



TUMEURS CARCINOÏDES BRONCHIQUES



Catherine LOMBARD-BOHAS
Service d'Oncologie Digestive
Hop E Herriot – Hospices Civils de Lyon

1 - Quelques rappels

1- Histologiques WHO 2015

carcinoïde typique

morphologie endocrine différenciée
moins de 2 **mitoses** par 2 mm²
absence de **nécrose**
taille > 5 mm

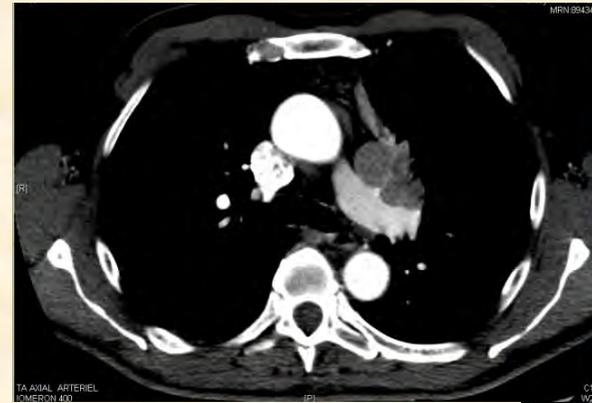
carcinoïde atypique

morphologie endocrine différenciée
2 à 10 **mitoses** par 2 mm² (10 HPF)
et/ou **nécrose** (souvent punctiforme).

***Ki67** : pas de validation prospective, CT : <5%, CA : <20%*

2 – Cliniques :

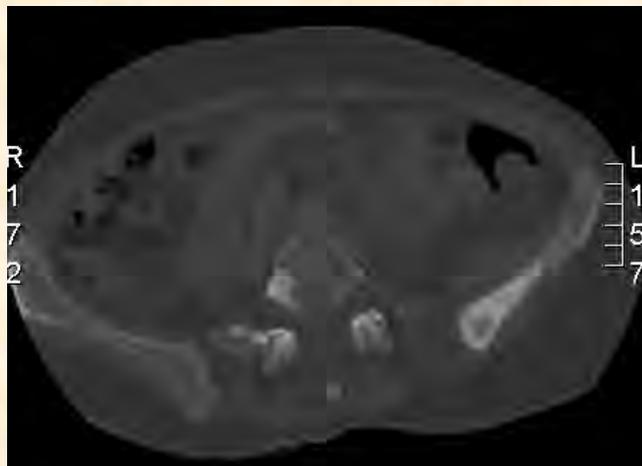
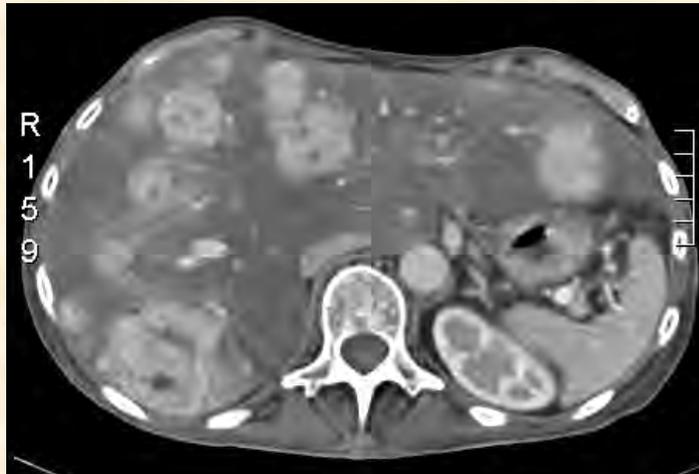
conservation de l'état général malgré la masse tumorale +++



Homme de 61 ans
PS = 0

3 – Radiologiques :

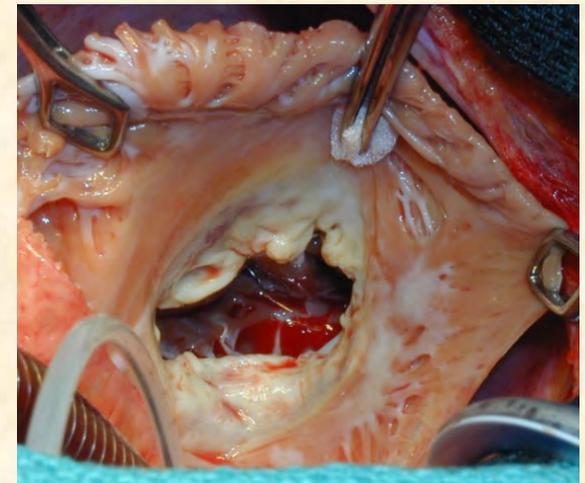
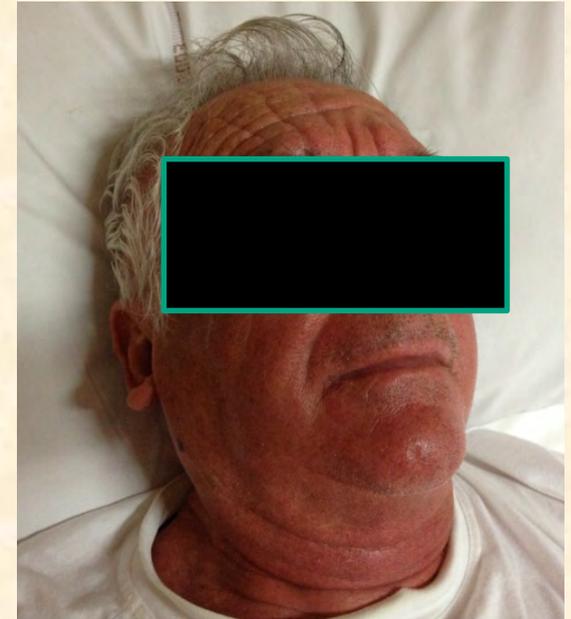
tumeurs hypervasculaires au temps artériel
acquisition précoce +++
métastases ostéocondensantes



4 – sécrétoires

existence possible de syndromes sécrétoires : syndrome carcinoïde

- *diarrhées* (matinales)
- *flushs*
 - provoqués
 - visage, pas de sueur
 - qq secondes
 - larmoiement ++, hypersialorrhée
- *Bronchospasme* (rare ++)
- *Cardiopathie carcinoïde*
 - 2de cause de décès
 - > 50% des patients avec sd carcinoïde vont développer une cardiopathie carcinoïde



5 – Génétique :

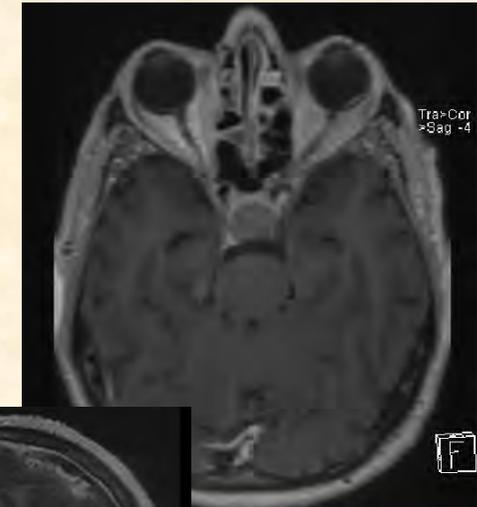
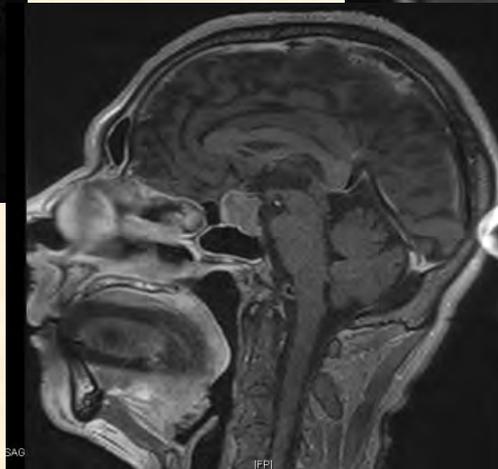
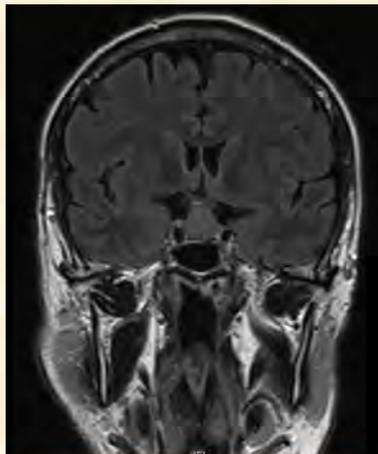
contexte génétique possible : NEM 1

Bilan minimum :

interrogatoire personnel

interrogatoire familial

calcémie corrigée, PTH, vitamine D



2 - Prise en charge thérapeutique



A - Le syndrome sécrétoire

LES ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE

Octréotide – Lanréotide

Formes retard d'emblée

Prémédication +++ tout geste invasif

Syndromes carcinoïdes réfractaires

Phase III TELESTAR (ESMO 2015)

Patients atteints de syndrome carcinoïde réfractaire défini comme au moins 4 selles par 24 heures

Diminution significative du nombre de selles

Télotristat Etiprate : **inhibiteur TH**

Placebo vs 250 mg vs 500 mg
per os 3 X /j

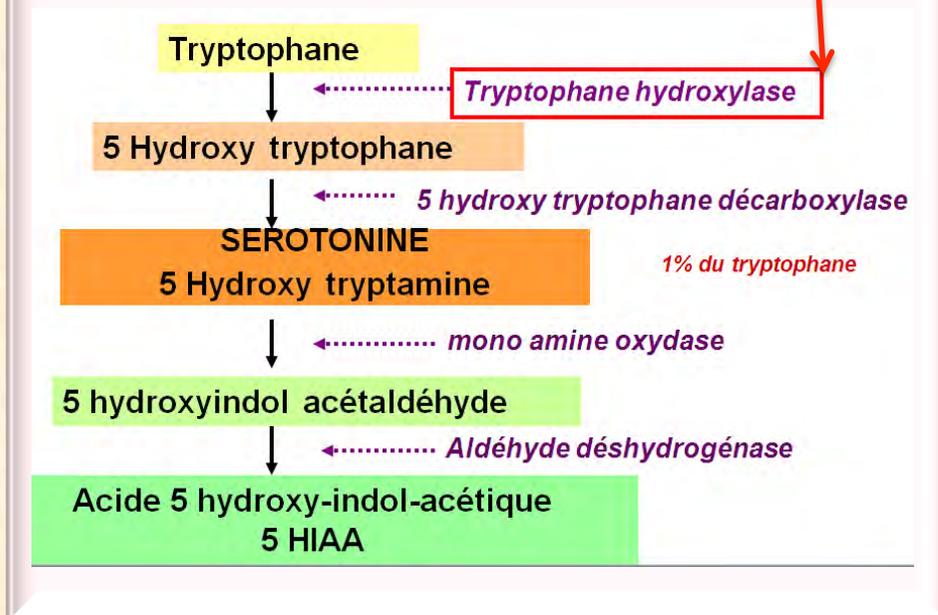
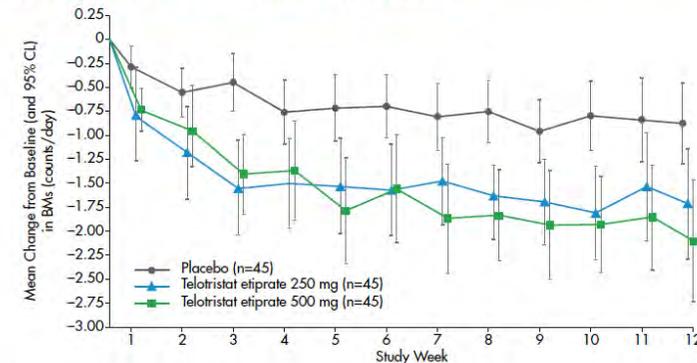


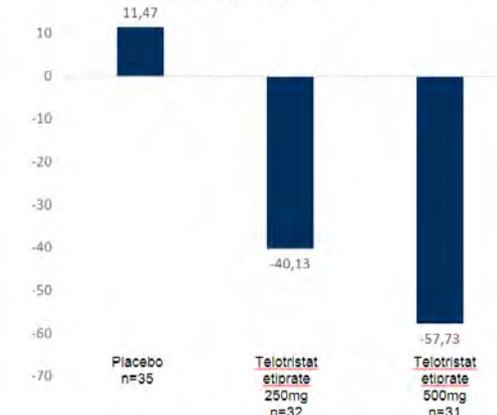
FIGURE 2: Reduction in Daily Bowel Movement Frequency Averaged Over Double-blind Treatment Phase (Primary Endpoint)



BM, bowel movement; CL, confidence limit

- At week 12, both TE groups demonstrated significant reduction in mean daily bowel movement frequency from baseline (**Figure 3**)
- Decrease was 17% in the placebo group, 29% in the TE 250 mg group, and 35% in the TE 500 mg group

Réduction moyenne des 5-HIAA urinaire (mg/24h)
à la semaine 12



*Diminution
significative des
5HIAA urinaires*

B -TRAITEMENT ANTI-TUMORAL

1 - LA CHIRURGIE

OBJECTIF :

résection R0

**PAS de traitement adjuvant ou néo-adjuvant
même métastatiques (radiofréquence associée)**

Après contrôle du syndrome sécrétoire

PARTICULARITES :

Chirurgie de réduction tumorale +++

Chirurgie de remplacement valvulaire

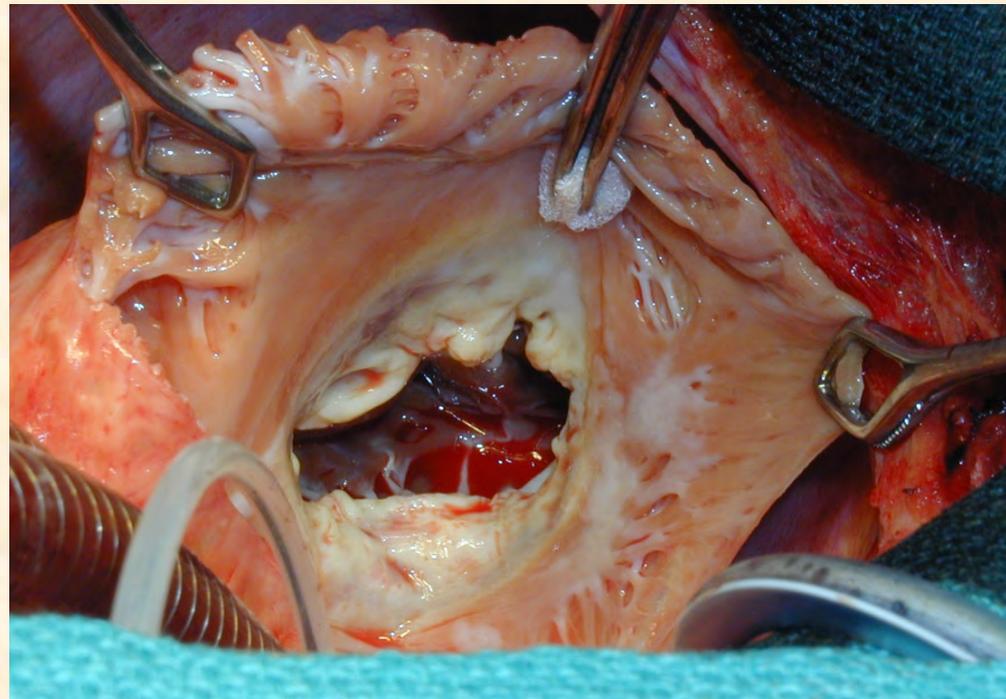
Atteinte tricuspидienne +/- pulmonaire +++

Fibrose valve

Sérotonine ?

5HIAA urinaires

Echo cardiaque
systématique
annuelle si
sécrétant



2 – Traitements loco-régionaux (CHIMIO)EMBOLISATIONS

35% RO - Durée > 12 mois

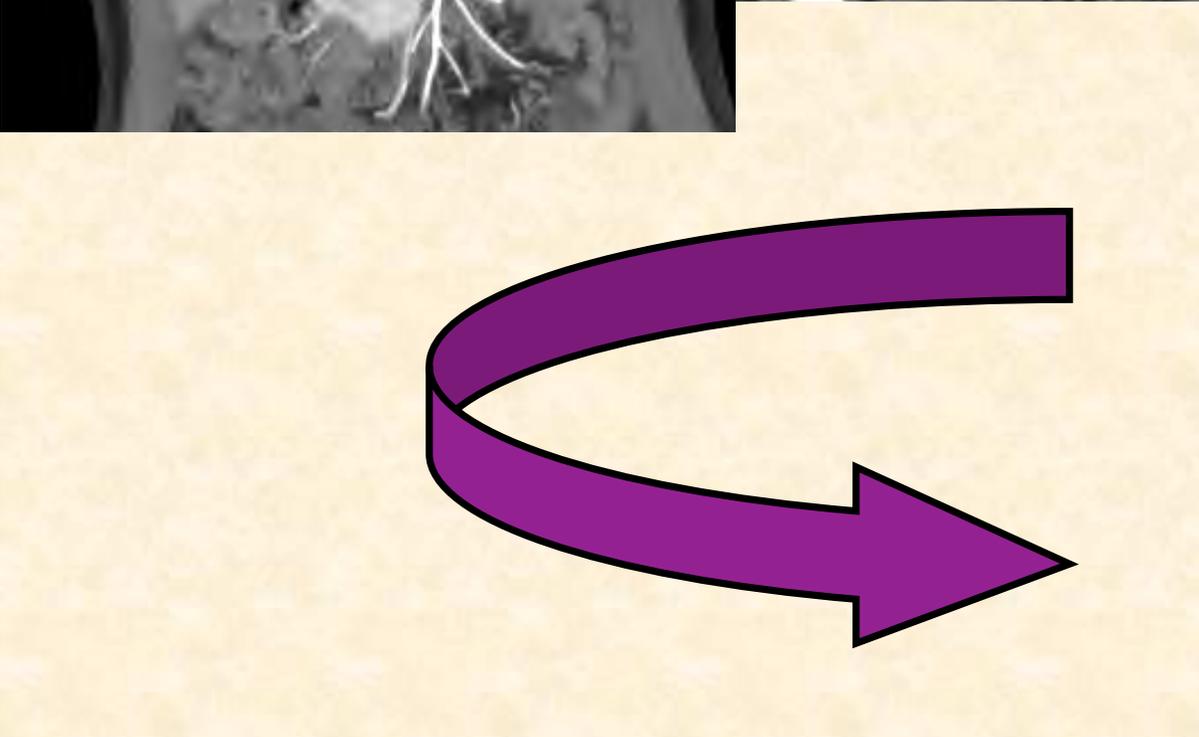
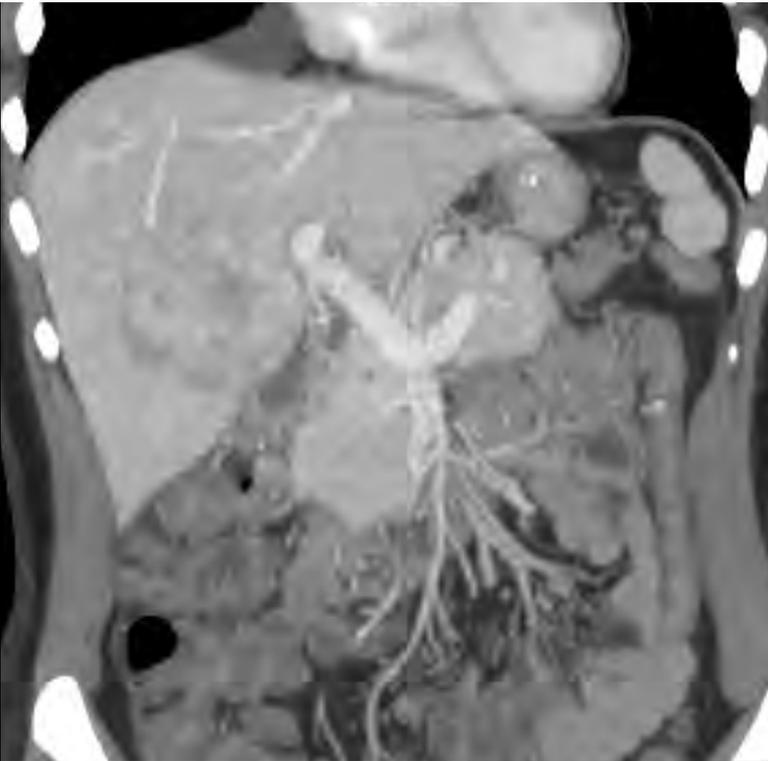
Technique



Emulsion Agents
cytotoxiques +
lipiodol
puis embolisation
Gélatine /coils

OU

microsphères
chargées ou non



3 – Place des analogues de la SOMATOSTATINE

Etude PROMID

AMM

Etude CLARINET

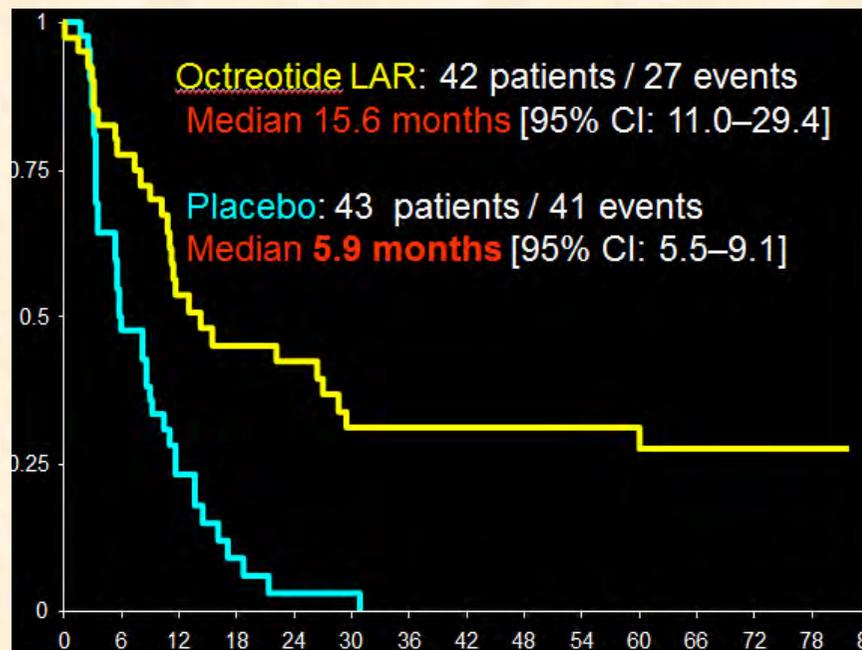
85 patients – grêle - PFS

Octréotide 30 mg/28j

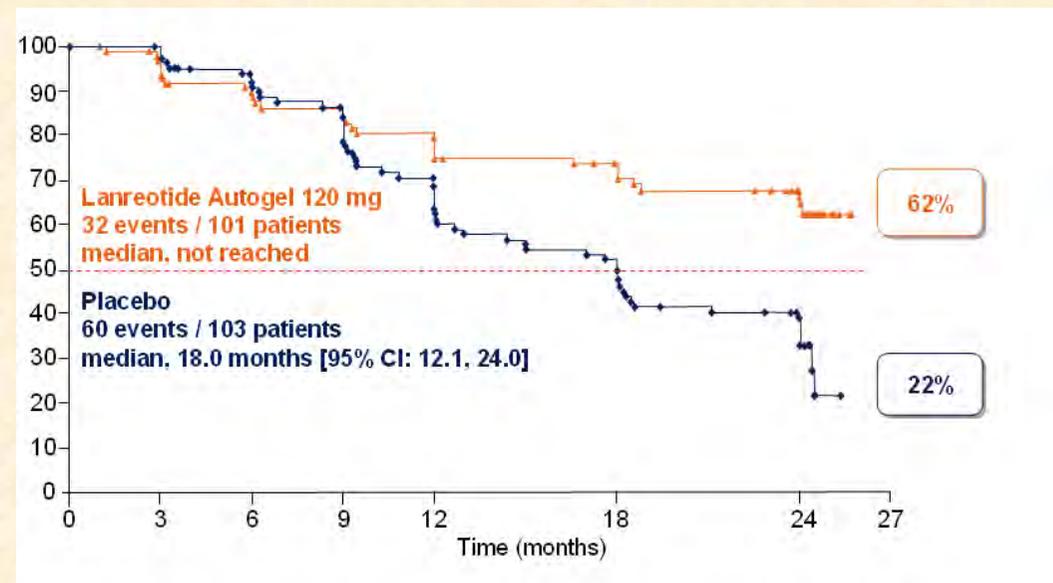
204 patients - non fonctionnels – PFS

95% de stables

Lanréotide 120 mg/28j



A Rinke, JCO 2009 -27(28) 4656-63)



Caplin M, N Engl J Med. 2014 17;371(3):224-33.

3 – Place des analogues de la SOMATOSTATINE

Quid dans les T carcinoïdes bronchiques ?

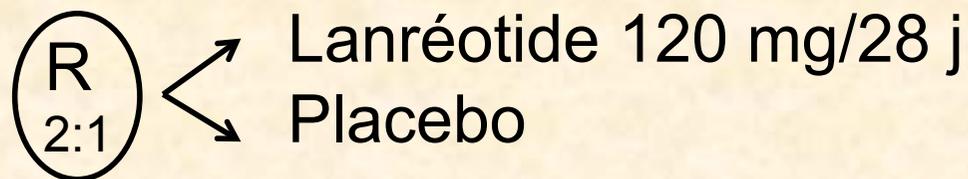
Prescription RCP RENATEN

Pente évolutive lente – masse tumorale / sites métastatiques ?

Ki 67 < 10 % ???

Essai à venir +++++ SPINET

T carcinoïdes bronchiques métastatiques/localement avancées
216 patients



Stratification : CA / CT, première ligne ou une ligne antérieure

4 - LA CHIMIOOTHERAPIE

Pas de Cisplatine Etoposide !!!

TUMEURS CARCINOIDES

FU – Zanosar : 10% RO - 3 à 6 mois **(A OUBLIER!)**

NOUVELLES ASSOCIATIONS

Oxaliplatine

XELOX, FOLFOX, GEMOX, (Bajetta-Canc Chem Pharm-2007, Cassier Cancer-2009)

Témodal

Monothérapie (Ekeblad-Clin Can Res-2007, Kulke-JCO-2006)

Témodal-Xéloda, JR Strosberg - Cancer 2010

Importance de la méthylation de MGMT sur la réponse aux alkylants, (AS Dussol - Cancer 2015;121:3428-34).

T Bronchique : Etude rétrospective GHEH-IGR

45 patients – 19% TC, 57% AC, 24% NA

79 % progressifs avant traitement

GEMOX (24) OU FOLFOX (21)

20% 1^{ère} ligne, 33% 2de ligne, 47% > 2 lignes

Nombre de cycles médian : 8

RO : 20% – MS : 64%

Survie sans progression : 15 mois

Survie globale : 34 mois

5 - LA RADIOTHERAPIE METABOLIQUE

Octreother (⁹⁰Y-DOTA-Tyr³-octreotide)

Bénéfice clinique : 70% -RO : 20 % - stabilisation : 60 %

¹⁷⁷Lu-DOTA,Tyr³ octréotate

Bénéfice clinique : 85%

RO : 42% pancréas, 23 % grêle - TTP > 36 mois

Etude phase II carcinoïdes bronchiques

34 patients – 15 TC, 19 AC

4 ou 5 cycles de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – Suivi 29 mois

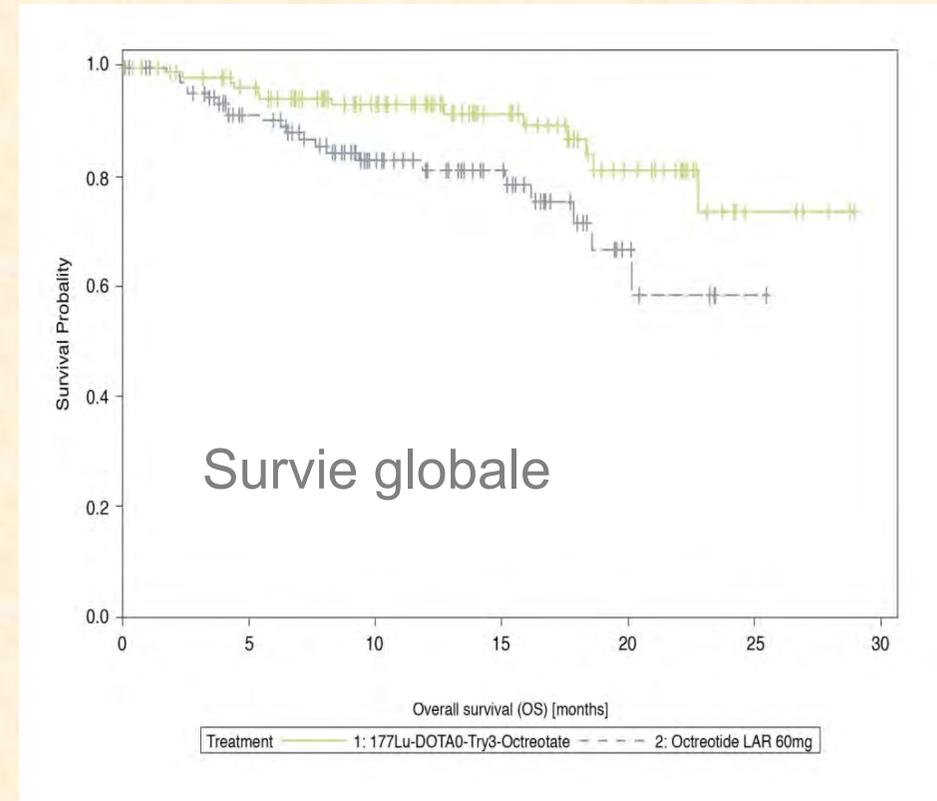
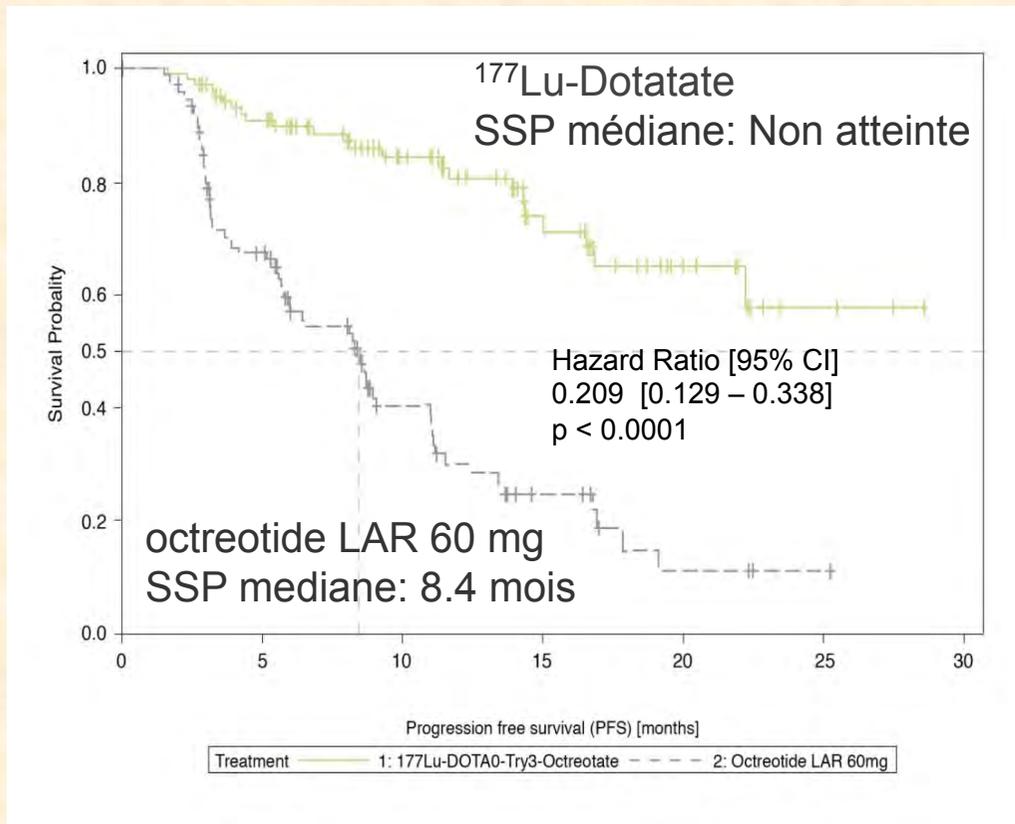
Progression RECIST documentée dans les 12 mois

1 (3%) RC, 4 (12%) RP, 16 (47%) MS 62% CT

mPFS : 18,5 mois – mOS : 48,6 mois

Phase III NETTER 1

**4 injections Lutathéra vs Octréotide 60 mg
230 pts - T grêle – Progression sous octréotide 30 mg**

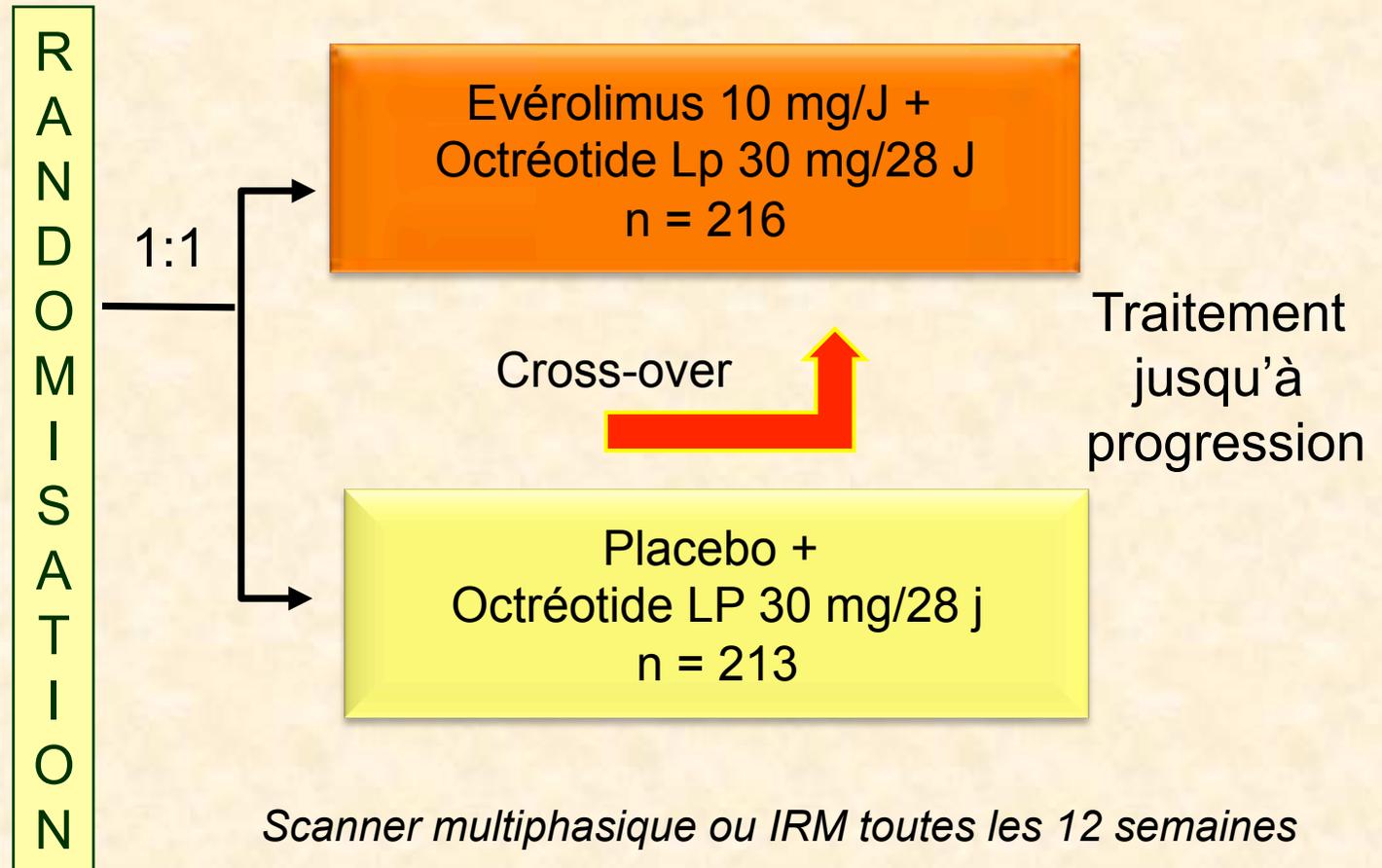


2016 : ATU cohorte/nominative pour le Lu

6 - THÉRAPIES CIBLÉES – T Carcinoïdes

RADIANT 2 : phase III octréotide-placebo vs Octréotide-Everolimus

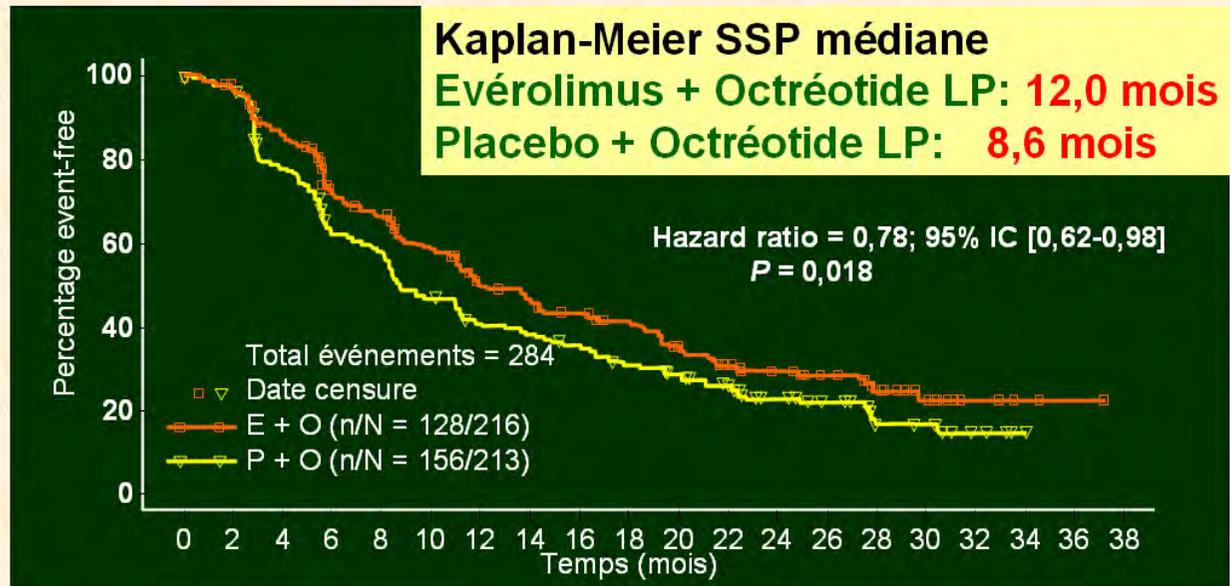
Patients avec TE avancées, progressives, antécédents de symptômes attribués à un **syndrome carcinoïde**,
N = 429



inclusions janv 2007 - mars 2008

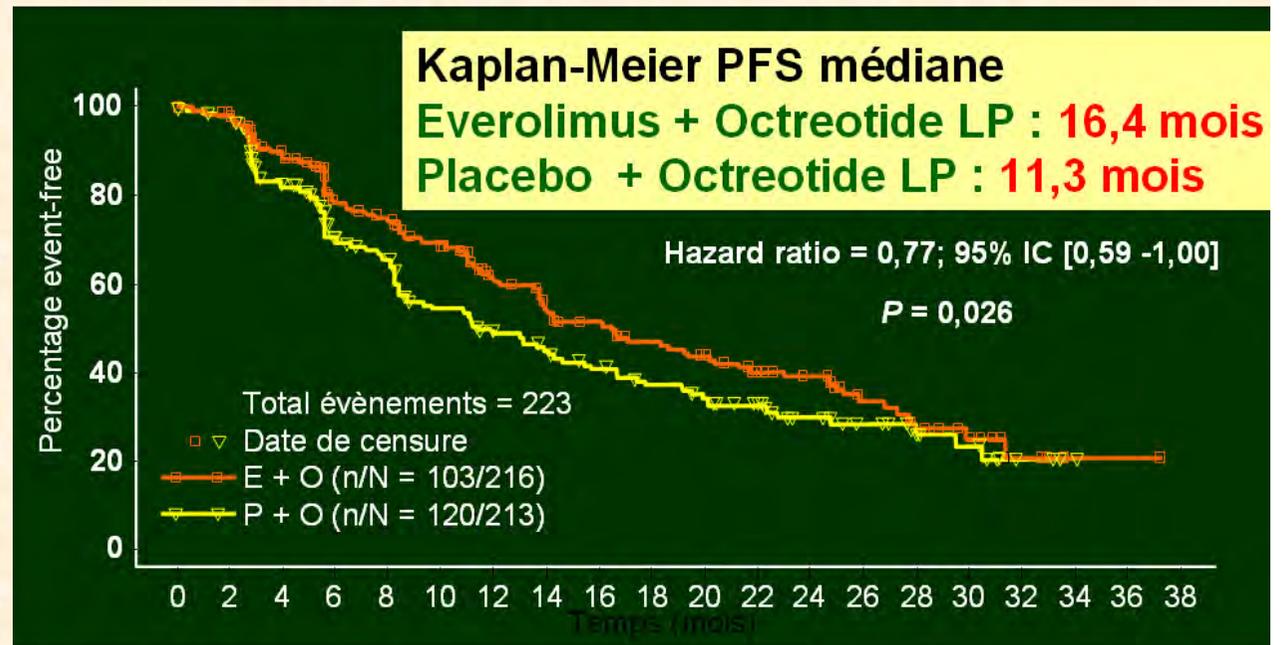
Pavel M et al. Lancet Dec 2011

SSP Lecture locale



SSP Lecture centralisée*

Pas de différence
significative en
Survie Globale



RADIANT 2 : Carcinoïdes bronchiques

44 patients avec tumeur bronchique

- 33 patients dans le bras Everolimus + octreotide LAR
- 11 patients dans le bras placebo + octreotide LAR

Figure 3. Best percentage change from baseline in tumor response per central review.

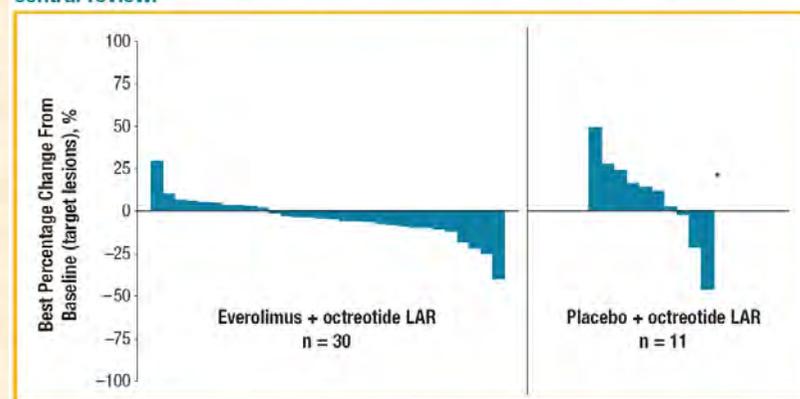
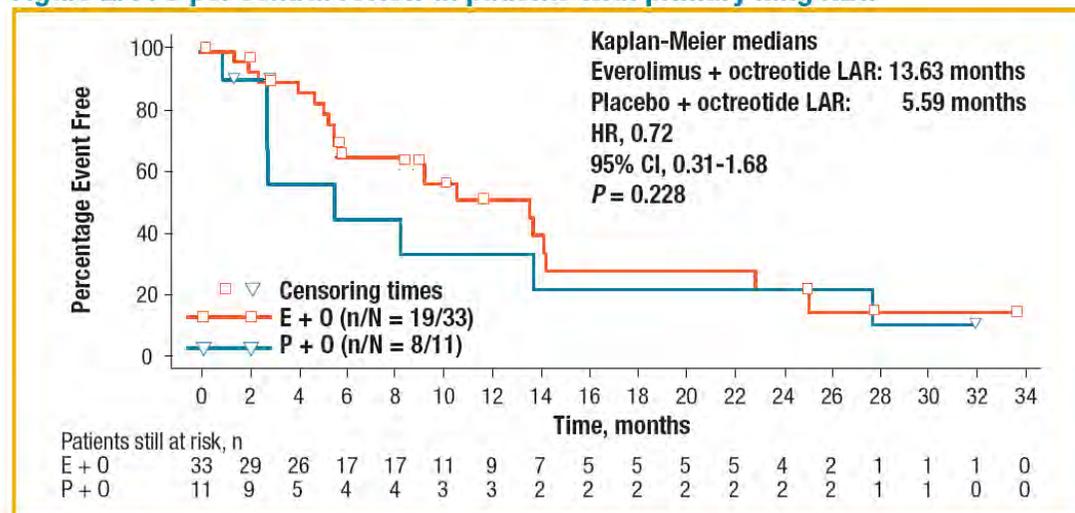


Figure 2. PFS per central review in patients with primary lung NET.



E + O, everolimus + octreotide LAR; P + O, placebo + octreotide LAR.

**Médiane de survie sans progression :
13.63 mois vs 5.59 mois**

RADIANT-4

TNE bien différenciée (G1/G2), avancée, progressive, non fonctionnelle pulmonaire ou gastrointestinale (N = 302)

- Pas de Sd carcinoïde
- Histologiquement confirmés
- Progression documentée dans les 6 mois

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

2:1

Everolimus 10 mg/j
N = 205

Placebo
N = 97

Traitement
jusqu'à
progression

Objectifs:

- **Principal** : SSP (centralisée)
- **Objectifs secondaires** : SG, RO, durée de la réponse, tolérance, qualité de vie, biologie, Pk

Stratification :

- Traitement antérieur par analogues SMS
- Site primitif (strate A vs B)
- WHO PS (0 vs. 1)

Strate A (meilleur pronostic) - appendice, caecum, jéjunum, iléon, duodénum, primitif inconnu

Strate B (pronostic péjoratif) - poumon, estomac, rectum, colon sauf caecum.

Crossover interdit à progression dans le bras placebo avant l'analyse principale

Caractéristiques de la population (1/2)

Caractéristiques	Everolimus N = 205	Placebo N = 97
Age , median (extrêmes)	65 (22 – 86)	60 (24 – 83)
WHO performance status		
0 / 1	73% / 27%	75% / 25%
Localisation du primitif		
Poumon	31%	28%
Iléon	23%	25%
Rectum	12%	16%
Jéjunum	8%	6%
Estomac	3%	4%
Duodenum	4%	2%
Colon	2%	3%
Primitif inconnu	11%	13%

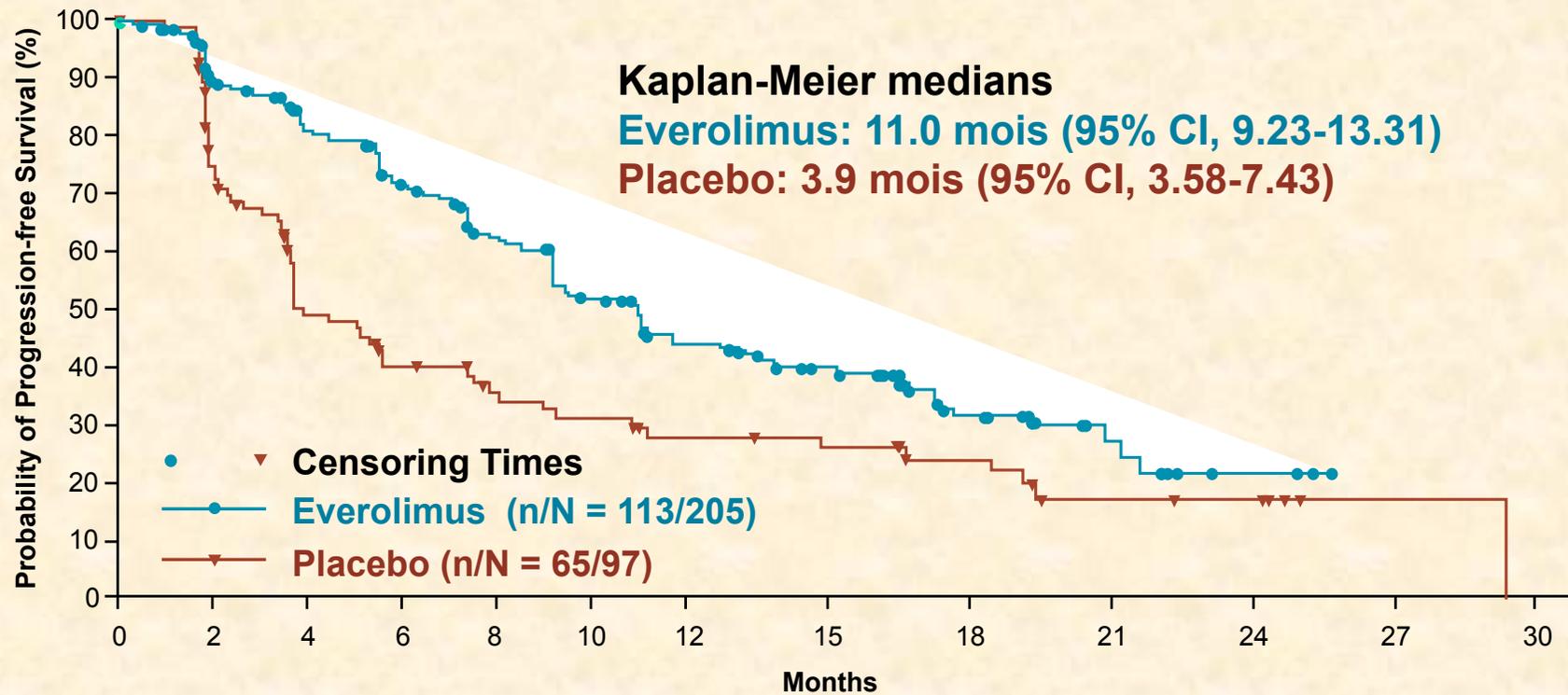
Caractéristiques de la population (2/2)

Caractéristiques	Everolimus N = 205	Placebo N = 97
Grade : Grade 1 / grade 2	63% / 37%	67% / 33%
Sites métastatiques		
Foie	80%	78%
Adénopathies	42%	46%
Poumon	22%	21%
Os	21%	16%
Traitements antérieurs		
Analogues de la somatostatine	53%	56%
Chirurgie	59%	72%
Chimiothérapie	26%	24%
Radiothérapie incluant RVI	22%	20%
Traitements locorégionaux	11%	10%

Objectif principal : Survie sans Progression en lecture centralisée:

52% de réduction du risque de progression ou de décès avec l'évérolimus vs le placebo

HR = 0.48 (95% CI, 0.35-0.67); $P < 0.00001$



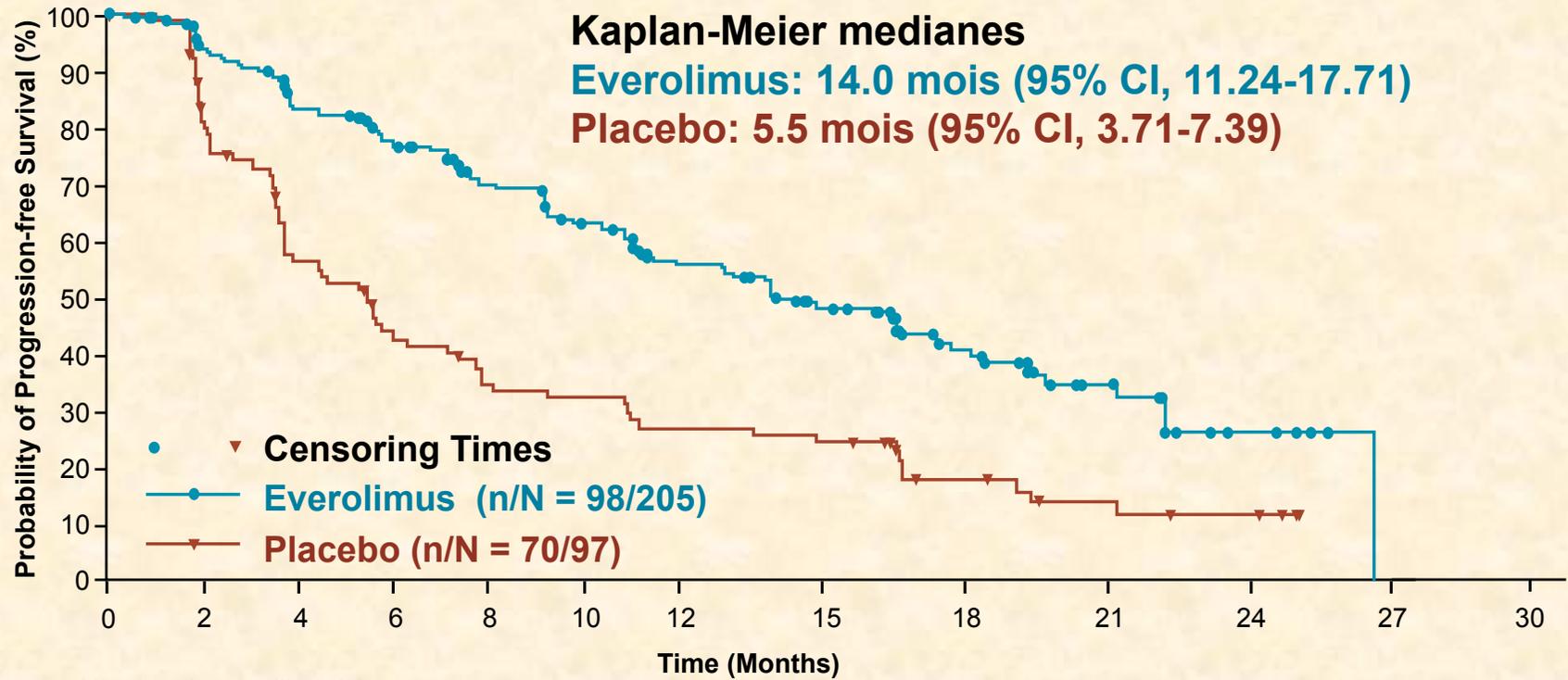
No. of patients still at risk

Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

P-value is obtained from the stratified one-sided log-rank test; Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.

Survie sans progression en lecture locale

Everolimus vs Placebo
HR = 0.39 (95% CI, 0.28-0.54); $P < 0.00001$

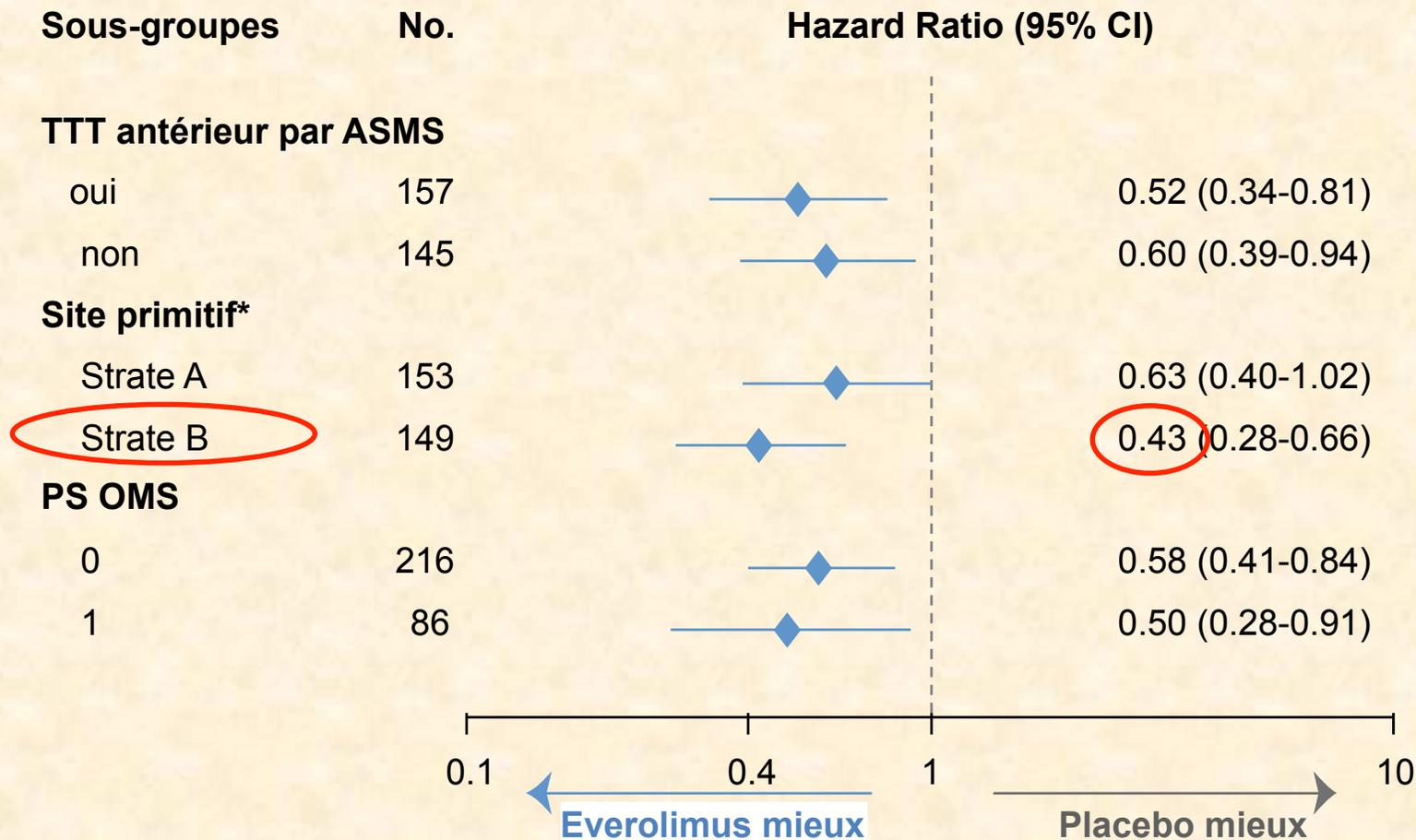


No. of patients still at risk

Everolimus	205	171	148	132	108	93	75	59	33	15	5	0	0
Placebo	97	70	47	35	27	25	21	19	10	6	4	0	0

P-value is obtained from the stratified one-sided log-rank test; Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.

SSP : HR en fonction des facteurs de stratifications, revue centralisée

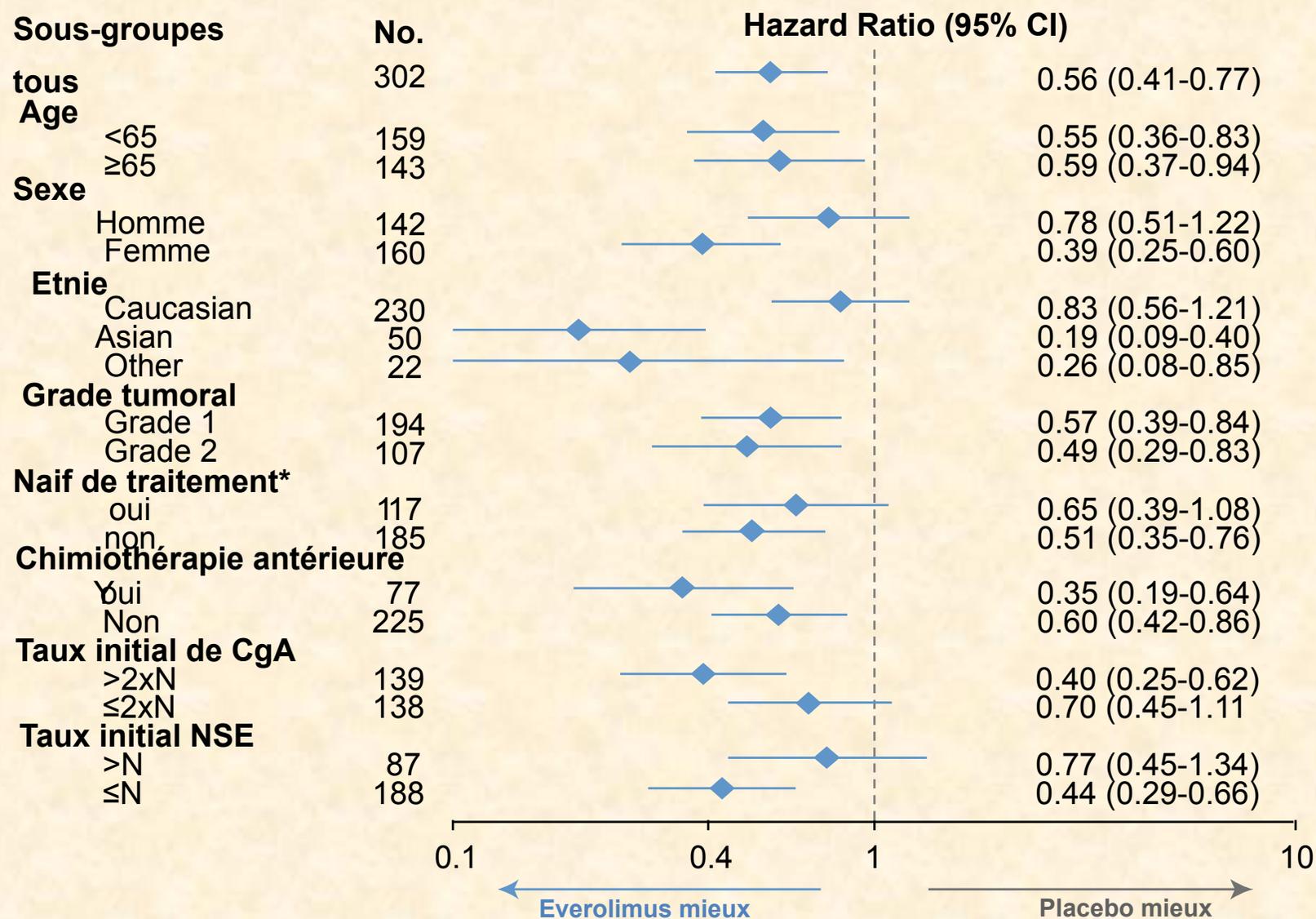


Strate A (meilleur pronostic) - appendice, caecum, jéjunum, iléon, duodénum, primitif inconnu
Strate B (pronostic péjoratif) - poumon, estomac, rectum, colon sauf caecum.

Hazard ratio obtained from unstratified Cox model.

NET, neuroendocrine tumors; SSA, somatostatin analogues; WHO PS, World Health Organization performance status.

HR sur la SSP dans les différents sous-groupes, relecture centralisée



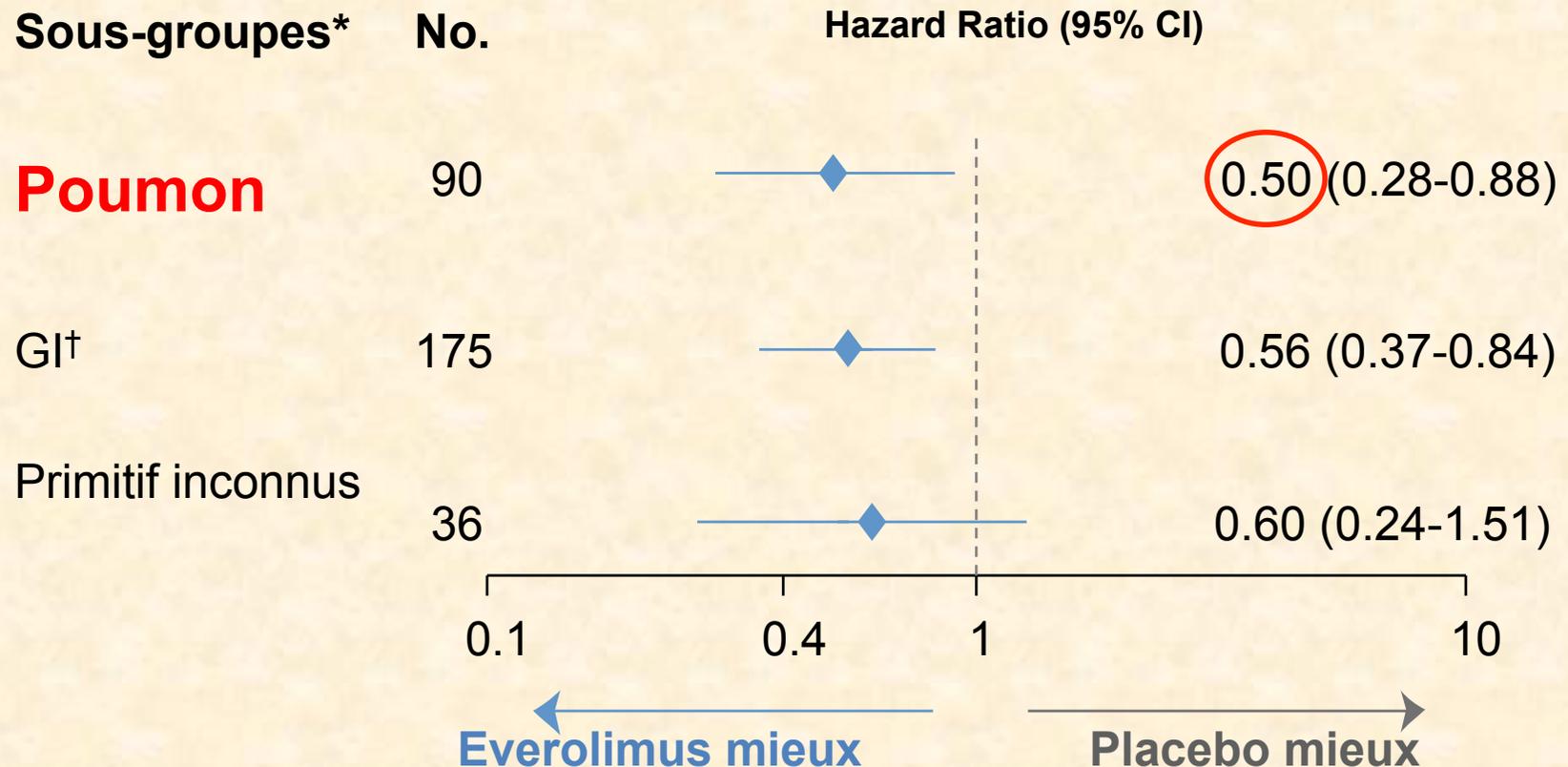
*défini comme pas de chimiothérapie ou analogues dans les 12 semaines avant l'inclusion

Hazard ratio is obtained from unstratified Cox model.

CgA, chromogranin A; NSE, neuron-specific enolase; ULN, upper limit of normal.

HR SSP en fonction du site primitif

Analyse rétrospective, revue centralisée



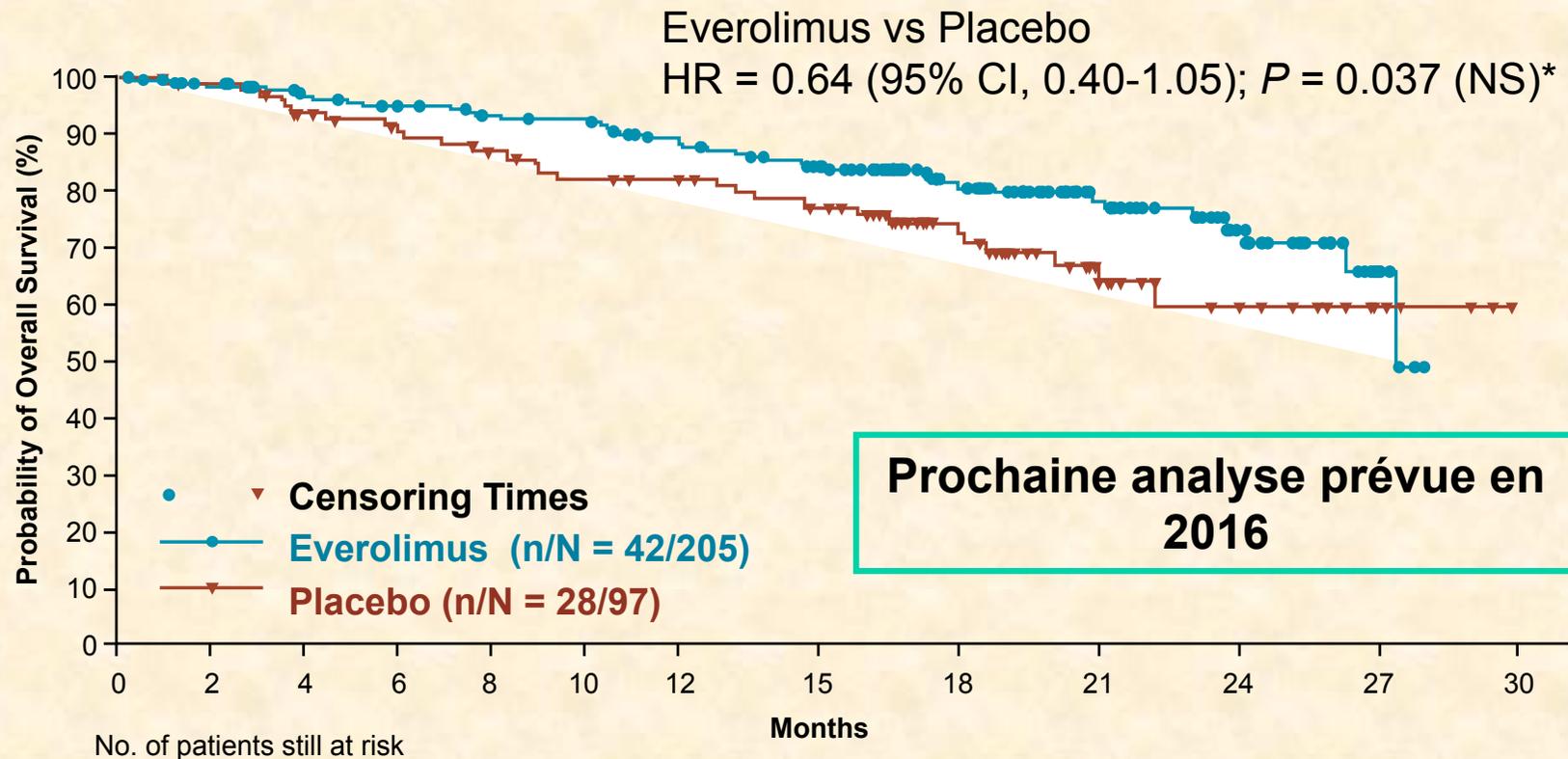
*un patient avec un thymus n'a pas été inclus.

†Estomac, colon, rectum, appendice, caecum, iléon, duodénum, et jéjunum sont regroupés sous GI.

Hazard ratio obtained from unstratified Cox model.

GI, gastrointestinal; NET, neuroendocrine tumors.

Analyse intermédiaire sur la survie globale



Everolimus	205	195	184	179	172	170	158	143	100	59	31	5	0
Placebo	97	94	86	80	75	70	67	61	42	21	13	5	0

* P -value boundary for significance = 0.0002.

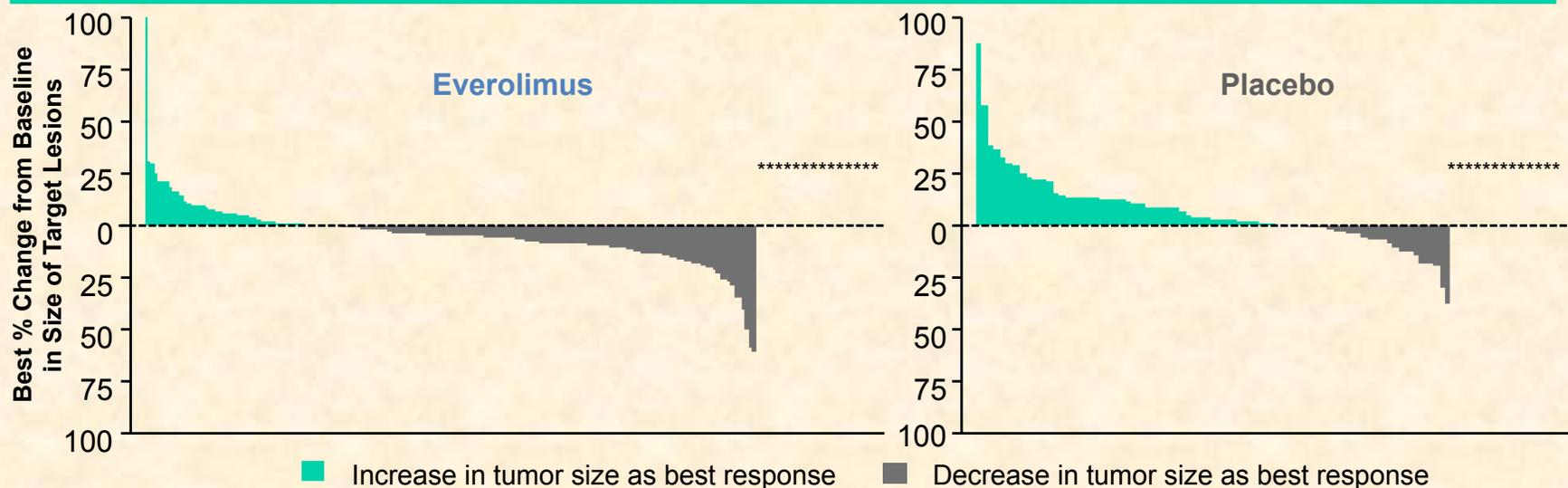
P -value is obtained from the stratified one-sided log-rank test; Hazard ratio is obtained from stratified Cox model.

NS, not significant.

Réponse objective et variation tumorale

Taux de réponse	Everolimus N = 205, n (%)	Placebo N = 97, n (%)
RO (RC +RP)	4 (2.0)	1 (1.0)
Contrôle tumoral (RC + RP +MS)	169 (82.4)	63 (64.9)
PT	19 (9.3)	26 (26.8)
inconnu	17 (8.3)	8 (8.2)

64% des patients traités par everolimus ont une diminution de la charge tumorale contre 26% traités par placebo

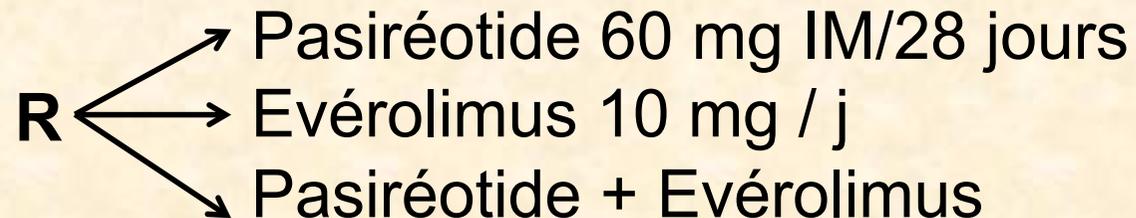


Conclusions

- RADIANT-4 démontre une prolongation statistiquement et cliniquement hautement significative de la Survie Sans Progression chez les patients présentant une TNE différenciée, avancée, progressive non fonctionnelle d'origine **bronchique** ou gastrointestinale.
- Extension d'AMM en cours sur la population de l'essai

Essai en cours : LUNA

Phase II européenne randomisée multicentrique
Carcinoïdes typiques/atypiques **bronches ou thymus**



Quelque soit la ligne

Objectif principal : PFS

Inclusions terminées

123 patients inclus, 32 en France

Juin 2013-OCTOBRE 2014

Résultats ESMO 2016 – Présentation orale

LA STRATEGIE

tumeurs carcinoïdes métastatiques non opérables

syndrome sécrétoire

Pas de sd sécrétoire

Analogues de la somatostatine

?

progression

Méta foie

Méta multiples

embolisation

Pente évolutive

CT

ASM

Afinitor

RT métabolique

IFN-

Réévaluer chirurgie

INCLUSION DANS LES ESSAIS

PERSPECTIVES

- **Associations RVI Thérapie ciblée ou CT**
- **Essai de stratégie**
- **Pazopanib ?**
- **Anti PDL1 +++ : essai incluant bronche fin 2016**

Prise en charge multidisciplinaire



réseau TENPATH



**réseau RENATEN : 17 centres
RCP de recours**



Pneumologues+++, anatomopathologistes, oncologues, généticiens, radiologues interventionnels, endocrinologues, gastroentérologues, chirurgiens thoraciques et digestifs, biologistes

Référentiel Rhône-Alpes Auvergne

IMPORTANTANCE DE LA RECHERCHE CLINIQUE +++

Association de patients



Société Européenne

