



Prise en Charge des Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas

FMC-HGE, JFHOD
24 Mars 2019

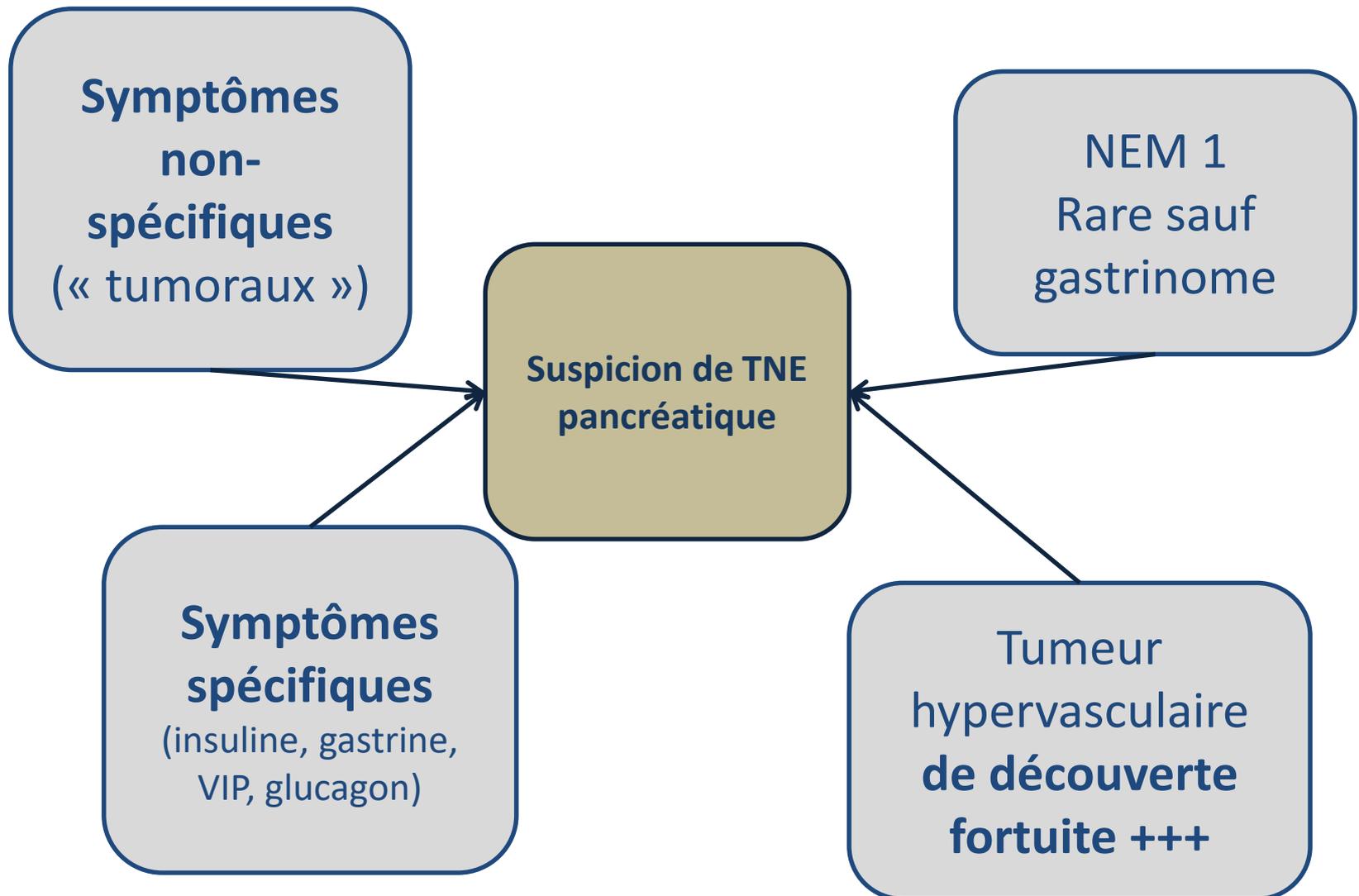
Philippe RUSZNIEWSKI
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif
Gastroentérologie-Pancréatologie,
DHU Unity
Hôpital Beaujon, Université Paris Diderot

LIENS D'INTERET

- ***Conseil Scientifique***

Ipsen, Novartis, AAA, Keocyt

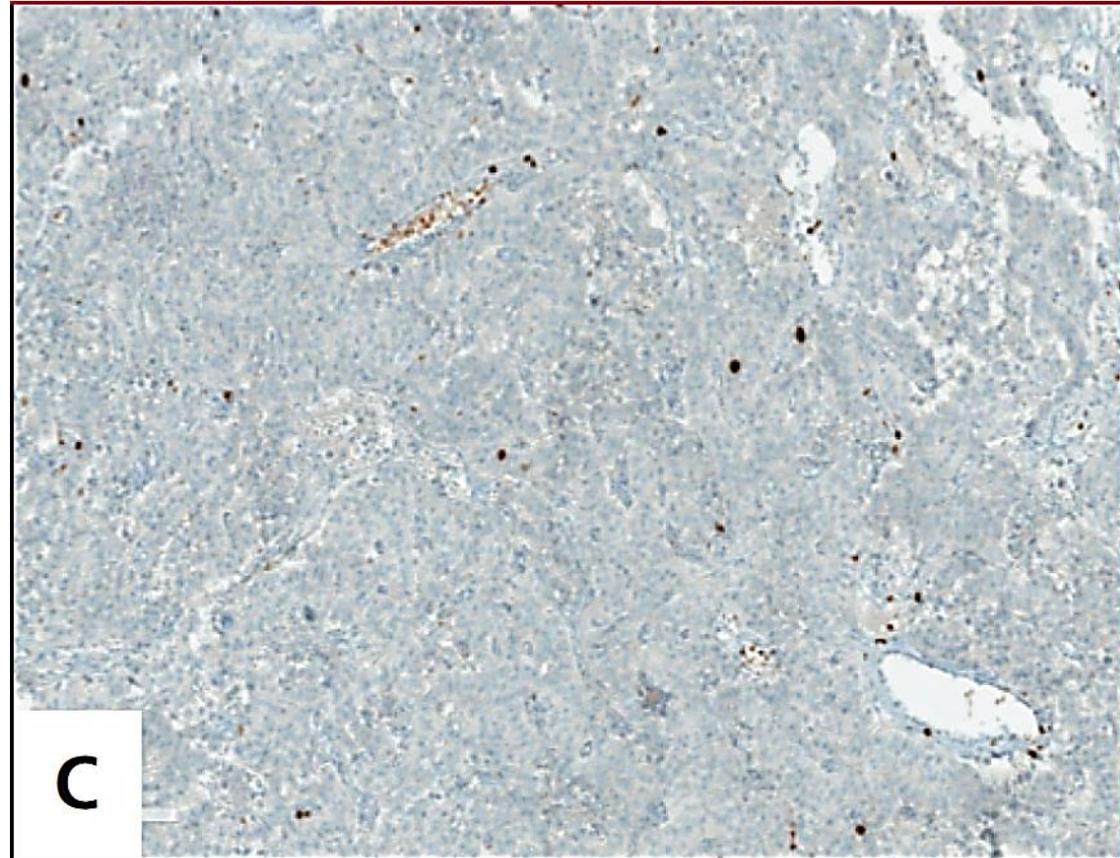
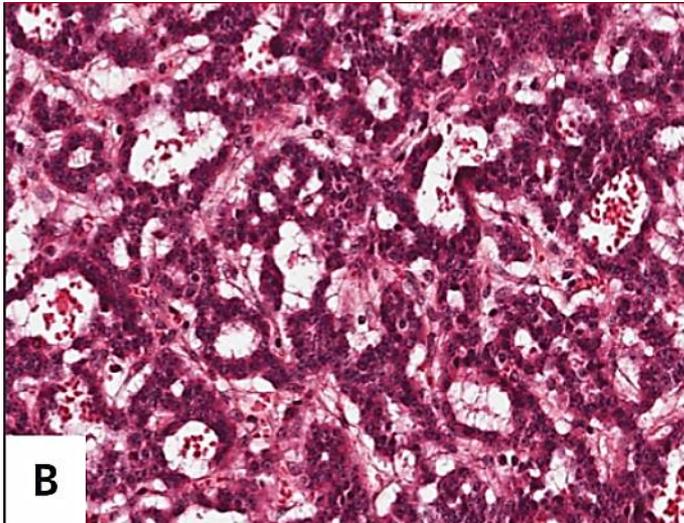
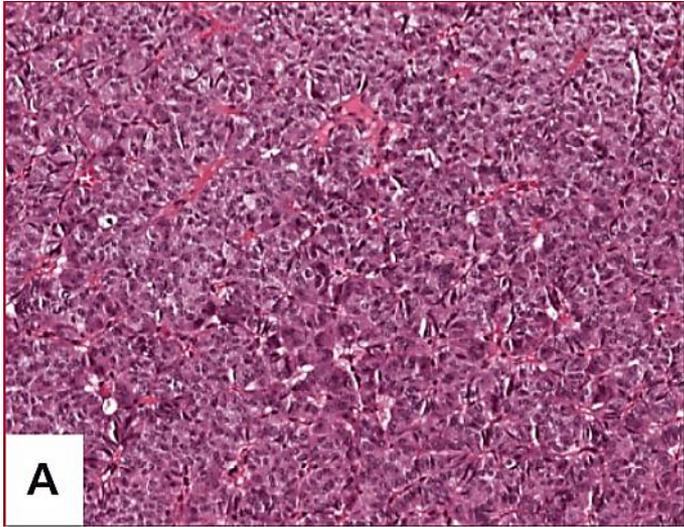
QUAND SUSPECTER UNE TNE PANCRÉATIQUE?



PROUVER ET CARACTERISER LA TNE

- Preuve **histologique** (presque) toujours indispensable
- Marqueurs biologiques **décevants**, sauf TNE fonctionnelles- Dosage de chromogranine toujours fait, souvent trompeur (Sp) ou décevant (Se)
- Imagerie en coupes+++ : **TDM, IRM (foie+++)**
- Echoendoscopie surtout utile pour confirmer (contraste) et **biopsier**
- Médecine nucléaire+++ :
68GaTEP DOTA(TOC) >> SRS (Octréoscan)

TNE BIEN DIFFERENCIIEES (90%)



Ki67 = 1% → grade 1

Classification OMS 2017 des TNE du pancréas

Well differentiated NENs	Ki67index	Mitotic index
Neuroendocrine tumour (NET) G1	<3 %	<2/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G2	3-20 %	2-20/10 HPF
Neuroendocrine tumour (NET) G3	>20 %	>20/10 HPF
Poorly differentiated NENs		
Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3	>20 %	>20/10 HPF
Small cell type		
Large cell type		



WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10

Edited by Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J

ISBN-13 (Print Book)

978-92-832-4493-6

INDICATIONS DE LA CHIRURGIE

QUATRE GRANDES SITUATIONS

- 1- Tumeurs non fonctionnelles > 2cm, non métastatiques, ou tumeurs fonctionnelles non métastatiques



QUATRE GRANDES SITUATIONS

- 1- Tumeurs non fonctionnelles > 2cm, non métastatiques, ou tumeurs fonctionnelles non métastatiques
- 2- Idem, avec métastases ganglionnaires et/ou hépatiques « résécables » (IRM de diffusion, TEP Gallium)

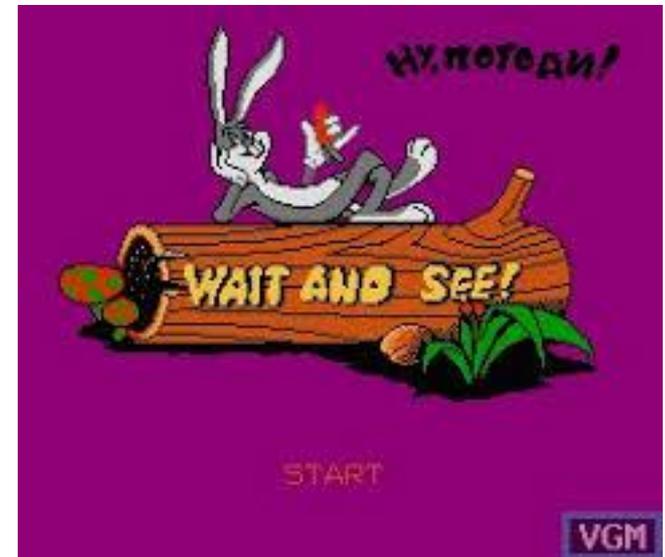


QUATRE GRANDES SITUATIONS

- 1- Tumeurs non fonctionnelles > 2cm, non métastatiques, ou tumeurs fonctionnelles non métastatiques
- 2- Idem, avec métastases ganglionnaires et/ou hépatiques « résécables » (IRM de diffusion, TEP Gallium)
- 3- Petites (< 2 cm) TNE non fonctionnelles de diagnostic certain*, non symptomatiques**

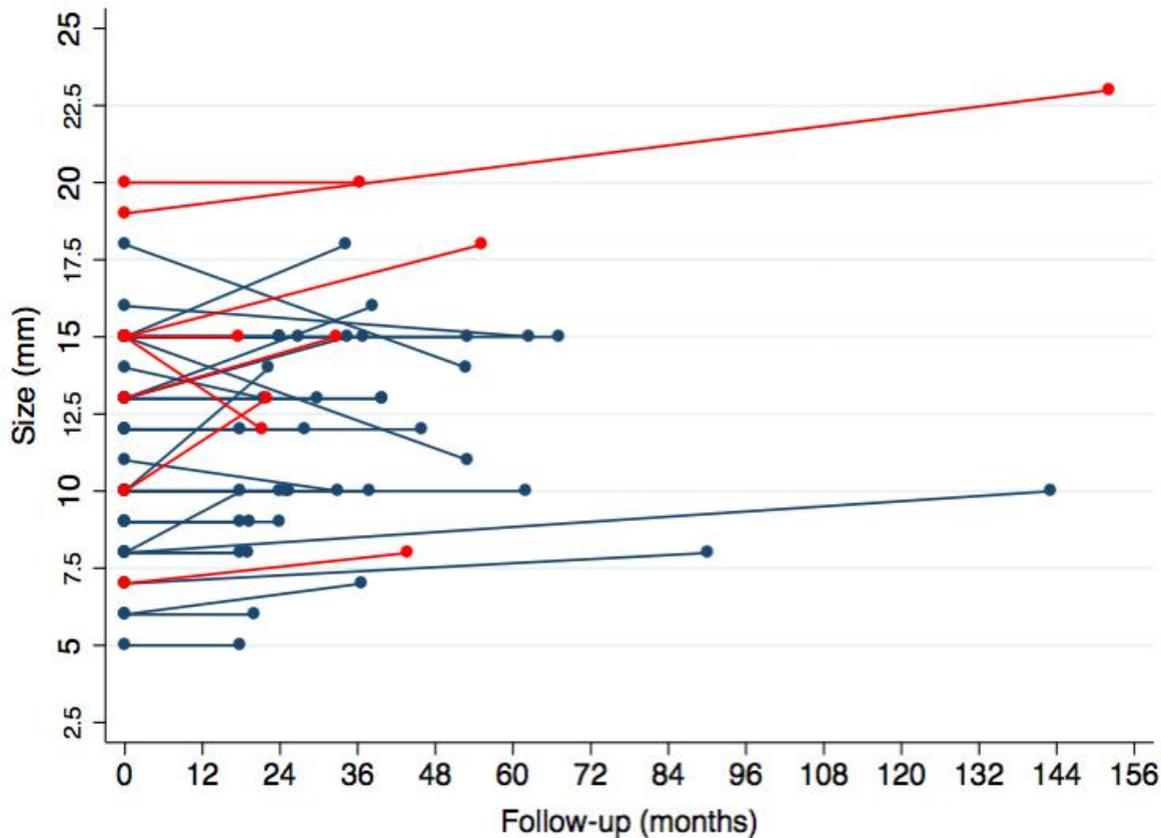
**Biopsie sous EE, à défaut TDM typique et TEP Gallium +*

***A discuter selon l'âge de découverte et le siège intrapancréatique*



Observation des TNEP sporadiques ≤ 2 cm

46 patients, diamètre tumoral moyen 13 mm, suivi 34 mois



Augmentation de taille: 7 pts; 8 opérés, tous G1N0

Gaujoux et al, JCEM 2013

Mais on évolue....



Destruction par radiofréquence sous EE

Original article

 Thieme

Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study

Authors

Marc Barthet¹, Marc Giovannini², Nathalie Lesavre³, Christian Boustiere⁴, Bertrand Napoleon⁵, Stéphane Koch⁶, Mohamed Gasmi¹, Geoffroy Vanbiervliet⁷, Jean-Michel Gonzalez¹

12 patients porteurs de 14 TNE

Suivi 1 an

12/14 disparitions complètes dont 3 retardées

Complications 10% (1 PA, 1 perforation, 1 sténose canalaire), surtout en début d'expérience

Intérêt ++ pour les petits insulinomes

QUATRE GRANDES SITUATIONS

- 1- Tumeurs non fonctionnelles > 2cm, non métastatiques, ou tumeurs fonctionnelles non métastatiques
- 2- Idem, avec métastases ganglionnaires et/ou hépatiques « résécables » (IRM de diffusion, TEP Gallium)
- 3- Petites (< 2 cm) TNE non fonctionnelles de diagnostic certain*, non symptomatiques**
- 4- TNE avec métastases hépatiques non résécables*, ou métastases extra-hépatiques non résécables (os++)

**rares indications de transplantation hépatique,
à discuter au cas par cas*



Traitements « médicaux »

- 1- Ne rien faire....



-Les conditions: TNE bien différenciée grade 1 ou 2 faible, faible volume tumoral, absence de symptômes, stabilité tumorale spontanée

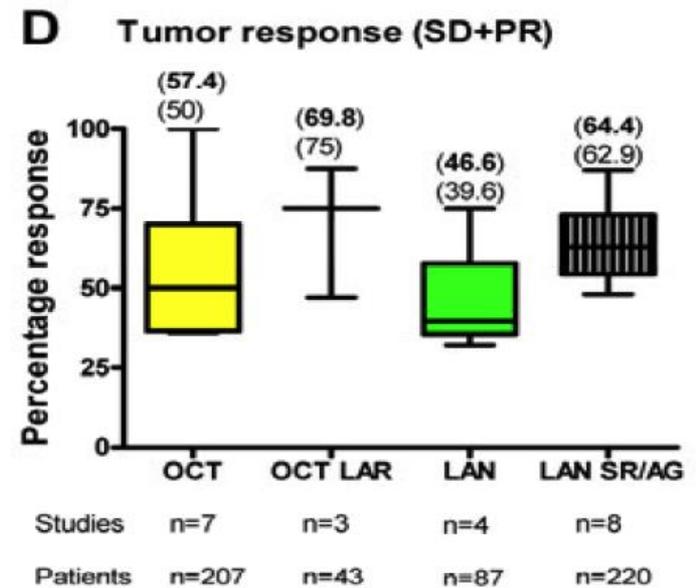
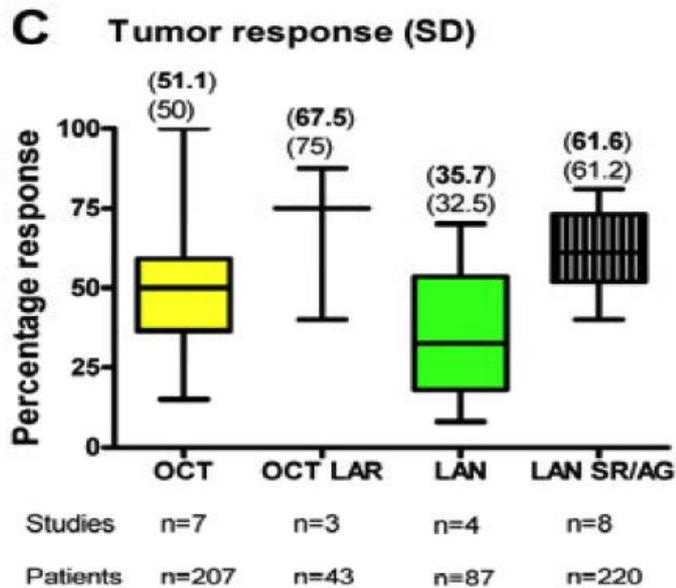
-Mais l'abstention n'est pas toujours bien comprise par les patients métastatiques, ni par les médecins...

Traitements « médicaux »

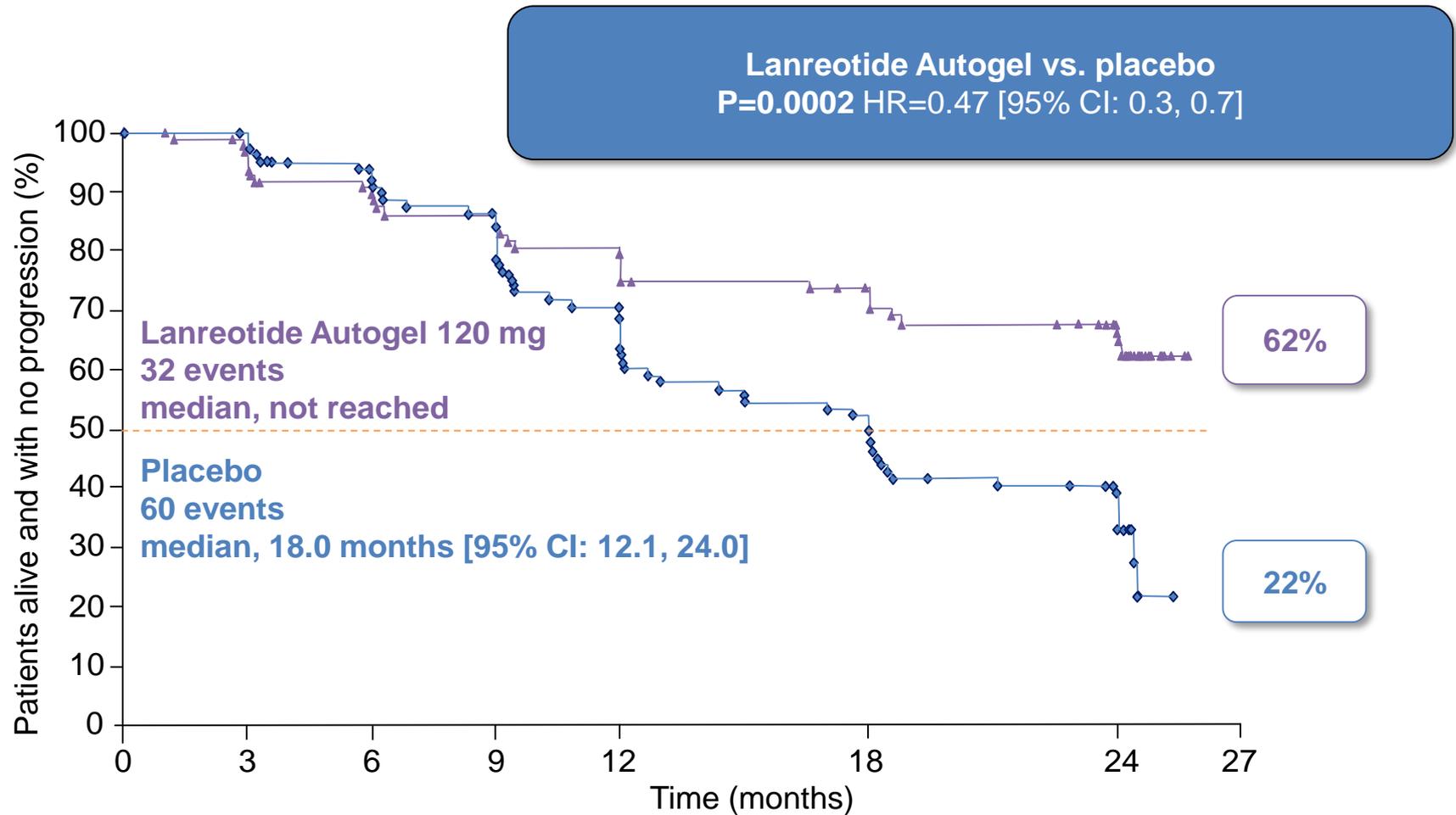
- 1- Ne rien faire....
- 2- Les analogues de la somatostatine

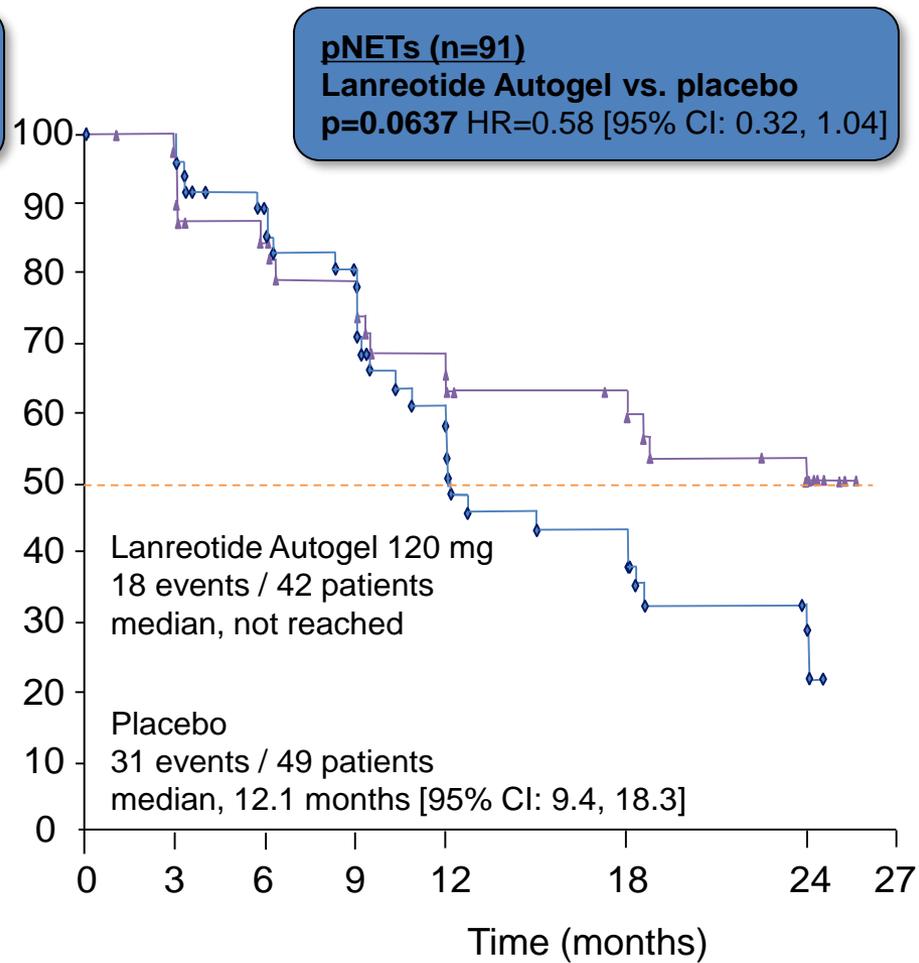
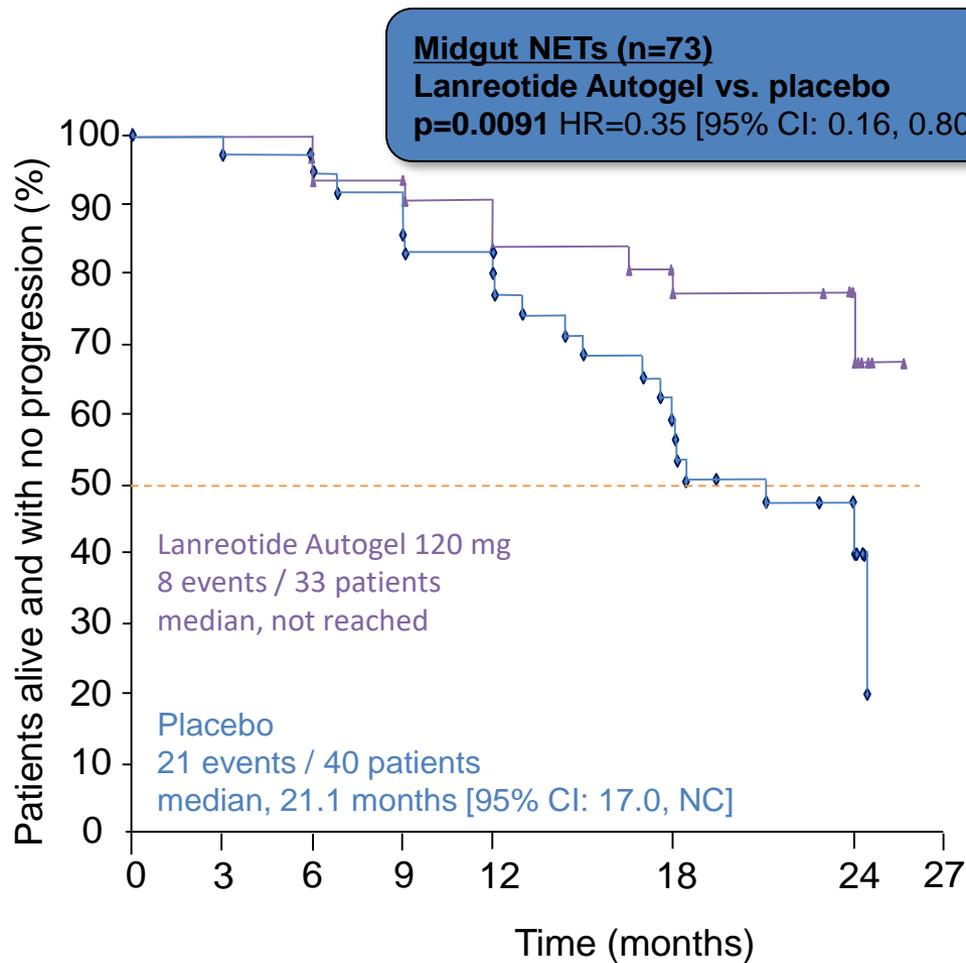
Traitements « médicaux »

- 1- Ne rien faire....
- 2- Les analogues de la somatostatine



2- Les analogues de la somatostatine (suite)





Caplin et al, NEJM 2014

Traitements « médicaux »

- 1- Ne rien faire....
- 2- Les analogues de la somatostatine
- 3- Chimiothérapies
 - anciennes
 - modernes

TNE Pancréatiques

Etudes randomisées

	Treatments	n	OR	Survival
Moertel, 1980	STZ	42	36	16,5 months
	5-FU + STZ	42	63	26 months
Moertel, 1992	ADR + STZ	36	69	2,2 years
	5FU + STZ	33	45	1,5 year
	CLZ	33	30	1,4 year

ADR – STZ = gold standard

- Données rétrospectives récentes: OR=30%
- 5FU plutôt qu'ADR
- PFS ? Survie globale?
- Toxicité rénale, (cardiaque)

Temozolomide in Pancreatic NETs

Retrospective Analysis

n=30, 22 NF, 2 Gastrinoma, 2 Insulinoma, 2 VIPoma, 1 Glucag., 1 Gastr./Glucag.

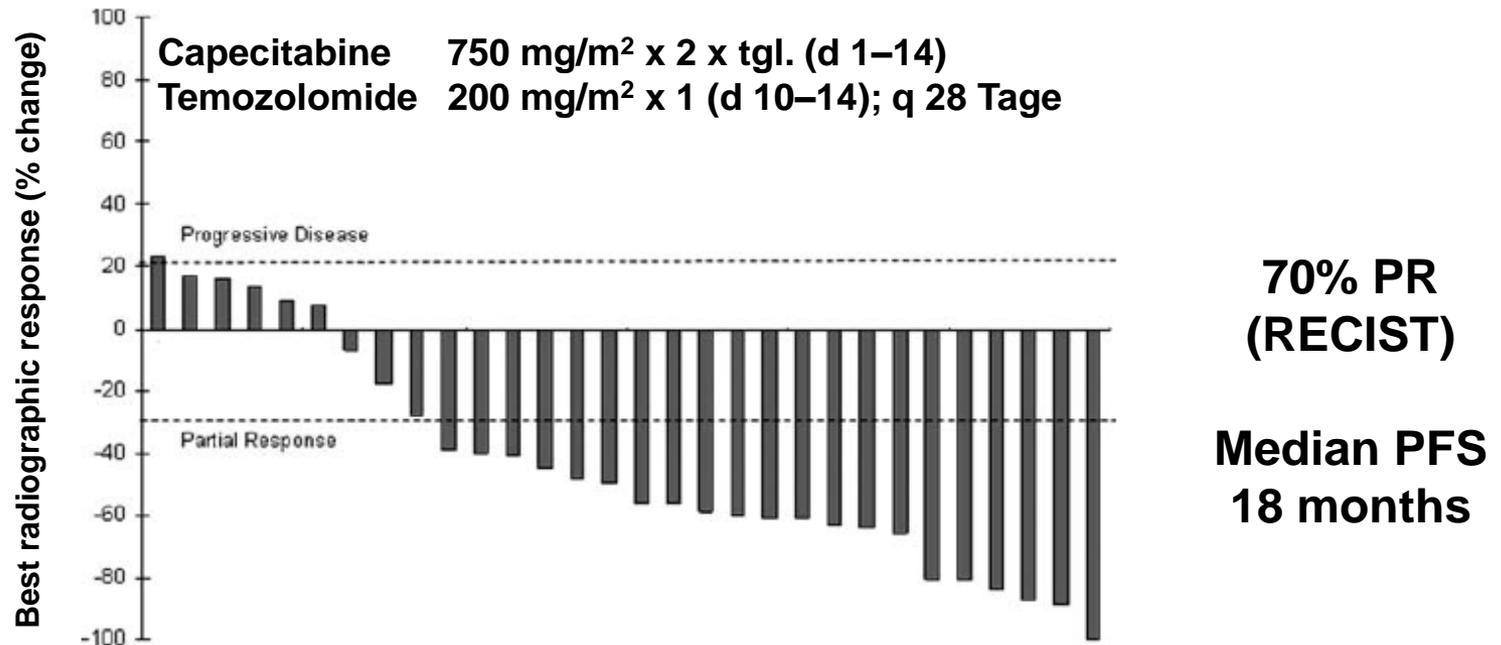
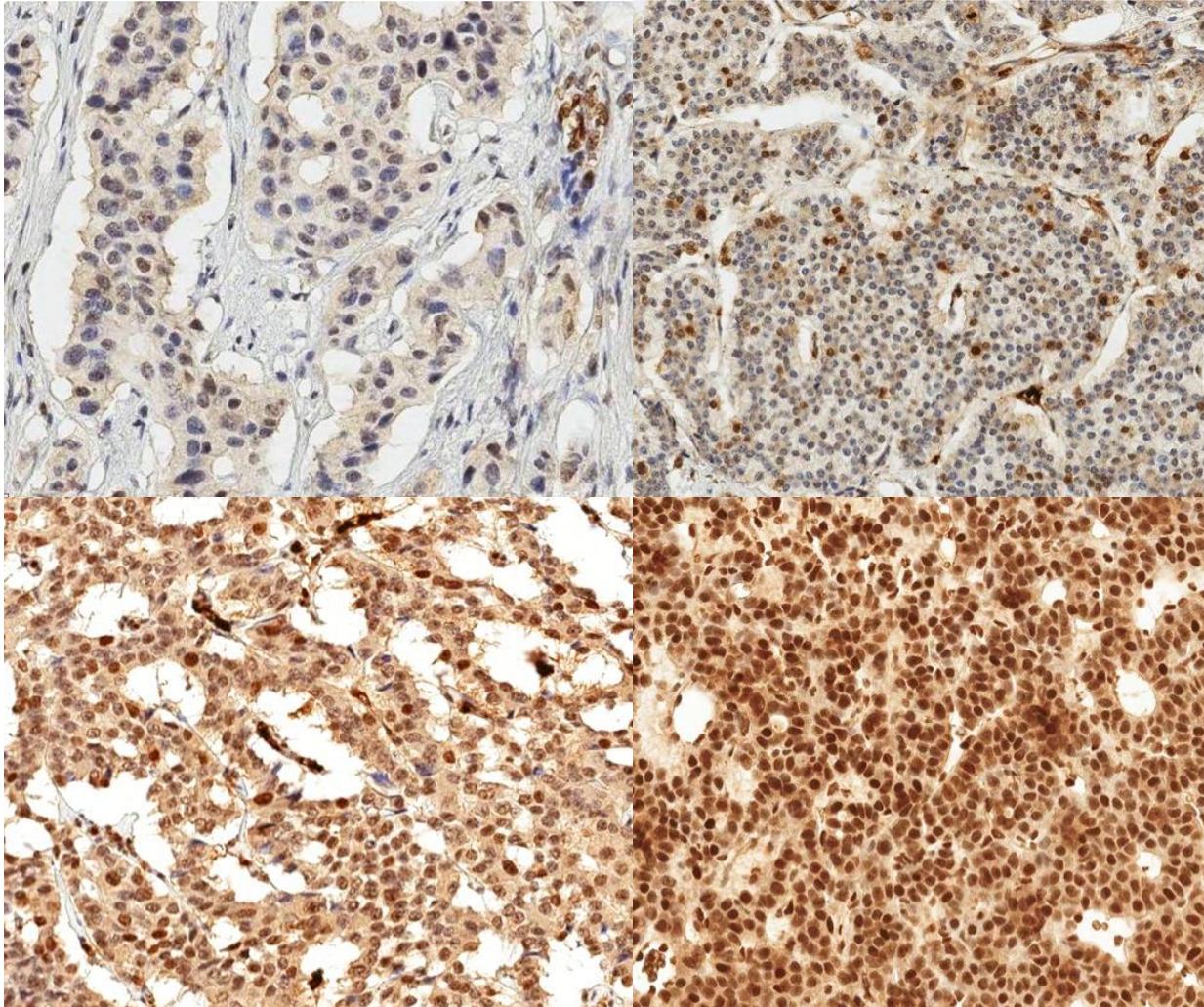


Figure 1. Waterfall plot illustrating best radiographic response (percent change) in each patient.

G3/4 AEs (12%): Anemia, Thrombopenia, elevation of liver enzymes

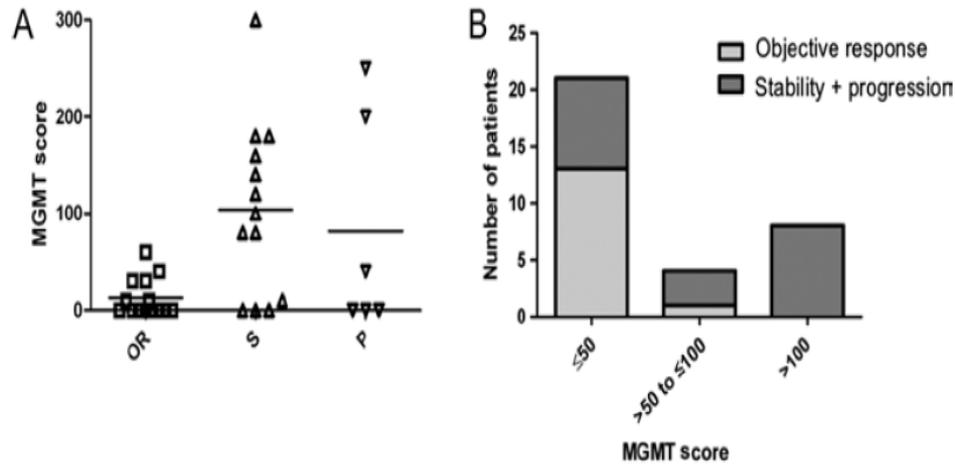
MGMT Expression In WDPNETs by Immunohistochemistry



H score = Nuclear intensity staining (0-3) x % positive cells (0-300)

Cros J et al, Endoc Rel Cancer 2016

Response rates according to MGMT status



	MGMT score			
	≤ 50	>50	≤ 100	>100
OR	13	1	14	0
S+P	8	11	8	11
<i>P</i>	0.003		<0.001	

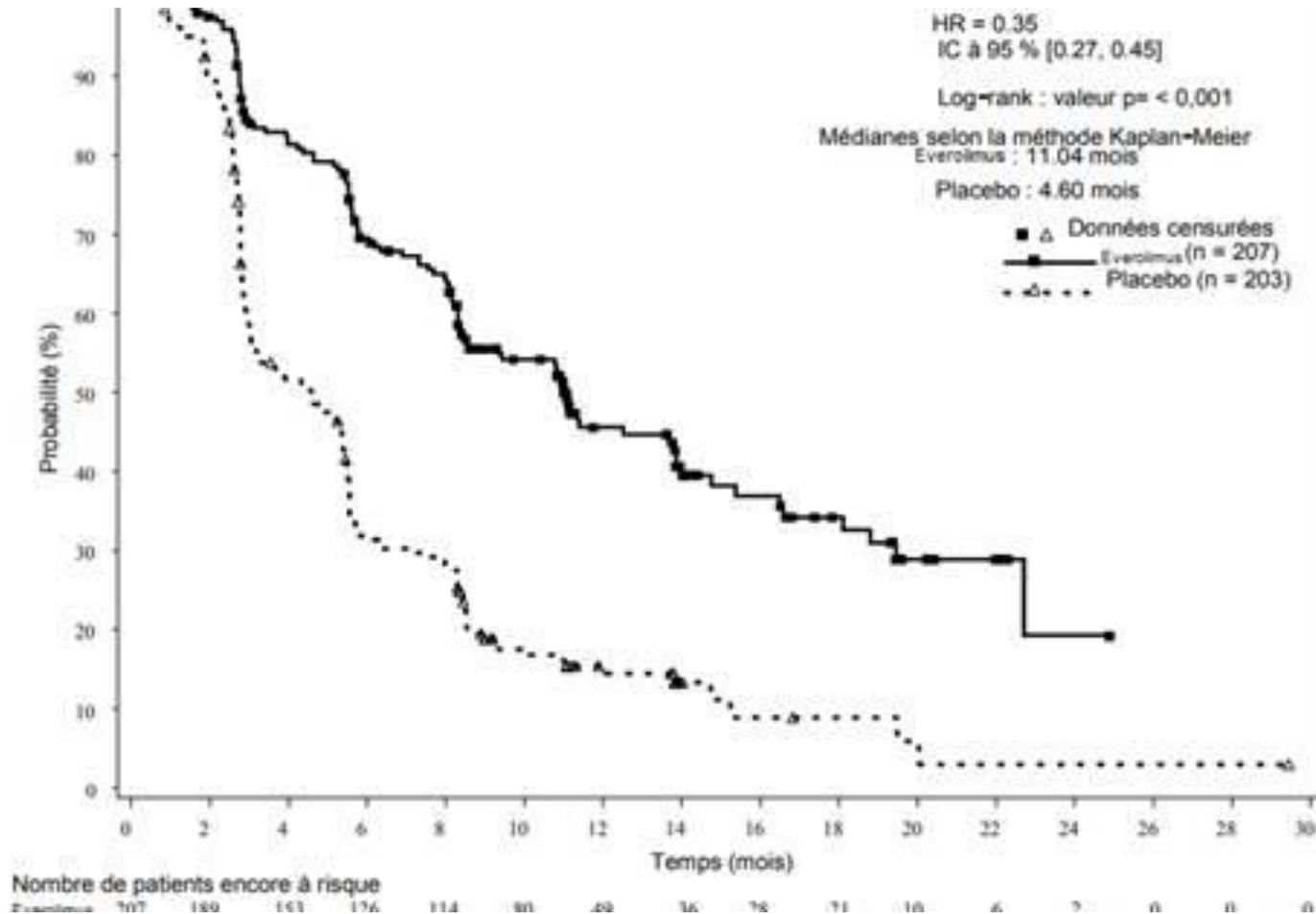
Figure 3

Radiological response according to immunohistochemical expression of MGMT. (A) MGMT scores according to the best radiological response (OR, objective response; P, progression; S, stabilization); (B) repartition of patients within the responder (OR) or nonresponder (S+P) groups according to their MGMT expression (low: ≤ 50 , intermediate: >50 to ≤ 100 , and high: >100).

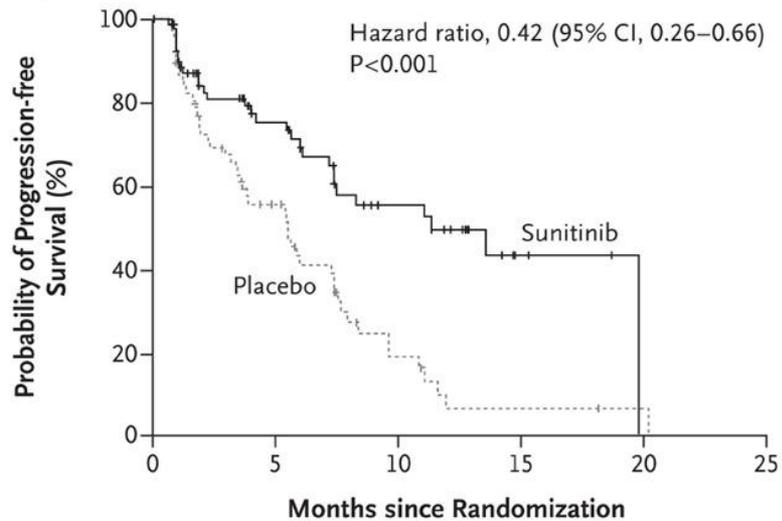
Traitements « médicaux »

- 1- Ne rien faire....
- 2- Les analogues de la somatostatine
- 3- Chimiothérapies
- 4- Thérapies ciblées
 - la voie m-TOR: évérolimus (per os, 10 mg/j)
 - la voie des tyrosines kinases: sunitinib (per os, 37,5 mg/j)

ETUDE RADIANT 3: évérolimus vs placebo



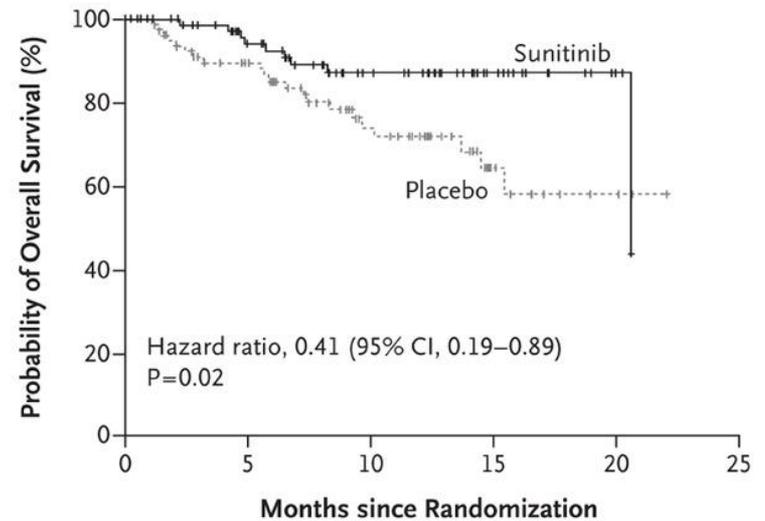
A Progression-free Survival



No. at Risk

Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0

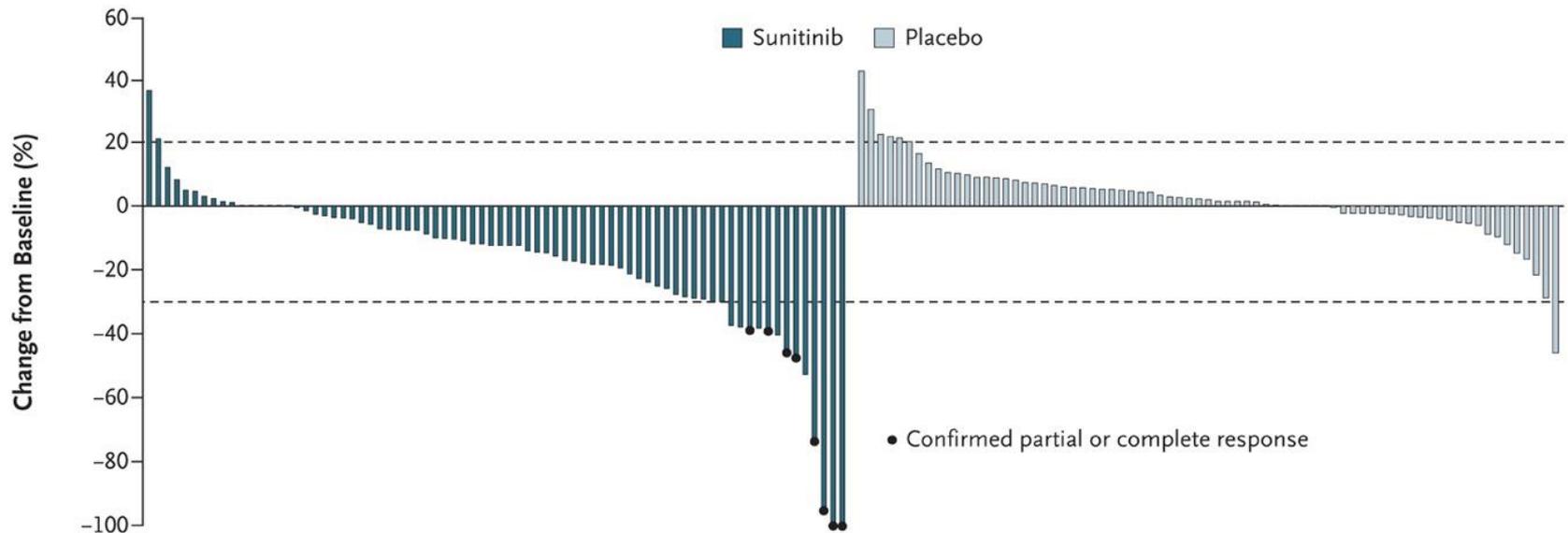
B Overall Survival



No. at Risk

Sunitinib	86	60	38	16	3	0
Placebo	85	61	33	12	3	0

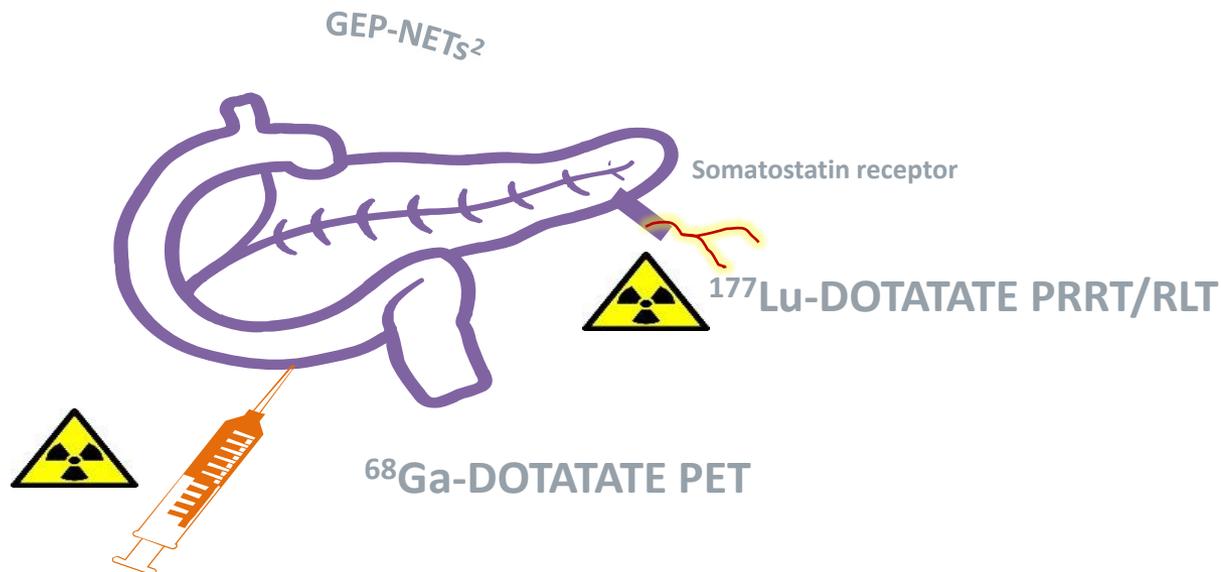
C Maximum Percent Change from Baseline in the Sum of the Longest Diameters of Target Lesions



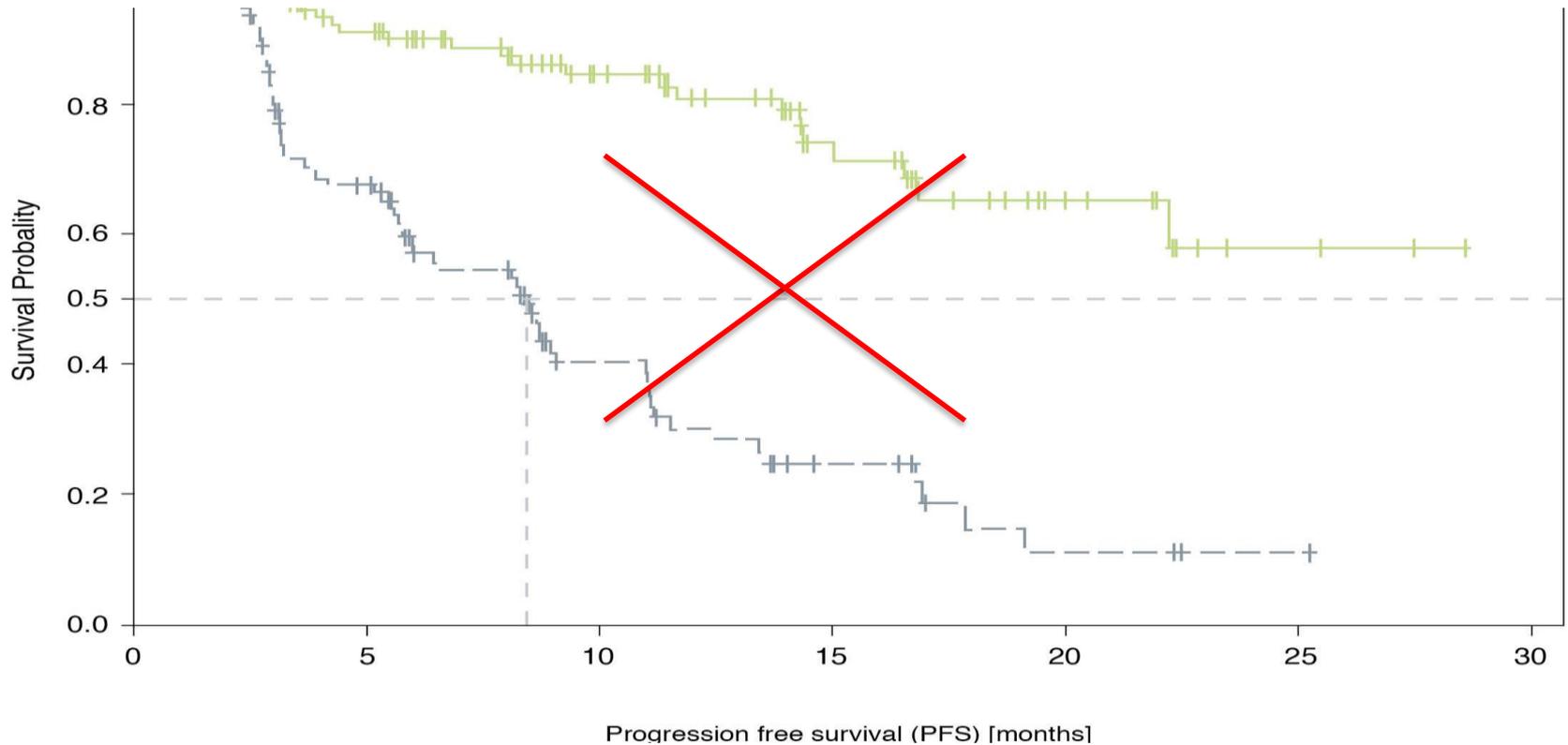
Raymond et al, N Engl J Med 2011

Traitements « médicaux »

- 1- Ne rien faire....
- 2- Les analogues de la somatostatine
- 3- Chimiothérapies
- 4- Thérapies ciblées
- 5- La Radiothérapie vectorisée interne (RIV)



Le Graal: Essai Prospectif Randomisé



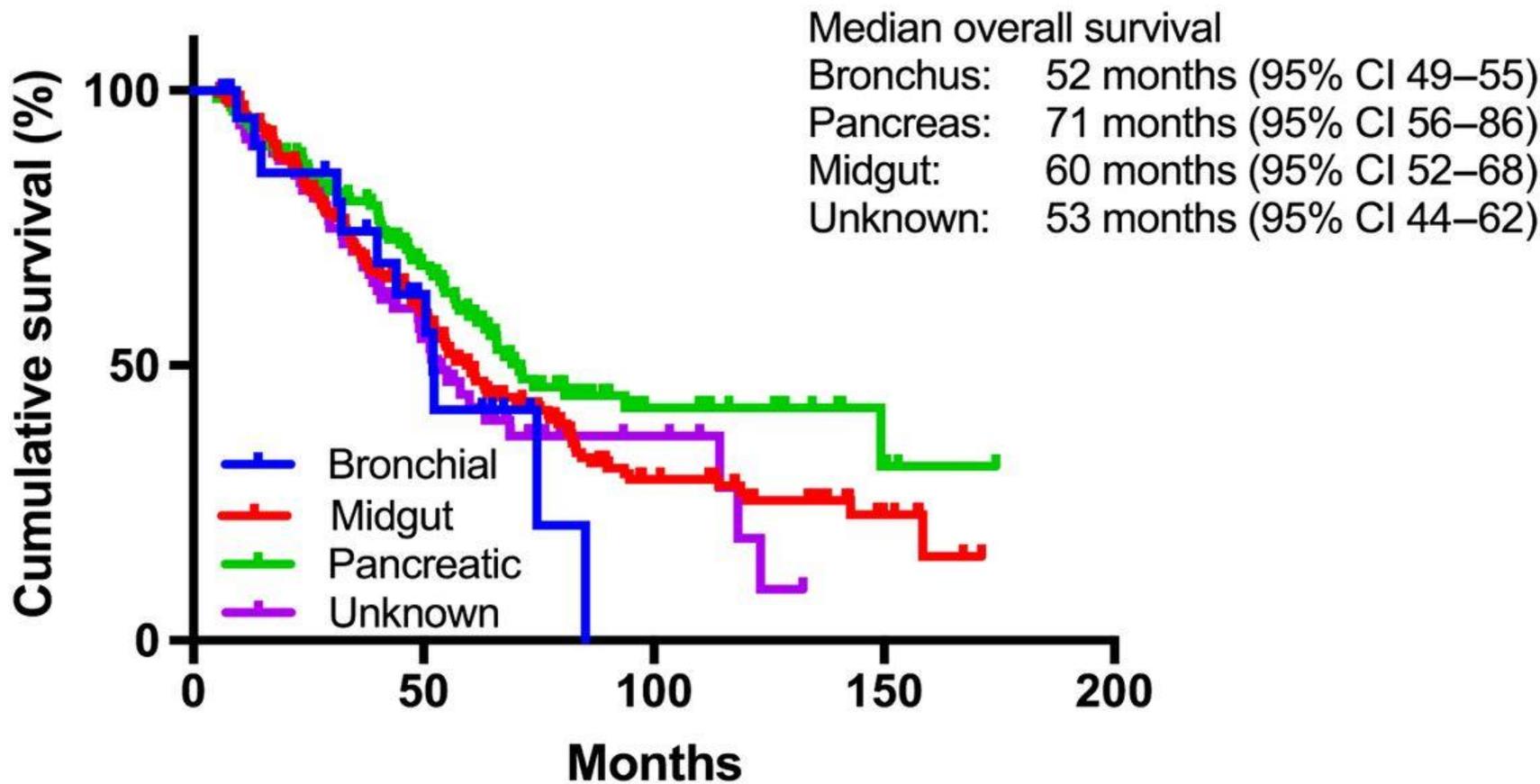
Strosberg et al, N Engl J Med 2017

Efficacité de la RIV dans les TNE du pancréas

Efficacy outcomes in a single-centre, expanded access study (ERASMUS) by primary tumor site at baseline

Primary tumor site at baseline	N	ORR, n (%)	Median PFS, months	Median OS, months
Bronchial	19	7 (37)	18.4	50.6
Pancreatic	133	81 (61)	30.3	66.4
Foregut ^a	12	7 (58)	43.9	Not reported
Midgut	183	61 (33)	28.5	54.9
Hindgut	13	6 (46)	29.4	Not reported

Intensity of uptake might be more important than primary site ++++



No at risk

Bronchus	23	10	0	0
Midgut	181	92	28	7
Pancreas	133	71	17	4
Unknown	82	31	7	0

European Medicines Agency

January 18th, 2018

Lutathera is indicated for the treatment of unresectable or metastatic, progressive, well differentiated (G1 and G2), somatostatin receptor positive **gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours** (GEP-NETs) in adults

A part, les traitements loco-régionaux des métastases hépatiques

- Plus tard que dans les TNE du grêle, car plus d'options médicales
- Embolisation, chimioembolisation, sphères radioactives (SIRT), voire RIV intra-artérielle
- Pas d'études prospectives, mais taux de réponses objectives voisin de 50% (+++), et excellente efficacité symptomatique (insulinomes, VIPomes, glucagonomes...)
- Pas d'embolisation « vraie » après DPC

Conclusion- ENETS Guidelines 2016

