

Nouveau thésaurus des Tumeurs Endocrines Pancréatiques

Objectifs pédagogiques

- Connaître les classifications OMS et TNM
- Connaître les options thérapeutiques et leurs indications
- Savoir à quoi sert le réseau RENATEN

Introduction

Le domaine des tumeurs endocrines a connu ces derniers mois des avancées importantes portant à la fois sur les classifications histologiques et sur les possibilités thérapeutiques. Ces nouvelles données ont conduit à une révision du thésaurus national de cancérologie digestive. Il faut d'emblée insister sur la structuration de la prise en charge des patients atteints de tumeurs endocrines avec mise en place de deux réseaux nationaux agréés par l'INCa : le réseau TENpath et le réseau RENATEN.

Le réseau TENpath est un réseau anatomo-pathologique dont l'objectif est la relecture systématique de tous les cas diagnostiqués. Les tumeurs endocrines sont ainsi le quatrième exemple national de relecture systématique de « tumeurs rares », rejoignant les sarcomes, lymphomes et mésothéliomes.

Le réseau RENATEN est un réseau de prise en charge clinique avec identification de RCP de recours sur l'ensemble du territoire national : tout

dossier doit être discuté devant un panel d'experts de la pathologie garantissant ainsi aux patients une prise en charge adaptée, l'accès éventuel aux techniques ou thérapies innovantes et à la recherche clinique.

Nous allons passer en revue les nouveautés de ce thésaurus 2011.

Anatomo-pathologie

On rappelle la relecture systématique de tous les cas dans le réseau TENpath.

Classifications OMS

La classification OMS 2000 modifiée en 2004 pour les TE du pancréas est désormais remplacée par la nouvelle classification OMS 2010 [1], totalement différente dans la terminologie et la finalité. La classification 2000 modifiée 2004 était une classification histo-pronostique et considérait 3 groupes de tumeurs endocrines pancréatiques. La classification OMS 2010 utilise les grades histologiques proposés par l'ENETS en 2006 et la différenciation histologique des tumeurs. Elle distingue 4 groupes de tumeurs (Tableau 1). Les carcinomes adéno-neuroendocrines correspondent aux tumeurs mixtes de la classification précédente. Le terme « carcinoïde » peut à nouveau être utilisé mais uniquement pour les tumeurs neuroendocrines G1. On notera que le terme « neuroendocrine » est réintroduit

Catherine Lombard-Bohas

alors qu'il avait été banni des classifications OMS 2000 et 2004 où l'on utilisait le terme « endocrine ». Dans cette nouvelle classification OMS 2010 : le terme « carcinome » est uniquement réservé aux tumeurs peu différenciées avec un index mitotique et un Ki67 supérieurs à 20 %. La présence de métastases ou non n'apparaît pas dans cette classification purement histologique, le TNM seul comme dans les autres modèles de tumeurs cancéreuses donne cette information.

Grades histologiques de l'ENETS

Cette classification comporte 3 grades qui reposent sur l'index mitotique et l'indice de prolifération défini par le Ki67 (Tableau 2).

Classifications TNM

Deux classifications TNM coexistent actuellement : la classification TNM initiale de l'ENETS publiée en 2006 [2] et la classification TNM de l'UICC [3] (Tableau 3).

Il faut donc pour tout patient pris en charge pour une tumeur endocrine digestive disposer d'un compte-rendu anatomopathologique indiquant la classification OMS 2010, le TNM ENETS et le TNM de l'UICC. La relecture par le réseau TENpath est désormais une obligation, il est proposé par le réseau de faire en outre figurer sur les CR l'ancienne classification OMS 2004 pour permettre aux cliniciens une adaptation progressive et éviter des erreurs de

■ Catherine Lombard-Bohas (✉), Service d'Oncologie Médicale, hôpital E.-Herriot
Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
Correspondances : Dr Catherine Lombard-Bohas, Service d'Oncologie Médicale, hôpital E.-Herriot
Hospices Civils de Lyon, Pavillon H, 5, place d'Arsonval 69437 Lyon Cedex 03, France
E-mail : catherine.lombard@chu-lyon.fr

Tableau 1. Classification OMS 2010

	Morphologie	Index mitotique	Ki-67
Tumeur neuroendocrine G1	Bien différenciée	< 2 mitoses	≤ 2 %
Tumeur neuroendocrine G2	Bien différenciée	2-20 mitoses	3-20 %
Carcinome neuroendocrine G3	Peu différenciée, à petites ou grandes cellules	> 20 mitoses	> 20 %
Carcinomes adéno-neuroendocrines			

Tableau 2. Grades ENETS

Grade	Index mitotique	Ki 67 (%)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

Tableau 3. Classifications TNM

T - Tumeur primitive :

T	Classification ENETS	Classification UICC
TX	Tumeur non évaluable	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur identifiable	Pas de tumeur identifiable
T1	T limitée au pancréas et T < 2 cm	T limitée au pancréas et T < 2 cm
T2	T limitée au pancréas et T de 2 à 4 cm	T limitée au pancréas et T > 2 cm
T3	T envahit le duodénum ou la voie biliaire ou T > 4 cm	T dépassant le pancréas mais sans envahir l'axe cœliaque ni l'artère mésentérique supérieure
T4	T envahit les vaisseaux (axe cœliaque, A mésentérique sup), estomac, rate, côlon ou surrénale	T envahissant l'axe cœliaque ou l'artère mésentérique supérieure

N - Ganglions lymphatiques régionaux : les deux classifications sont identiques :

NX	statut non évaluable
N0	absence de métastase ganglionnaire
N1	présence de métastases ganglionnaires

M - Métastases à distance : les deux classifications sont identiques :

MX	statut non évaluable
M0	absence de métastase à distance
M1	présence de métastases à distance

prise en charge thérapeutique. On peut souligner l'importance d'un compte-rendu descriptif détaillant la description anatomopathologique, la différenciation et notant précisément les valeurs du Ki67 et de l'index mitotique.

Prise en charge thérapeutique des formes bien différenciées

Contrôle du syndrome sécrétoire

Cette étape doit toujours être prioritaire. Les recommandations n'ont pas

changé et sont disponibles dans le thésaurus (www.tncd.org).

Contrôle anti-tumoral

Les recommandations concernant la prise en charge chirurgicale des tumeurs localisées non métastatiques résécables n'ont pas changé et sont disponibles dans le thésaurus. On rappelle que, dans tous les cas, aucun traitement adjuvant ne peut être recommandé même en cas de tumeurs très volumineuses, d'envahissements ganglionnaires ou vasculaires.

Devant une tumeur primitive et des métastases résécables R0 dont le Ki67 est inférieur à 10 %, de « croissance lente » et en l'absence de métastases extra-hépatiques une chirurgie bifocale (primitif et métastases) doit être discutée. L'indication doit être validée en RCP RENATEN avec un chirurgien expert en tumeur endocrine et chirurgie pancréatique. En fonction de la lourdeur des gestes, « un temps d'évaluation de la croissance tumorale » est souvent proposé. En cas de lésions potentiellement résécables mais dont les métastases sont rapidement évolutives, ou l'envahissement hépatique > 30-50 %, ou en présence de métastases extra-hépatiques un traitement antitumoral initial est recommandé.

En cas de tumeur primitive résécable mais de métastases hépatiques non accessibles à une chirurgie R0 : la chirurgie du primitif ne doit être proposée que lorsque celui-ci est menaçant en termes de pronostic vital sur des complications locales telles que l'hypertension portale, ou en cas de possibilité ultérieure de transplantation. Cette chirurgie n'est généralement proposée qu'après une période de surveillance ou de traitement systémique pour vérifier l'absence de progression rapide des métastases hépatiques.

Devant des lésions non résécables (primitives et/ou métastatiques hépatiques), deux présentations cliniques sont clairement exposées dans le thésaurus :

- Métastases non progressives, non symptomatiques, envahissement hépatique peu important (< 30-50 %), pas de métastases osseuses : la recommandation est alors une simple surveillance, ces tumeurs pouvant spontanément être stables sur de longues périodes. En pratique dans ce groupe de patients une imagerie précoce à 3 mois est justifiée pour éliminer des tumeurs avec un potentiel évolutif rapide qui justifient alors un traitement spécifique.
- Métastases progressives et/ou symptomatiques et/ou envahissement hépatique important (30-50 %)

et/ou métastases osseuses, l'induction d'un traitement antitumoral est alors recommandée.

La première ligne de traitement reste la chimiothérapie. Le protocole de référence est l'association adriamycine-streptozocine. Cette recommandation repose sur une phase III à 3 bras portant sur 105 patients publiée en 1992 [4] randomisant streptozocine-adriamycine *vs* streptozocine-5FU *vs* chlorozotocine. L'association adriamycine-streptozocine était significativement supérieure avec 69 % de réponses objectives *vs* respectivement 45 et 30 % dans les 2 autres bras, un temps à la progression de 20 *versus* 6,9 mois pour les 2 autres bras et une survie globale médiane de 2,2 *vs* 1,4 ans. L'évaluation actuelle des taux de réponse selon les critères OMS ou RECIST montre des taux de réponse objective plus proches de 35 % [5] avec une durée de réponse de plus de 20 mois. La toxicité de cette association (cardiaque et rénale notamment) a conduit les auteurs du thésaurus à citer en alternative soit des associations de LV5FU2-décitène, soit du FOLFOX soit du temozolomide [6] (avis d'experts). Dans une étude récente, l'association temozolomide-capécitabine a permis d'obtenir 70 % de réponse objective chez 30 patients porteurs de tumeurs endocrines du pancréas en première ligne avec une survie sans progression de 18 mois [7]. Ces résultats demandent cependant à être confirmés en multicentrique et cette association ne peut être recommandée en routine actuellement.

En seconde ligne de traitement apparaissent dans le nouveau thésaurus les thérapies ciblées : nous disposons de deux essais de phase III randomisés et publiés : l'un avec le sunitinib [8], l'autre avec l'évérolimus [9]. Les deux essais incluaient des patients porteurs de carcinomes endocrines différenciés du pancréas, tous documentés progressifs dans les 12 mois précédant l'inclusion, pouvant avoir été prétraités. L'objectif principal était la survie sans progression. Le premier essai

randomisait sunitinib 37,5 mg par jour *per os* en continu *versus* placebo, les évaluations se faisaient tous les 2 mois, 340 patients étaient programmés. L'essai a été arrêté à l'analyse intermédiaire à 171 patients en raison d'une différence significative en faveur du sunitinib : les médianes de survie sans progression étaient de 11,4 *versus* 5,5 mois en faveur du bras sunitinib. La probabilité de survie sans progression à 6 mois était 71,3 % dans le bras sunitinib *versus* 43,2 % avec le placebo. Les taux de réponses objectives étaient de 9,3 % *versus* 0 %. La survie globale était statistiquement meilleure au moment de la publication mais cette différence ne s'est pas confirmée dans le suivi.

Le deuxième essai randomisait évérolimus 10 mg par jour *per os* en continu *versus* placebo. Les évaluations se faisaient tous les 3 mois avec une relecture centralisée, un cross-over était prévu en cas de progression. Quatre cent dix patients ont été randomisés. La médiane de survie sans progression dans le bras évérolimus était de 11,4 *versus* 5,4 mois dans le bras placebo en relecture centralisée (11 *vs* 4,6 mois en lecture locale). La probabilité de survie sans progression à 18 mois était de 34 % dans le bras évérolimus *versus* 9 % avec le placebo. Les taux de réponse objective étaient de 5 % *versus* 2 % en faveur de la thérapie ciblée. Parmi les 203 patients du bras placebo, 148 (73 %) ont reçu de l'évérolimus en cross-over. La survie globale était non significativement différente entre les 2 bras.

Ces deux molécules viennent d'avoir une AMM européenne dans les tumeurs endocrines pancréatiques différenciées progressives.

En seconde ligne est aussi proposée dans le thésaurus la chimioembolisation en centre spécialisé.

En terme d'options, sont cités :

- Les analogues de la somatostatine : l'effet antitumoral des analogues a été publié sous forme le plus souvent de cas cliniques ou de courtes

séries [10] ; la seule phase III publiée [11] porte sur des tumeurs du midgut donc essentiellement des tumeurs du grêle et montrait un bénéfice significatif sur la survie sans progression entre l'octréotide à 30 mg et le placebo (14,3 *vs* 6 mois). Les séries de la littérature semblent plutôt montrer une activité des analogues en cas de tumeurs lentement progressives (importance de définir la pente évolutive). La documentation de l'efficacité antitumorale des analogues de la somatostatine dans les tumeurs endocrines du pancréas devrait être apportée par l'étude de phase III CLARINET (résultats en attente) randomisant placebo *versus* lanréotide à 120 mg.

- L'interféron dont l'efficacité est certainement moindre que dans les tumeurs du grêle est cité dans le thésaurus, la place des formes pégylées est en cours d'analyse.
- Le FOLFIRI peut être une alternative : une phase II de la FPCD a montré en première ligne chez des patients progressifs peu de réponse objective (1 patient sur 20) mais de nombreuses stabilisations (75 %).
- D'autres chimiothérapies : GEMOX [12], XELOX, 5FU streptozocine, 5FU relèvent de l'avis d'experts.
- La radiothérapie métabolique en cas de fixation grade 3 ou 4 à l'Octreoscan® est une option prometteuse. Nous ne disposons pour l'instant en France que de l'Indium dans le cadre d'ATU : ce radioélément a essentiellement un rôle de stabilisation tumorale ou de contrôle de sécrétions réfractaires (insulinomes) avec un bénéfice clinique dans plus de 60 % des cas mais ce traitement donne très peu de réponse objective (8 %). L'Octreother (90Y-DOTA-Tyr3-octreotide) et le Lutétium (177Lu-DOTA,Tyr3 octreotate) [13], tous deux non disponibles en France ont une activité antitumorale plus importante avec obtention d'un bénéfice clinique chez respectivement

70 et 85 % des patients, une réponse objective chez 20 et 42 % des patients avec des durées de réponse supérieures à 36 mois pour le lutétium. Les toxicités tardives sont rénales et médullaires. Cette thérapie en raison des difficultés d'accessibilité sur le territoire français est largement sous-employée en France. Des essais de phase III visant à confirmer ces résultats très prometteurs sont en cours de discussion.

- La transplantation hépatique enfin relève de cas hyper sélectionnés sur des lésions lentement évolutives, à Ki67 faible, (< 5-10 % ?), non résécables, sans métastases extra hépatiques ni hépatomégalie, avec un primitif réséqué ou résécable.

Prise en charge thérapeutique des formes peu différenciées

Le TNCD n'ayant pas été modifié, le traitement des TED peu différenciées ne sera pas discuté en détail. On rappelle simplement que ces tumeurs sont exceptionnellement diagnostiquées à un stade localisé car rapidement évolutives, que dans ce cas une exérèse chirurgicale peut être proposée si la résection complète est possible et non « à risque » et qu'une chimiothérapie première par cisplatine-étoposide doit être débutée en urgence dans les formes avancées.

Le réseau RENATEN

Le réseau RENATEN (Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires) a été labellisé par l'Institut National du Cancer en 2009. Ce réseau a été créé sous l'égide du GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). Les différentes pathologies prises en charge par le réseau sont : les tumeurs endocrines digestives, les cancers médullaires de la thyroïde, les paragangliomes malins, les tumeurs endocrines

bronchiques de type carcinoïdes typiques, atypiques, et carcinomes endocrines à grandes cellules, les carcinomes endocrines thymiques, les tumeurs endocrines de toute origine (vessie, rein, médiastin, cutanées,...).

RENATEN est réparti sur le territoire national en 17 centres comprenant un centre de référence coordinateur (Marseille) et 16 centres de compétence (Figure 1). Les objectifs et missions de ce réseau ont été définis dans l'appel d'offre INCa et comprennent :

- la structuration de la filière de soins : identification et lisibilité des équipes spécialisées dans la pathologie, identifier les parcours de soins sur le territoire national pour permettre une égalité d'accès aux soins sur l'ensemble du territoire ;
- la mise en place de RCP de recours régionales ou interrégionales répar-

ties sur les 17 centres afin que tous les patients porteurs de tumeurs endocrines puissent bénéficier d'un avis d'experts, de l'accès aux thérapies innovantes et aux éventuels protocoles de recherche clinique activés. Ces RCP sont ouvertes à tous les médecins prenant en charge des patients atteints de TE. Une RCP nationale, pour les dossiers n'ayant pu obtenir d'avis ou de consensus dans les RCP régionales est organisée par téléconférence une fois par mois ;

- le développement de la recherche clinique : une base de données nationale recensant tous les cas de tumeurs endocrines et comprenant plus de 4 800 dossiers est activée au sein du GTE et permet de conduire des études rétrospectives afin d'améliorer nos connaissances dans



Figure 1. Réseau RENATEN

ces pathologies rares. Les cliniciens prenant en charge des tumeurs endocrines sont vivement incités à entrer leur cas dans ce fichier soit directement, soit au travers des réunions RENATEN. Une mise à jour régulière de tous les essais activés sur le territoire est faite par RENATEN, permettant aux différents membres du réseau de pouvoir proposer en RCP l'inclusion de patients dans les essais nationaux ou internationaux. Enfin, le recensement des échantillons tumoraux (sérothèques, DNAtèques, tumeurothèques) permet de promouvoir des travaux fondamentaux mais aussi la recherche de potentiels facteurs prédictifs ou pronostiques de ces tumeurs ;

- la définition des bonnes pratiques : les membres du GTE participent activement à la rédaction des différents référentiels : notamment le thésaurus national de la SNFGE sur le chapitre tumeurs endocrines digestives. Sur le site du GTE sont également accessibles des recommandations en matière de NEM1... Les membres du réseau RENATEN ont pour mission de faire connaître ces référentiels, de les appliquer ; permettant ainsi une prise en charge homogène et de qualité sur le territoire national ;
- l'information et la formation des professionnels de santé et des patients : chaque centre RENATEN a pour mission d'organiser au moins une réunion annuelle régionale sur les tumeurs endocrines avec mises au point actualisées et présentation des essais cliniques en cours, de recenser en incrémentant le fichier national les cas, de mettre en place des outils pertinents d'information pour les patients et le public.

Le réseau TENpath

TENpath est un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des tumeurs neuroendocrines de l'adulte, familiales et

sporadiques. Il est le parallèle clinique de RENATEN, s'intéresse au même spectre tumoral et a été labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) le 1^{er} mars 2010, le réseau TENpath associe 25 centres répartis sur l'ensemble du territoire.

Les missions de ce réseau consistent en :

- assurer la double lecture de tous les nouveaux cas de tumeurs endocrines concernés par les réseaux ; tout anatomopathologiste, spontanément ou à la demande d'un clinicien, peut soumettre au centre TENpath de son choix un cas de tumeur entrant dans le périmètre du réseau, il recevra un avis diagnostique et sera informé régulièrement des activités du réseau, aucune facturation ne sera demandée ; des frais de désarchivage sont prévus ;
- mettre en place des groupes de travail pour harmoniser les pratiques professionnelles et approfondir les critères de diagnostic et de classification des tumeurs neuroendocrines ;
- structurer une base de données et une tumeurothèque virtuelle ;
- développer des actions de formation et d'information.

Références

1. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edition ed. Lyon: IARC; 2010.
2. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
3. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manuel. 7 ed. Chicago, IL: Springer; 2010.
4. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil

or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.

5. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma; a judicious option? *Eur J Cancer* 2004;40:515-20.
6. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.
7. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-75.
8. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
9. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-23.
10. Strosberg J, Kvols L. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2963-70.
11. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009.
12. Cassier PA, Walter T, Eymard B, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer* 2009;115:3392-9.
13. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90:220-6.

Les 5 points forts

- ❶ Avant toute prise en charge d'une tumeur endocrine, il faut disposer d'un compte-rendu anatomopathologique indiquant la classification OMS 2010, le grade histologique de l'ENETS, les stades TNM de l'ENETS et de l'UICC de la lésion et si possible la classification OMS 2004. Une relecture systématique est nécessaire par le réseau TENpath.
- ❷ Un contexte génétique de type NEM1 doit systématiquement être recherché devant toute tumeur endocrine du pancréas par un interrogatoire dirigé, un dosage de la calcémie basale ionisée et de la PTH.
- ❸ Il n'y a pas de traitement adjuvant après résection complète R0 d'une tumeur endocrine différenciée localisée non métastatique.
- ❹ La stratégie de prise en charge d'une tumeur endocrine métastatique ne peut être que multidisciplinaire et discutée au sein des RCP de recours régionales ou nationales RENATEN.
- ❺ Un carcinome neuro-endocrine peu différencié de grade 3 est une urgence thérapeutique.

Question à choix unique

Question 1

Devant une tumeur pancréatique endocrine de 2 cm bien différenciée résécable R0, la conduite à tenir optimale est :

- A. Surveillance sur quelques mois et chirurgie
- B. Chimiothérapie première et chirurgie
- C. Chirurgie d'emblée et pas de traitement adjuvant
- D. Chirurgie d'emblée et chimiothérapie adjuvante
- E. Chirurgie d'emblée et thérapie ciblée adjuvante

Question 2

Lors de la prise en charge d'une tumeur endocrine bien différenciée pancréatique avec métastases hépatiques, quelles sont les réponses vraies ?

- A. Vous devez disposer d'une relecture anatomopathologique dans le cadre du réseau TENpath
- B. Le dossier doit être discuté en RCP de recours RENATEN
- C. Une surveillance simple peut être proposée dans certains cas
- D. Vous devez systématiquement chercher un contexte génétique
- E. Une transplantation hépatique peut être proposée

Question 3

Parmi ces armes thérapeutiques une seule n'est pas validée dans la prise en charge des tumeurs endocrines pancréatiques métastatiques :

- A. Chimiothérapie de type adriamycine-streptozocine
- B. (Chimio)embolisation hépatique
- C. Thérapie ciblée de type sunitinib
- D. Thérapie ciblée de type évérolimus
- E. Thérapie ciblée de type bévacizumab