

Tumeurs Neuro Endocrines (sauf CBPC)

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

L'INSTITUT DE
CANCÉROLOGIE

PJ Souquet
D Arpin, L Gérinière, C Lombard-Bohas

Hôpital Lyon Sud
Hospices Civils de Lyon

Boards: Amgen, Abbvie, Astra Zénéca, BMS, MSD, Novartis, Pfizer, Roche

Prises en charge Congrès: Astra Zénéca, BMS, Pfizer, Roche, Takeda

Tumeurs Neuro endocrines



Rappel A. Pathologique



C.Neuro-Endocrines à Grandes Cellules



Carcinoïdes



Conclusions



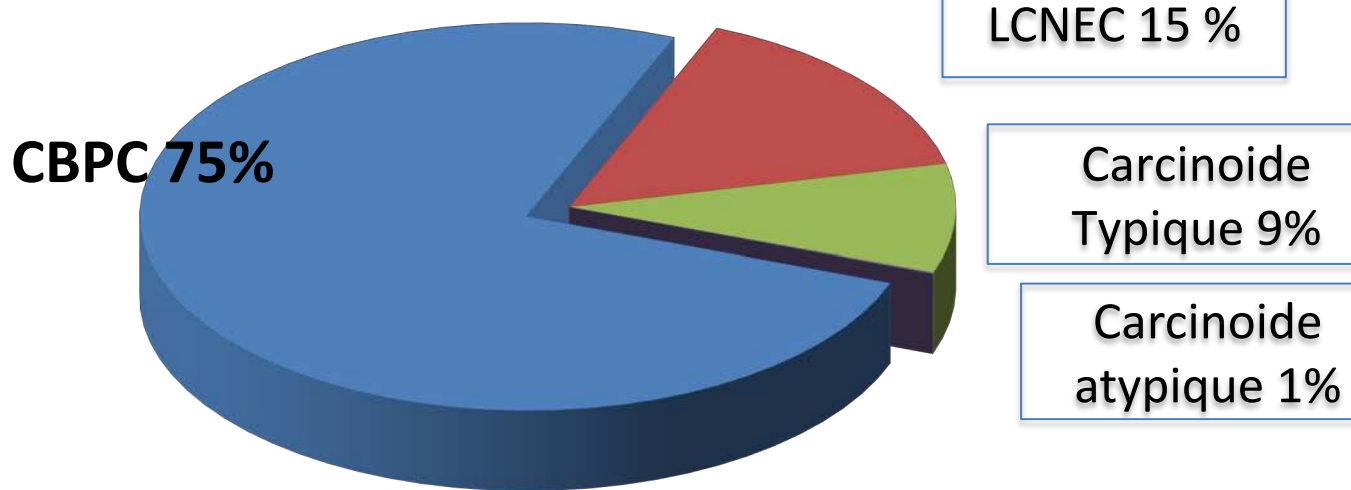
Niche:

Pulmonary neuroendocrine tumors WHO 2015 classification

- Haut grade
 - ~~Cancer bronchique à petites cellules~~
 - Carcinome neuro endocrine a grandes cellules

- Grade intermédiaire
 - Carcinoide atypique
- Bas grade
 - Carcinoide typique

Introduction



■ SCLC ■ LCNEC ■ Typical carcinoid ■ Atypical carcinoid

- **Caracteristiques**

- Morphologie Neuroendocrine (rosettes ...)
- Marqueurs Neuroendocrines ≥ 1 , fixation nette sur plus de 10% des cellules tumorales
- Cytologie ressemblant à un CBNPC (\neq CBPC)
- Index mitotique ≥ 11 par 2mm^2
- $>40\%$ KI67

- 15 - 20% des CNEGC sont “combinés”

- Altérations oncogéniques rares (EGFr, ALK..)
- Expression PDL1 variables, TMB élevé
- Disparité des CNEGC

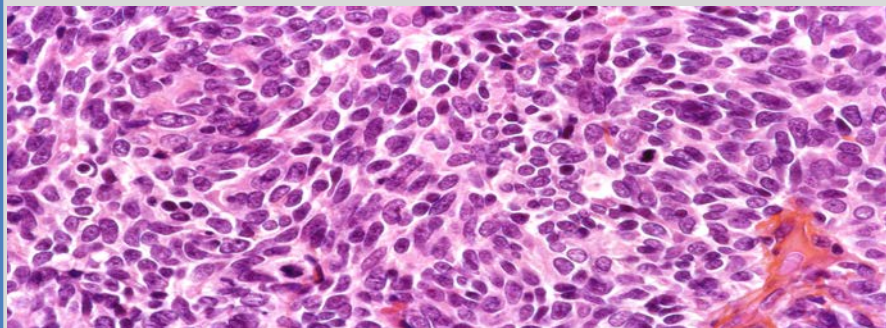
Inactivation
TP53/ RB1

CBPC ??

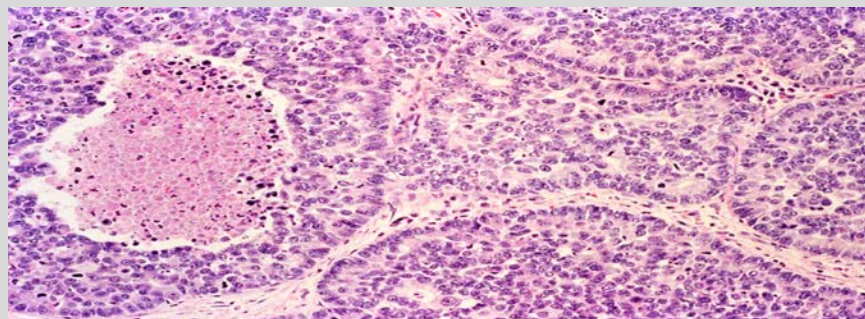
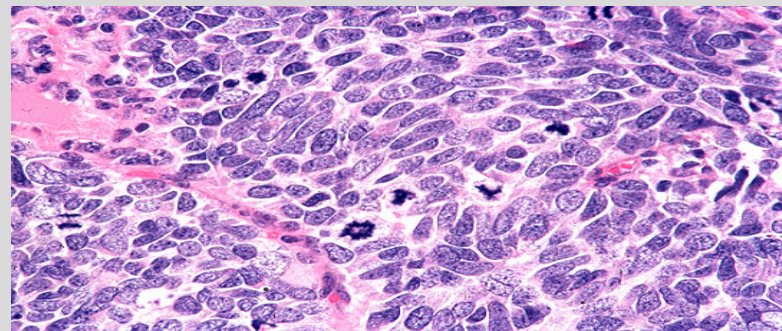
Inactivation
TP53/STK11/KEAP 1

CBNPC ??

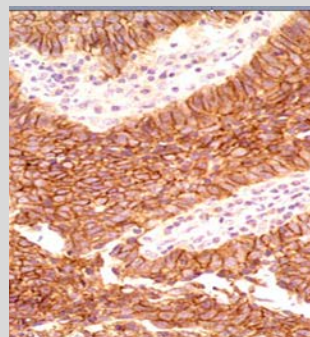
A. Pathologique



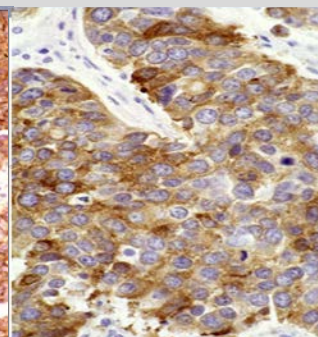
CBPC



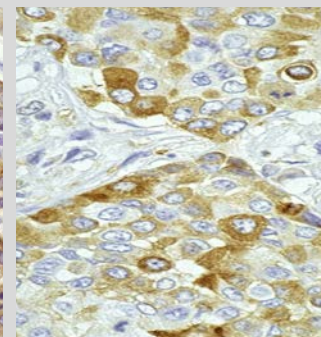
CNEGC



CD56

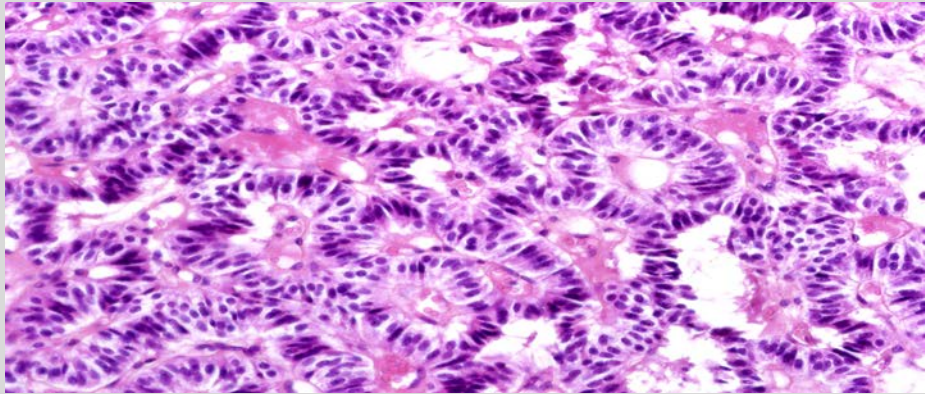


Chromogranine

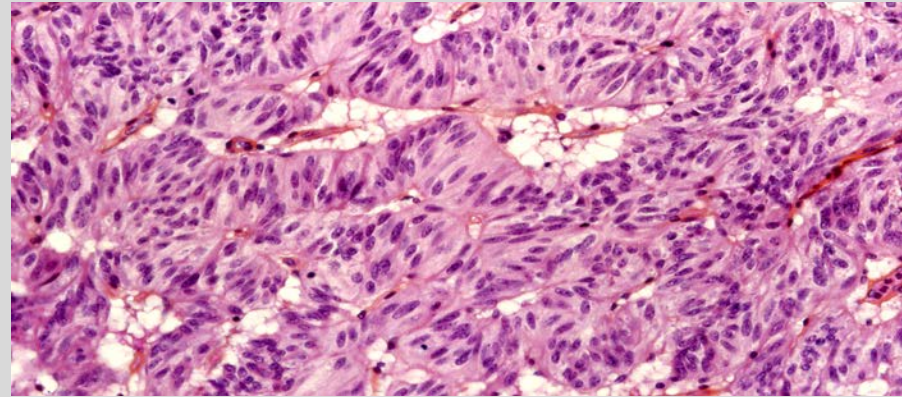


Synaptophysine

A Pathologique



Carcinoïde typique:
Pseudo rosettes



Carcinoïde atypique 2 mitoses

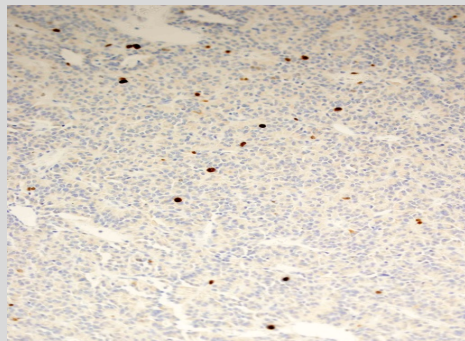
Critères T Neuro-endocrines

	Mitoses	Nécrose	Survie 5 ans	Survie 10 ans
Carcinoïde Typique	<2	0	87%	87%
Carcinoïde Atypique	2 - 10	+/-	56%	35%
CNEGC	>11 mediane 70	++	27%	9%
CBPC	>11 mediane 80	+++	9%	5%

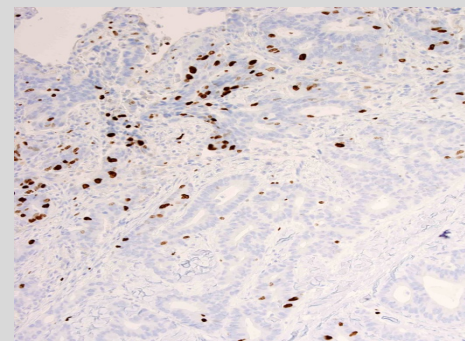
W. D. Travis et al Am. J. Surg. Pathol. 22: 934-944, 1998

T. Neuroendocrine : Ki-67

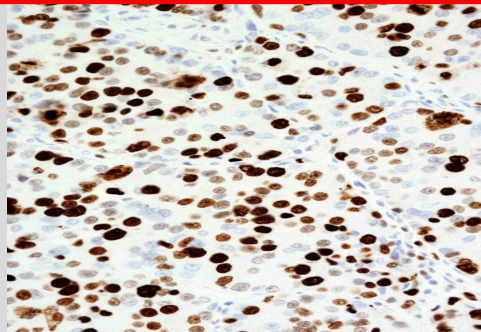
CT
< 10%



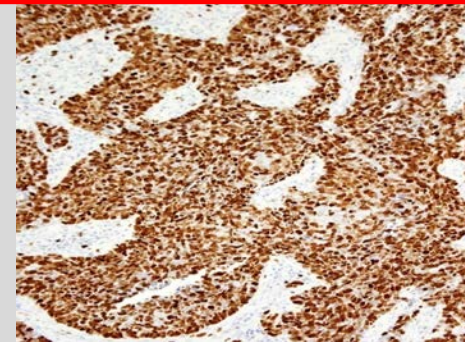
CA
< 20%



CNEGC
> 40%



CBPC
> 50%



Tumeurs Neuro endocrines



Rappel A. Pathologique



C.Neuro-Endocrines à Grandes Cellules



Carcinoïdes



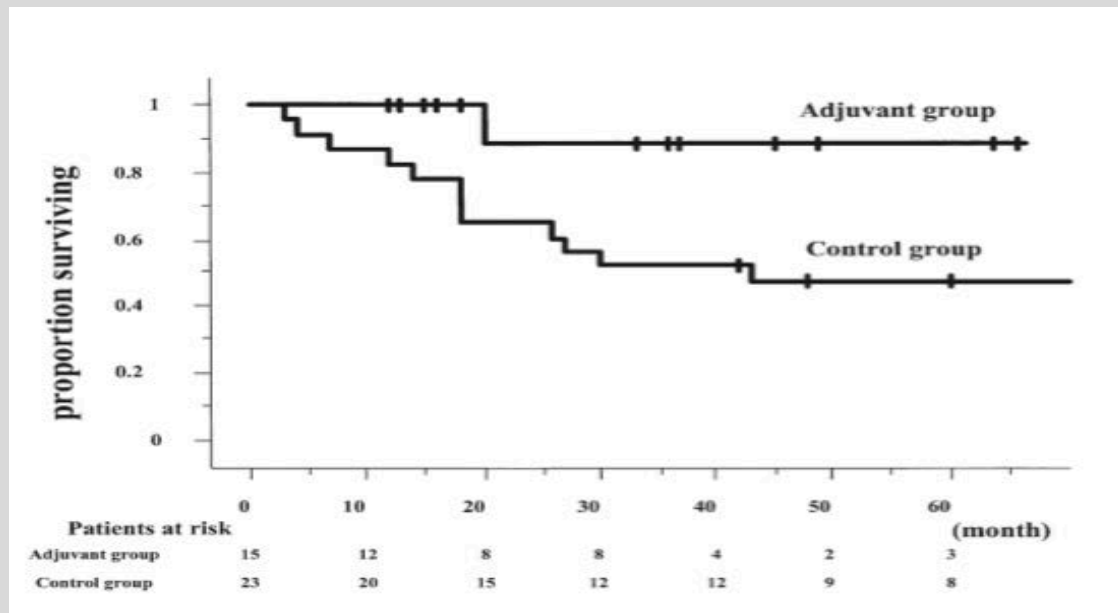
Conclusions

Aucune caractéristique clinique
Tabagisme 80%
Localisation proximale
Fréquence des métastases

Recommandations : CNEGC de stades IA à IIIA résécables

Pour les stades I, II, IIIA résécables :

- La preuve anatomopathologique du caractère endocrine doit être formelle,
- La réalisation d'une TEP et d'une imagerie cérébrale est nécessaire pour le *staging* exact,
- La résection chirurgicale doit être proposée dans les stades I et II,
- Une chimiothérapie adjuvante doit être proposée pour les stades IB, II et IIIA : 4 cycles à base de sels de platine et étoposide, si l'état du patient le permet,
- Pour les pN2, la radiothérapie post-opératoire doit être discutée par analogie aux cancers à petites cellules,
- Les stades N2 « cliniques » doivent être prouvés (preuve histologique) et l'intérêt d'une résection chirurgicale doit être discuté en RCP.



Etude non randomisée,
CNEGC (revue centralisée)
Chimiothérapie adjuvante
platine etoposide
Vs bras contrôle historique
de la même institution

Iyoda A et al, Ann Thoracic
Surg 2006

Recommandations : CNEGC de stades IIIA non résécables et IIIB/C

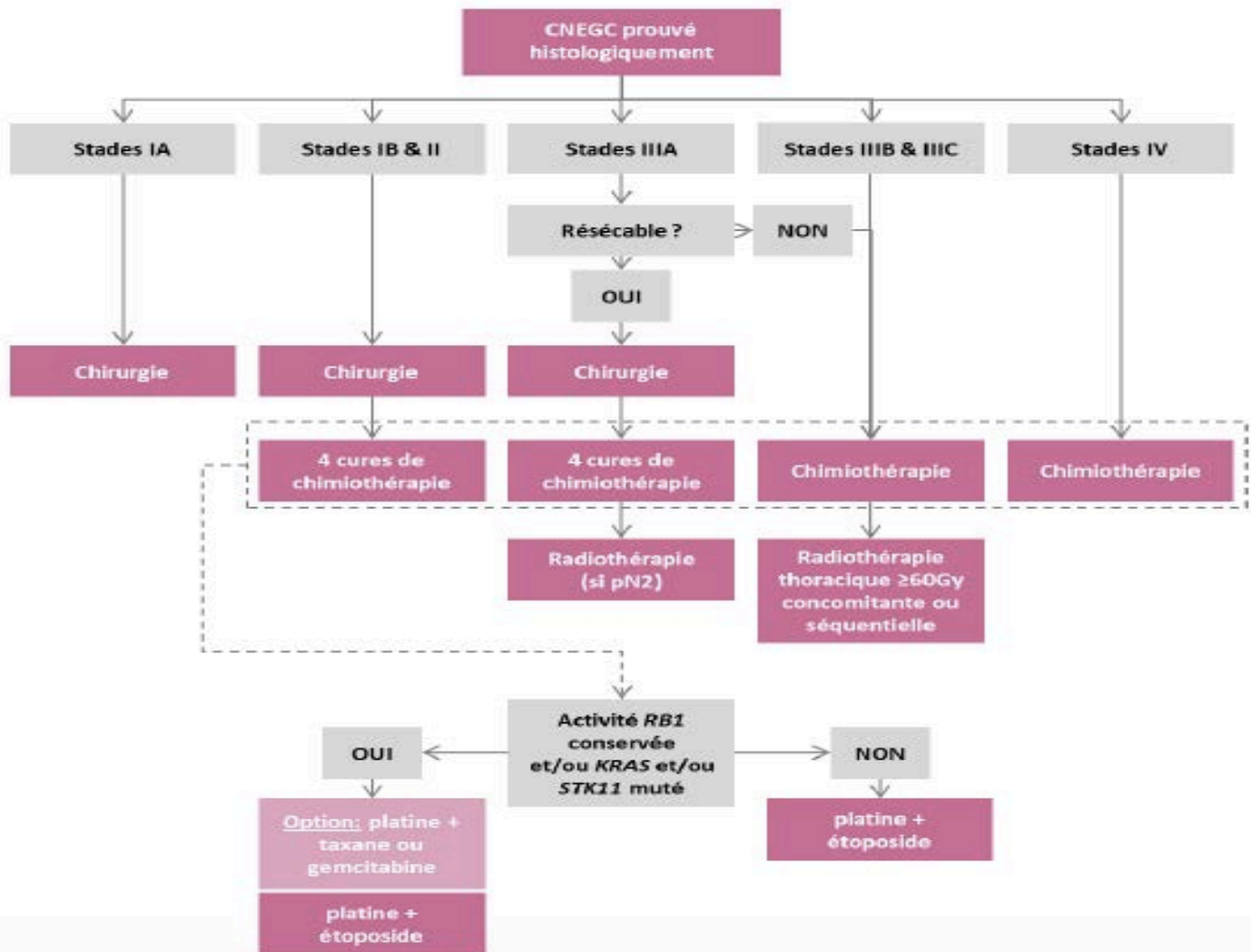
Pour les stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC, le traitement combiné par chimiothérapie (Sels de Platine Etoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 60 Gy (en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient) est recommandé.

Recommandation

L'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide est recommandée en première ligne.

Le Pemetrexed n'est pas recommandé.

Option : Chimiothérapie de type CBNPC (platine + taxanes ou Gemcitabine) notamment en cas de conservation d'activité du gène *RB1* dans la tumeur (ou présence de mutations *KRAS* et/ou *STK11*).



Recommandation : Stades Métastatique / 2^{ème} ligne

L'indication de chimiothérapie de 2^{ème} ligne doit être discutée au cas par cas en RCP.

L'utilisation du Pemetrexed n'est pas recommandée.

L'inclusion dans les essais thérapeutique doit être privilégiée.

Essai GCO 001 NIPINEC Nivolumab vs Nivolumab ipilimumab

CNEGC 2° Ligne



Tumeurs Neuro endocrines



Rappel A. Pathologique



C.Neuro-Endocrines à Grandes Cellules



Carcinoïdes



Conclusions

Mode de présentation clinique: endobronchique ou périphérique

Sexe ratio 1/1

Age moyen 50 ans (enfance -..)

Lien avec tabagisme??

Syndrome carcinoïde: rare au diagnostic 10 %

Plus fréquente dans les stades IV (métastases hépatiques)

Augmentation de leur fréquence

Recommandations pour la réalisation du bilan d'extension d'une tumeur carcinoïde

-Lors de la fibroscopie, les experts recommandent la prudence lors de la réalisation des biopsies sur ces tumeurs hyper-vasculaires.

-L'interrogatoire à la recherche d'une NEM de type 1 doit être réalisé (histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire, etc.), associé à un bilan biologique minimum (calcémie ionisée, PTH, vitamine D) et doit déboucher en cas de doute sur un avis spécialisé.

-Les syndromes endocriniens doivent être recherchés à l'interrogatoire. En cas de suspicion clinique de syndrome carcinoïde, ou devant une maladie métastatique des dosages doivent être réalisés (5HIAA urinaires sur 24 heures réitérés à 2 ou 3 reprises après régime dédié). Un syndrome de Cushing doit être suspecté sur l'existence d'une hyperglycémie et/ou d'une hypokaliémie.

-Un scanner thoracique et abdominal avec acquisitions vasculaires précoces est recommandé comme bilan d'extension minimal pour toutes les tumeurs carcinoïdes.

-Une attention particulière doit être apportée à la détection des sites secondaires hépatiques et osseux. En cas de suspicion de lésion hépatique ou de site métastatique extra hépatique prouvé, la réalisation d'une IRM hépatique plus sensible que le scanner est recommandée.

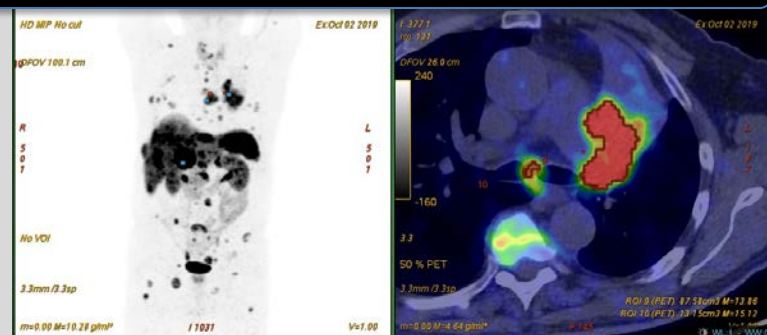
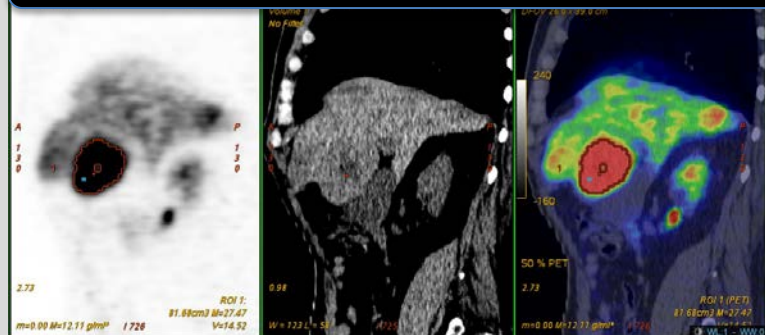
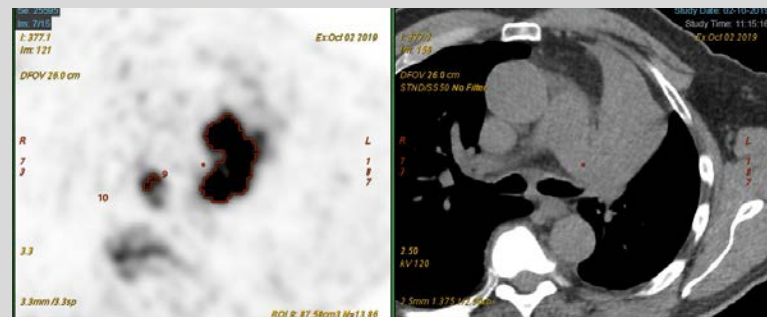
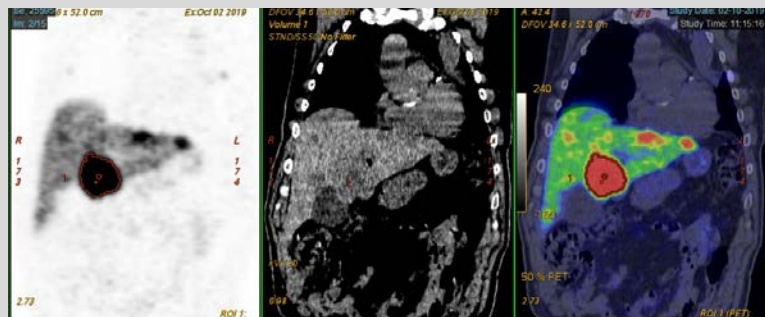
Recommandations pour la réalisation du bilan d'extension d'une tumeur carcinoïde

- Lors de la fibroscopie, il est recommandé de réaliser des biopsies sur ces tumeurs hyper-vascularisées.
- L'interrogatoire doit être attentif à la recherche d'une hypercalcémie évocatrice, d'une hyperparathyroïdisme (PTH, vitamine D).
- Les syndromes carcinoïdes doivent être recherchés par un bilan clinique de 5-HIAA urinaires et par un bilan d'extension avec imagerie hépatique (IRM) plus sensible que le scanner est recommandée.

Recherche de NEM
Recherche syndrome carcinoïde
Bilan d'extension avec imagerie hépatique (IRM)

- Les explorations osseuses dédiées (IRS + IRM) ou cérébrales ne sont recommandées qu'en cas de signe d'appel clinique.
- La réalisation d'une imagerie des récepteurs à la somatostatine est recommandée en cas de syndrome sécrétoire, en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale ou de métastases.
- En cas de suspicion de lésion hépatique, la réalisation d'une IRM est recommandée.
- En cas de syndrome carcinoïde ou de $5\text{HIAA} > 2\text{N}$, une échographie cardiaque orientée (atteinte valvulaire tricuspидienne et pulmonaire) doit être réalisée.

Carcinoides stade IV



Recommandations pour la prise en charge et le suivi des tumeurs carcinoïdes bronchiques locales ou localement avancées

-La chirurgie représente le traitement de référence et le seul traitement curateur des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Un curage ganglionnaire doit être systématiquement effectué. La réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée.

-Pour les carcinoïdes typiques, la chirurgie devra être conservatrice au maximum : la chirurgie minimale doit être une segmentectomie avec curage. Les résections anatomiques avec curage sont recommandées pour tous les carcinoïdes typiques. En cas d'argument pré-opératoire pour un carcinoïde atypique, le traitement devra être une lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal.

Recommandations pour la prise en charge et le suivi des tumeurs carcinoïdes bronchiques locales ou localement avancées

Chirurgie conservatrice au maximum

Carcinoïdes

- Il n'existe actuellement aucun argument pour recommander un traitement complémentaire post-opératoire en cas de résection complète, quel que soit le statut ganglionnaire.
- Il n'y a aucune étude prospective publiée permettant de définir de manière précise la surveillance des carcinoïdes bronchiques opérés. Les recommandations ci-dessous relèvent donc d'avis d'experts. Du fait de l'apparition tardive en particulier de métastases hépatiques, la surveillance radio-clinique doit être prolongée pendant plus de 10 ans pour les carcinoïdes. L'intérêt d'une surveillance systématique des CTNO n'est pas démontré et reste discuté. L'intérêt d'une surveillance par imagerie des récepteurs à la somatostatine systématique de lésions opérées à visée curative n'est pas validé.
- Une endoscopie bronchique est conseillée après résection-anastomose afin d'évaluer les risques de resténose.

-Rythme de surveillance proposé dans le cadre du référentiel:

- CT-N0 : pas de surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non irradiants (échographie abdominale) et sur une période longue (> 10 ans) ;
- CT N+ et CA : TDM thoraco-abdominal avec injection et acquisitions vasculaires précoces à 4 mois puis annuellement, à espacer progressivement. imagerie des récepteurs à la somatostatine et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence.
- Durée de surveillance CT et CA : plus de 10 ans

Carcinoïdes stade IV

Prérequis indispensables :

- 1) Pour ces tumeurs, toutes les décisions thérapeutiques doivent être discutées dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de recours RENATEN avec avis d'experts :
 - Rhône-Alpes : catherine.lombard@chu-lyon.fr, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69008 Lyon, téléphone secrétariat : 04.72.11.00.94.
 - Auvergne : Réseau RENATEN, itauveron@chu-clermontferrand.fr, CHU Clermont-Ferrand, service endocrinologie
- 2) Ces décisions thérapeutiques seront prises après la réalisation systématique préalable d'une imagerie aux récepteurs de la SMS (TEP ou à défaut scintigraphie).
- 3) La possibilité de l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique devra être systématiquement évoquée.
- 4) Le syndrome sécrétoire de type carcinoïde, s'il existe, devra être contrôlé en priorité au moyen des analogues de la somatostatine (ASM).

Réseau RENATEN

Carcinoïdes stade IV

Prise en charge en fonction de la dissémination au diagnostic et de la pente évolutive :

- 1) En cas de tumeur carcinoïde métastatique, à faible masse tumorale, non accessible à un geste d'exérèse chirurgicale, non symptomatique et peu évolutive, une surveillance attentive pourra être proposée, même au stade de métastases diffuses. L'alternative sera l'utilisation des ASM, même en l'absence de syndrome sécrétoire.
- 2) En cas de maladie clairement progressive et/ou très largement disséminée seront discutés en première intention : une thérapie ciblée par éverolimus ou une chimiothérapie en cas de pente évolutive rapide à base d'oxaliplatine (Gemox, Folfox) ou de temozomide. La radiothérapie vectorisée interne qui est une option de ligne ultérieure est actuellement non disponible en France. L'interféron pourra être proposé en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et notamment en cas de syndrome carcinoïde réfractaire. Enfin, des techniques de (chimio)-embolisation ou des indications chirurgicales de réduction tumorale si syndrome sécrétoire non contrôlé ou masse hépatique symptomatique prédominante seront également discutées.

Carcinoides stade IV

Prise en charge en fonction de la dissémination au diagnostic et de la pente évolutive :

- 1) En cas de dissémination limitée à des métastases hépatiques, l'exérèse chirurgicale est recommandée, même en l'absence de syndrome carcinologique.
 - 2) En cas de dissémination métastatique, la prise en charge dépend de la première ligne de traitement. Les options thérapeutiques disponibles sont :
 - Surveillance++
 - Analogues Somatostatine
 - Everolimus
 - Chimiothérapie à base d'oxaliplatine + Gemzar
- Les options thérapeutiques disponibles sont également discutées.

Carcinoïdes stade IV

- 3) En cas de maladie métastatique hépatique résécable sur les deux sites, sans autre lésion détectable, une attitude chirurgicale sur les deux sites après une période d'observation de la pente évolutive sera discutée.
- 4) En cas de maladie hépatique prédominante : une attitude chirurgicale vis-à-vis des métastases hépatiques, si la situation locorégionale s'y prête, sera discutée. En cas d'impossibilité de résection chirurgicale, et de lésions secondaires hépatiques évolutives, il faudra discuter une ou plusieurs embolisations, (chimio)-embolisations ou radiofréquences.

Chirurgie de réduction tumorale même pour les stades IV

Imagerie des récepteurs à la somatostatine
+ examen dédié (IRM, etc..)

A chaque étape, privilégier l'inclusion dans un essai clinique

Atteinte hépatique
isolée

Atteinte multi-
métastatique

Traitement du syndrome sécrétoire s'il existe
(Analogue SMS)

RCP dédiée dans le cadre de RENATEN
catherine.lombard@chu-lyon.fr,
itauveron@chu-clermontferrand.fr
Avis d'expert

Résécabilité des lésions
(Imagerie spécialisée +
chirurgien digestif
expert)

Evolutivité de la maladie
(Données cliniques et
d'imagerie)

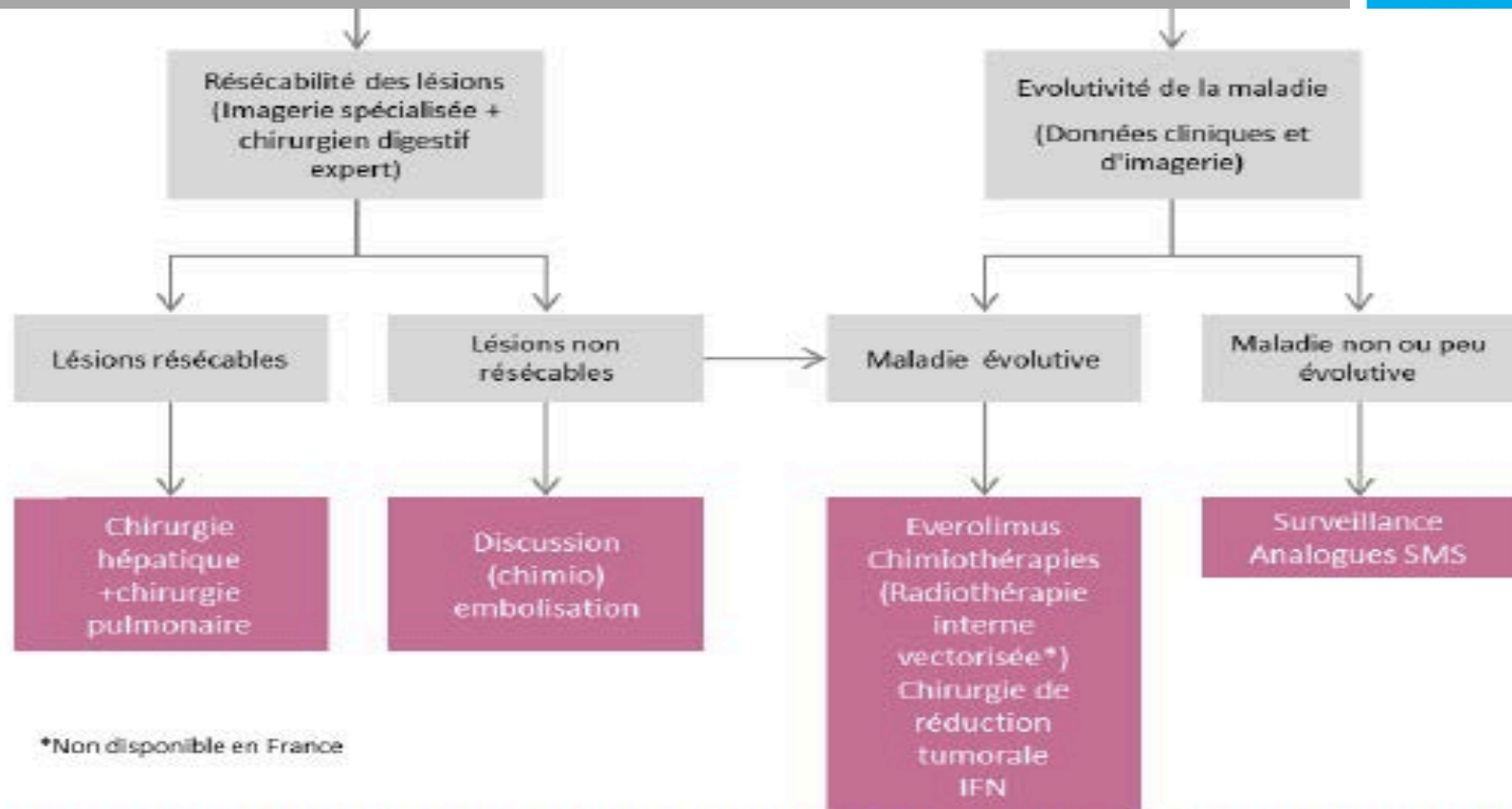
Lésions résécables

Lésions non
résécables

Maladie évolutive

Maladie non ou peu
évolutive





*Non disponible en France

Figure 3 – Arbre décisionnel pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques
SMS – Somatostatine ; IFN – Interféron

Carcinoïdes



Syndrome sécrétoire dans 10% des formes localisées

Principales hormones sécrétées : sérotonine, ACTH et GHRH

Carcinoïdes B stade IV

Recrutement dans 2 centres de compétence du réseau national RENATEN, et centres experts européens :

Institut Gustave Roussy (EURACAN) et Hospices Civils de Lyon (ENETS)

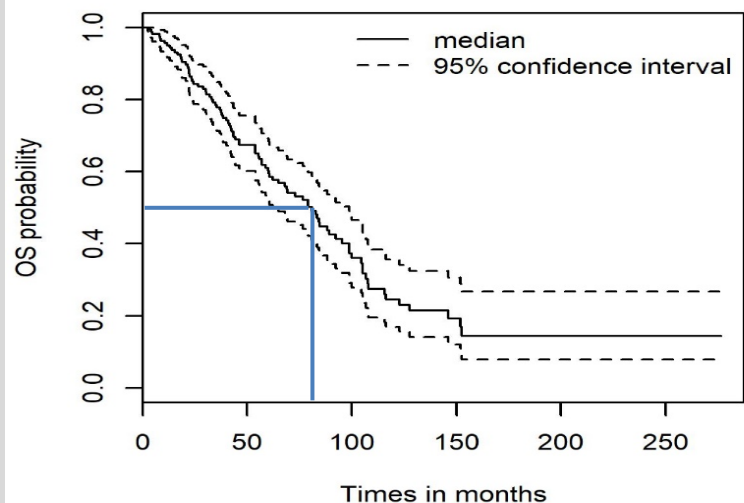
Critères d'inclusions

Tous les patients atteints de tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques vus dans un des deux centres

Critères d'exclusions

Les patients atteints de tumeurs peu différenciées et de tumeurs mixtes

	n=162
Métastases synchrones	50%
PS=0 ou 1	90%
Métastases	
- Hépatiques	75%
- Osseuses	42%
- Pulmonaires	25%
Type histologique	
- TC	28%
- AC	60%
- NA	12%
Syndrome sécrétoire	42%
- Syndrome carcinoïde	38%
Fixation à la SRS	76%
Fixation à la TEP-FDG	90%



Pronostic de la population

Médiane de suivi	56 mois
Médiane de survie globale	81 mois
Survie globale à 5 ans	60%
Survie globale à 10 ans	25%

Facteurs pronostiques sur la survie Analyse multivariée

Défavorables :

- Le Performance Status >1 (HR=5,81; 95%CI [2,10; 16,11])
- Un taux élevé de chromogranine A (HR=2,27, 95%CI [1,36; 3,81])
- Le sous-type histologique : carcinoïde atypique (HR=1,87, 95%CI [1,26; 2,78])

Favorable :

- La fixation à la SRS (HR=0,38; 95%CI [0,22; 0,66])

Métastases

n=162

Au moins 1 traitement local

65%

Médiane du nombre de traitements locaux

1 (0-4)

Type de traitement local

- Chirurgie de métastases
- Radiofréquence
- Embolisation hépatique

30%

9%

31%

Primitif

n=162

Chirurgie du primitif

57%

- Au stade métastatique

13%

n=162

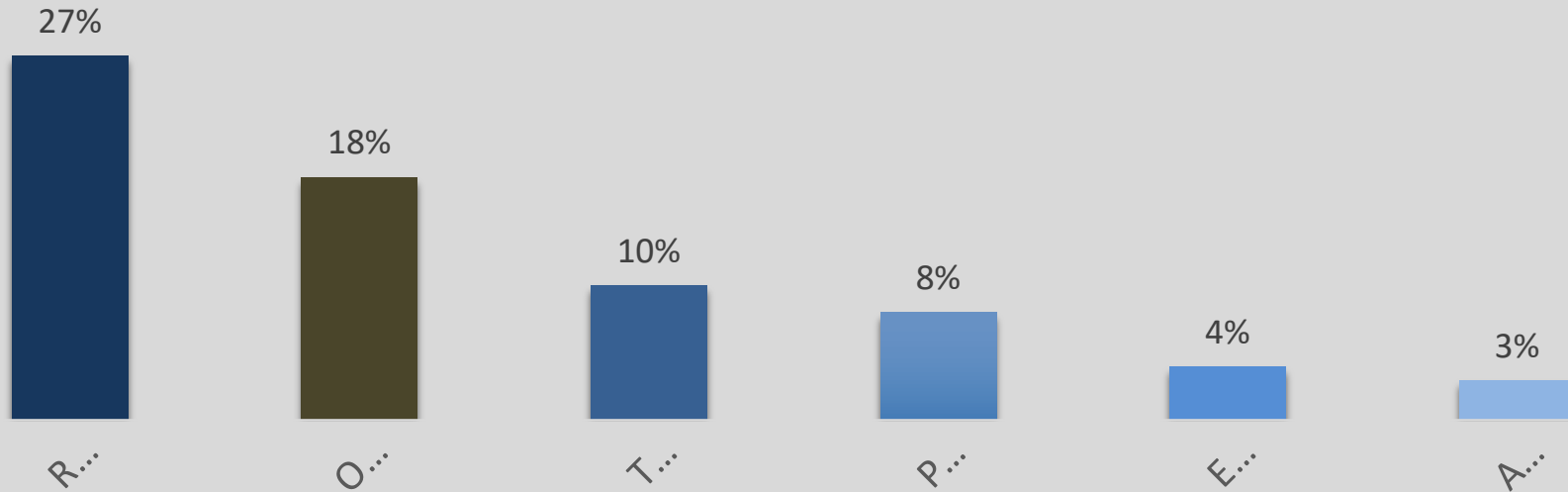
Médiane du nombre de traitements
systémiques

3 (0-8)

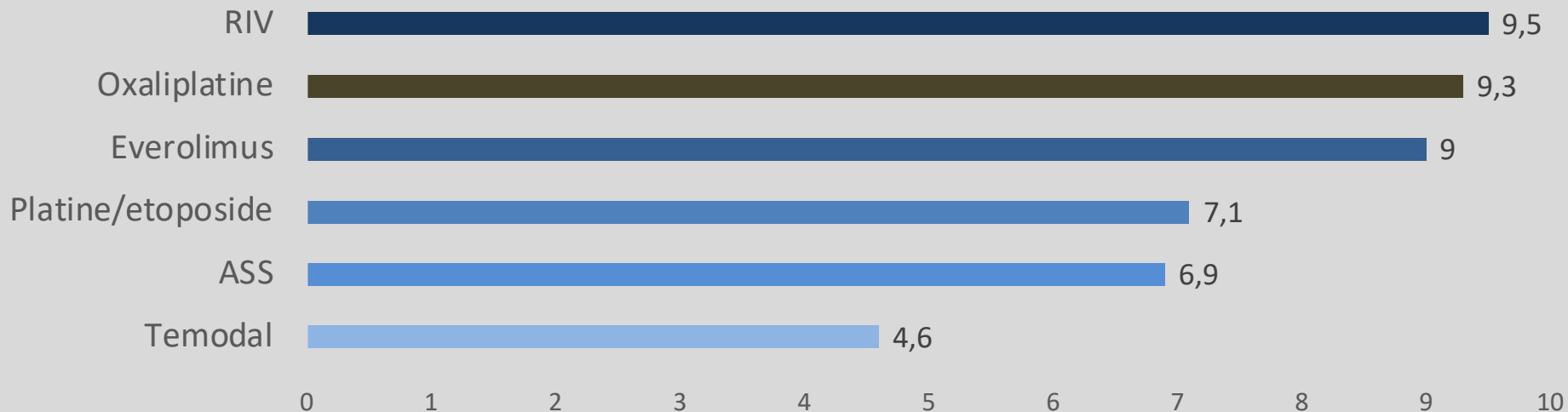
Type de traitement :

- Chimiothérapies 88%
- ASS 81%
- Évérolimus 42%
- Radiothérapie interne vectorisée 14%

Taux de réponse objective



Survie sans progression



Caractéristiques cliniques

- Plus de **carcinoïdes atypiques**
- Métastases **hépatiques, osseuses et pulmonaires**
- Plus de **syndromes sécrétoires** de type carcinoïde.

Facteurs pronostiques

- **Performance Status**
- **Sous-type histologique**
- Taux de **chromogranine A**
- Fixation à la **scintigraphie des récepteurs à la somatostatine**



Réponses objectives plus fréquentes

- Traitements **locaux**
- **Radiothérapie interne vectorisée**
- Chimiothérapies à base d'**oxaliplatine**

Pour aller plus loin

- **Etudes prospectives nécessaires**
- Définir la stratégie thérapeutique

Tumeurs Neuro endocrines



Rappel A. Pathologique



C.Neuro-Endocrines à Grandes Cellules



Carcinoïdes



Conclusions

Conclusions

CNEGC: Mieux connaître leurs disparités
Essai IFCT

Carcinoïdes: importance d'une surveillance prolongée et adaptée
Prise en charge par des centres RENATEN experts
Connaître les syndromes carcinoïdes et leurs traitements



Hospices Civils de Lyon

INSTITUT DE
CANCÉROLOGIE

Merci pour votre attention