- Question: est-ce un CNE G3 peu différencié ou bien différencié ?
- CNE peu différencié: chimiothérapie par vépéside cisplatine urgente
- CNE bien différencié: chimiothérapie type TNE bien différenciée

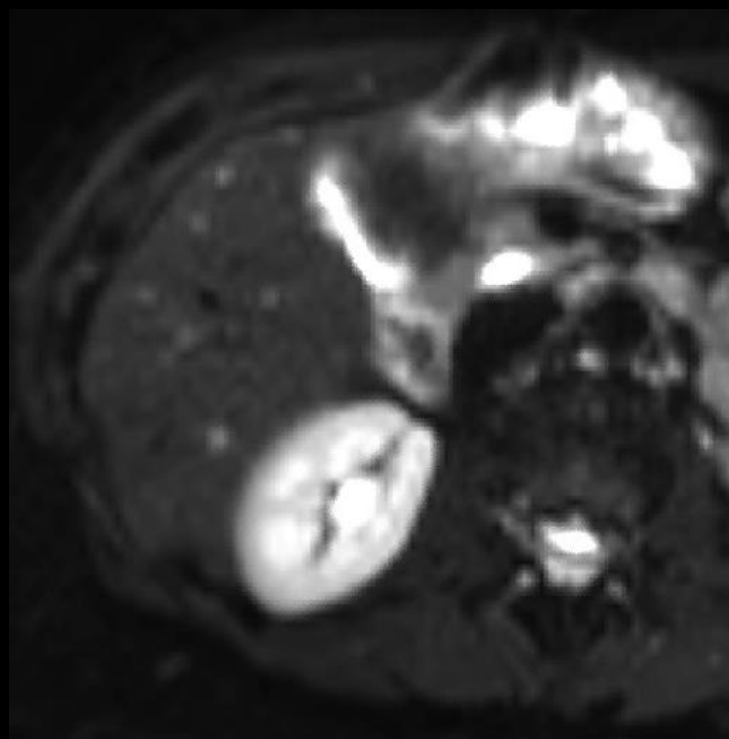
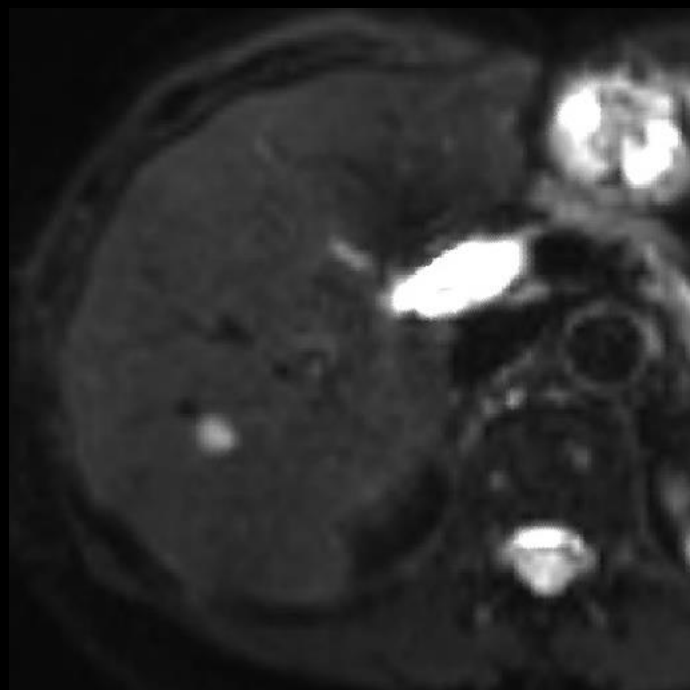
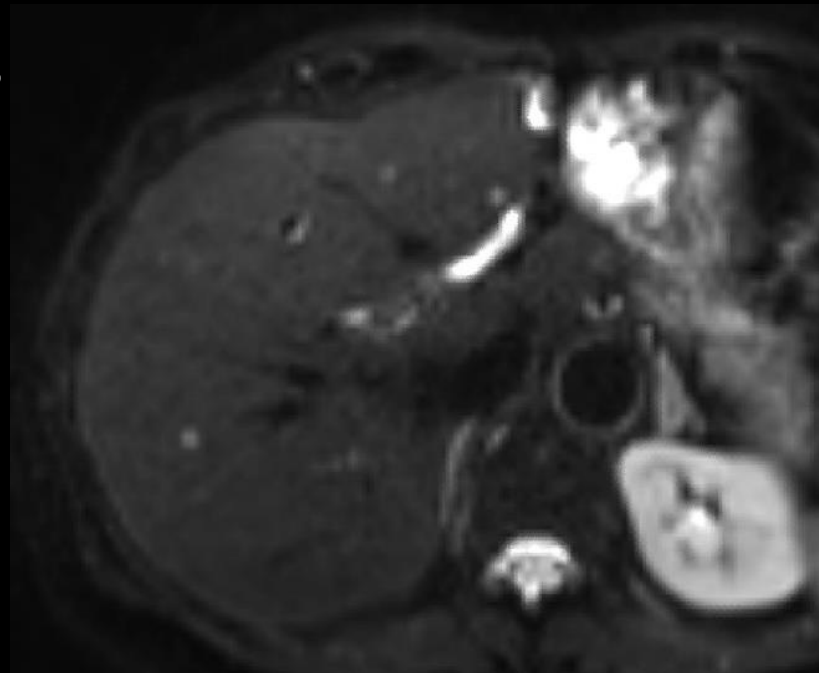
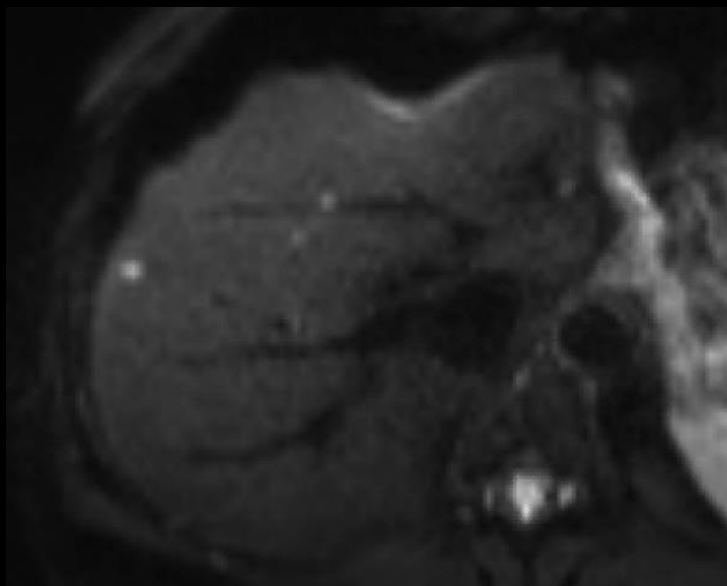
TNE G3 bien différenciée (Ki67=30%)

- Chimiothérapie type TNE bien différenciée

TNE du grêle métastatique

- Femme 53 ans
- 2004: colectomie droite pour TNE G1 T2 N+ de l'iléon
- 2010: hépatectomie gauche pour métastases hépatiques (G1)
- 2012: lésions hépatiques < 10 mm: pas de traitement
- 2013: lésions stables à l'IRM
- Asymptomatique, OMS 0
- 5HIAA N, CgA N

2013



CAT ?

1. Surveillance
2. Analogue de la somatostatine
3. Chimioembolisation
4. Everolimus
5. Autre

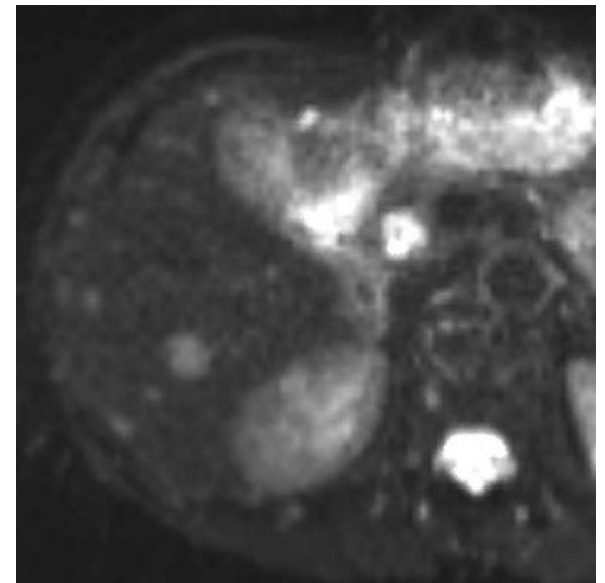
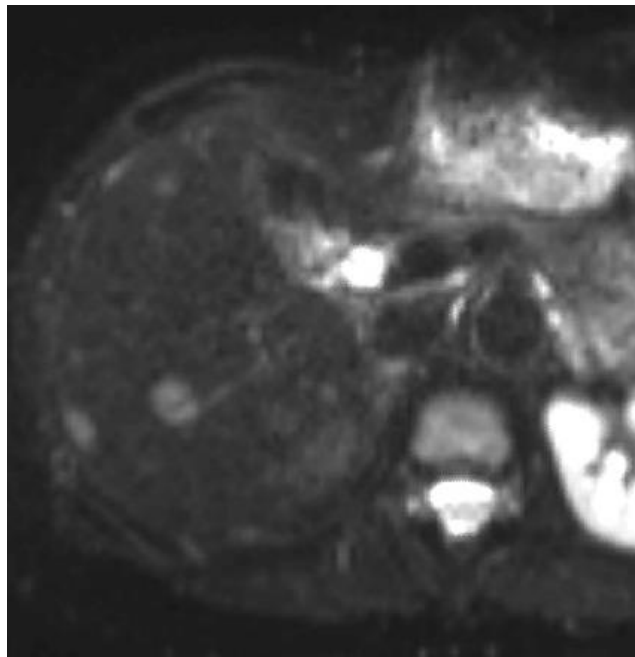
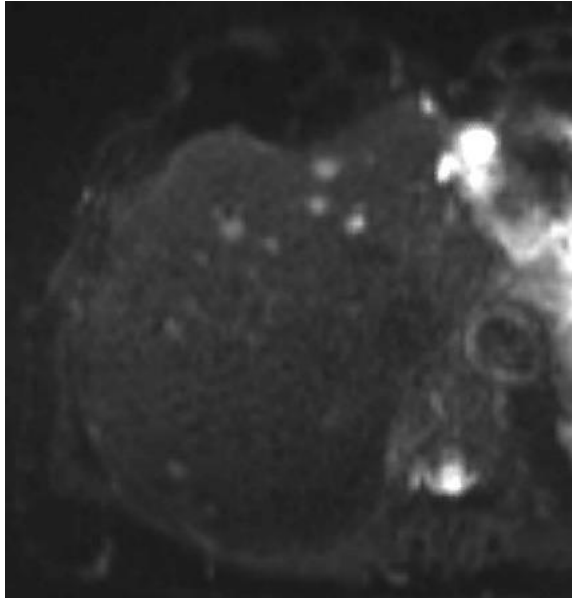
CAT ?

1. Surveillance*

- 2. Analogue de la somatostatine
- 3. Chimioembolisation
- 4. Everolimus
- 5. Autre

*: lésions stables, pas de syndrome carcinoïde, asymptomatique

2015: progression hépatique,
asymptomatique, CgA et 5HIAA N, pas
d'autre lésion en Octréoscan



CAT ?

1. Surveillance
2. Analogue de la somatostatine
3. Chimioembolisation
4. Everolimus
5. RIV
6. Autre

CAT ?

1. Surveillance
- 2. Analogue de la somatostatine**
3. Chimioembolisation
4. Everolimus
5. RIV
6. Autre

Analogues de la somatostatine: quelle dose ?

1. Lanréotide 60 mg ou octréotide 10 mg/28j
2. Lanréotide 90 mg ou octréotide 20 mg/28j
3. Lanréotide 120 mg ou octréotide 30 mg/28j
4. Autre schéma

Analogues de la somatostatine: quelle dose ?

1. Lanréotide 60 mg ou octréotide 10 mg/28j
2. Lanréotide 90 mg ou octréotide 20 mg/28j
- 3. Lanréotide 120 mg ou octréotide 30 mg/28j**
4. Autre schéma

Conclusion

- Anapath ++++ (TENpath)
- RCP RENATEN
- Situations urgentes:
 - syndrome sécrétoire
 - CNE peu différenciés
- Bonnes pratiques: explorations et traitement: cf TNCD

Valeurs pronostiques de l'Octréoscan et de la TEP-FDG

