

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Actualités marquantes sur les tumeurs neuroendocrines (TNE)

Coordonnateur
Dr Olivia Hentic (Paris)
Rédacteur
Dr Anne Visbecq (Angers)



CE DIAPORAMA EST RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Sous l'égide de La Lettre du Cancérologue - Directeur de la publication : Claude Danvour-Terrasson - Rédacteur en chef : Pr Jean-François Morère (MlleJuf)

Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordonnateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

Ce diaporama est édité par Edimark SAS, 44, rue de Prémly - CS 10107 - 75017 Paris - Tél. : 01 46 67 63 00 - Fax : 01 46 67 63 10

Sous l'égide de

la lettre
DU CANCÉROLOGUE

Avec le soutien institutionnel de

IPSEN
Innovation for patient care

Éditeur : Edimark SAS

Siège social : 44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris

Société détenue à 100%

par la SAS PHILI@MEDICAL ÉDITIONS

Représentant légal et Directeur des publications :

Claudie Damour-Terrasson

Président et Directeur de la publication :

Claudie Damour-Terrasson

Rédacteur en chef : J.F. Morère (Villejuif)

Rédacteur en chef adjoint :

N. Girard (Paris)

Comité de rédaction :

C. Audigier-Valette - J.B. Bachet - É. Borcoman

E. Carola - T. de la Motte Rouge - V. Diéras - S. Faivre

C. Le Tourneau - M. Lenoble - A. Lièvre

D. Moro-Sibilot - J.Y. Pierga - E. Raymond - F. Scotté

J.P. Spano - A. Toledano - C. Tournigand

Conseil de rédaction : F. Bauduer - C. Boaziz

T. Bouillet - C. Hennequin - C. Louvet

S. Piperno-Neumann - O. Rixe

Comité de lecture

P. Amsalhem - A. Andreumont - M. Azab

J.M. Bidart - P. Bouchard - P. Bougnoux

J. Bourhis - P. Brochard - J. Brugère - B.N. Bui

F. Calvo - P. Darteville - J.D. Dauplat

J.B. Dubois - B. Escudier - J. Feunteun - O. Gagey

A. Goudeau - A. de Gramont - S. Grandjouan

J. Grenier - J.J. Grob - J.B. Guastalla - P. Kerbrat

A. Laplanche - E. Lartigau - J.L. Lefebvre

C. Lhomme - B. Luboinski - D. Maraninchi

J.N. Munck - M. Ozturk - E. Pichard-Leandri

J.L. Pico - J.L. Pujol - E. Quoix - J.F. Rossi

P. Rougier - H. Rubie - R. Sigal - H. Sobol

M. Spielmann - J.P. Triboulet - F. Triebel

V. Trillet-Lenoir - D. Valteau-Couanet

M. Vidaud - M. Ychou - M. Zerbib

Conseiller scientifique :

H. Pujol (Montpellier)

Fondateur : Claudie Damour-Terrasson

Fondateur scientifique : Jean-François Morère

Rédaction - Infographie - Média

Directeur des rédactions : Magali Pelleau

Secrétaire général de rédaction :

Laurence Ménardais

Premiers secrétaires de rédaction :

Anne-Claire Blanchet, Virginie Condamine

Secrétaire de rédaction : Élodie Ruhr

Rédacteurs-réviseurs : Sylvie Duverger,

Philippe-André Lorin, Isabelle Mora

Premier rédacteur graphiste : Dino Perrone

Rédacteurs graphistes : Stéphanie Dairain,

Thibault Menguy, Romain Meynier

Dessinateur de création : Maud Prunier

Dessinateur d'exécution : Véronique Beuvignon

Infographiste multimédia : Christelle Ochin

Webmaster : Mouna Issaadi-Allem

Commercial

Directeur des opérations :

Béatrice Malka-Tisserand

Directeur du développement commercial :

Sophia Huleux-Netchevitch

Directeur d'éditions scientifiques unité oncologie :

Charlotte Tovar

Directeur des ventes : Chantal Géribi

Régie publicitaire

et annonces professionnelles

Valérie Glatin

Tél. : 01 46 67 62 77

Abonnements

Responsable/responsable adjoint

Badia Mansouri/Florence Lebreton

Tél. : 01 46 67 62 74/87 – Fax : 01 46 67 63 09



44, rue de Prony, CS 10107, 75017 Paris

Tél. : 01 46 67 63 00 – Fax : 01 46 67 63 10

E-mail : contacts@edimark.fr

Site Internet : www.edimark.fr

Adhérent au SPEPS

Revue indexée dans la base ICMJE

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef. Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse : accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements ; adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé) ; indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors), déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs ; identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.

- Anne Visbecq déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
- Olivia Hentic déclare avoir des liens d'intérêts avec Pfizer, Ipsen, Novartis, AAA et Keocyt.

ADC	adénocarcinome	RC	réponse complète
CCR	cancer colorectal	RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
CqA	chromogranine A	RIV	radiothérapie interne vectorisée
CNE	carcinome neuroendocrine	RP	réponse partielle
CNEP	cellules neuroendocrines pulmonaires	SC	syndrome carcinoïde
CT	chimiothérapie	SG	survie globale
EI	évènement indésirable	SSA	analogues de la somatostatine
ET	écart type	SSP	survie sans progression
G-CSF	facteurs croissance des granulocytes	SSTR	récepteurs à la somatostatine
GEP	gastroentéropancréatique	SYN	synaptophysine
HCNEP	hyperplasie cellules neuroendocrines pulmonaires	TCM	taux de contrôle de la maladie
HR	hazard ratio	TEMCAP	témozolomide + capécitabine
IC	Intervalle de confiance	TNE	tumeur neuroendocrine
IPE	insuffisance pancréatique exocrine	TNEG	tumeur neuroendocrine du grêle
MS	maladie stable	TNEP	tumeur neuroendocrine du pancréas
NA	non atteinte	TRO	taux de réponse objective
NEN	néoplasie endocrinienne multiple		
PS	performance status		
QoL	qualité de vie		

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Sommaire

- Épidémiologie 5
- Diagnostic..... 14
- Traitement systémique..... 17
- Radiothérapie interne vectorisée..... 28
- Stratégies thérapeutiques..... 37
- TNE rares 48
- Études cliniques en cours en Europe...62



ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre I

Épidémiologie

Dr Anne Visbecq (Angers)

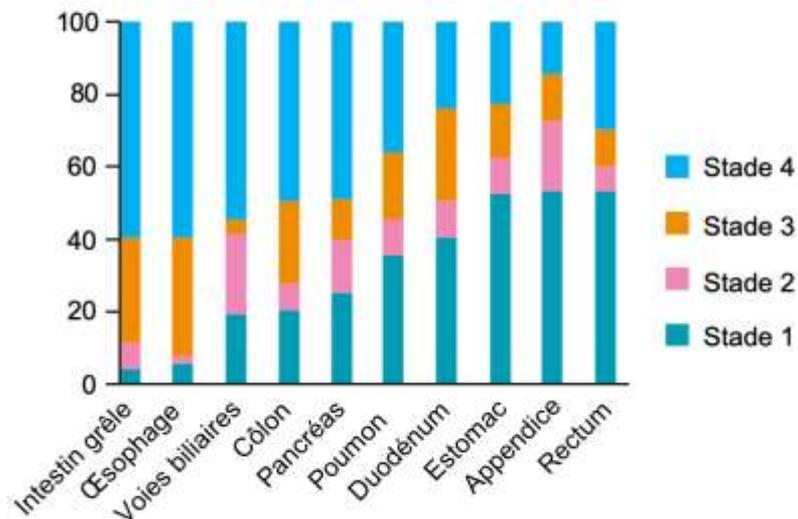


Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

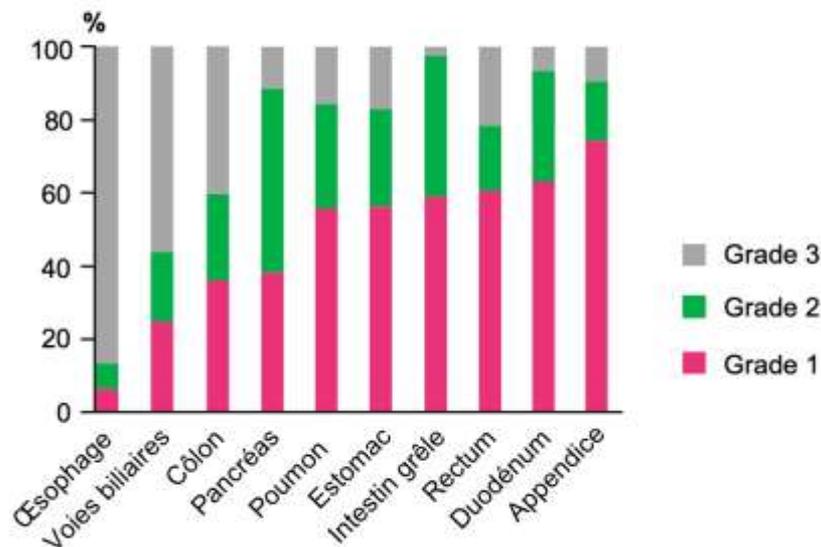
Données épidémiologiques en Europe (1)

- Toutes les études réalisées dans différents pays européens montrent une augmentation de l'incidence des TNE pour toutes les localisations.
- Le stade au diagnostic diffère selon la localisation : stade IV très fréquent pour pancréas, grêle, œsophage ou côlon ; stade I-II pour appendice, estomac ou rectum.
- Le grade diffère selon la localisation : pancréas plus souvent G2, œsophage majoritairement G3, duodénum ou appendice en général G1.

Stade au diagnostic selon la localisation



Grade selon la localisation

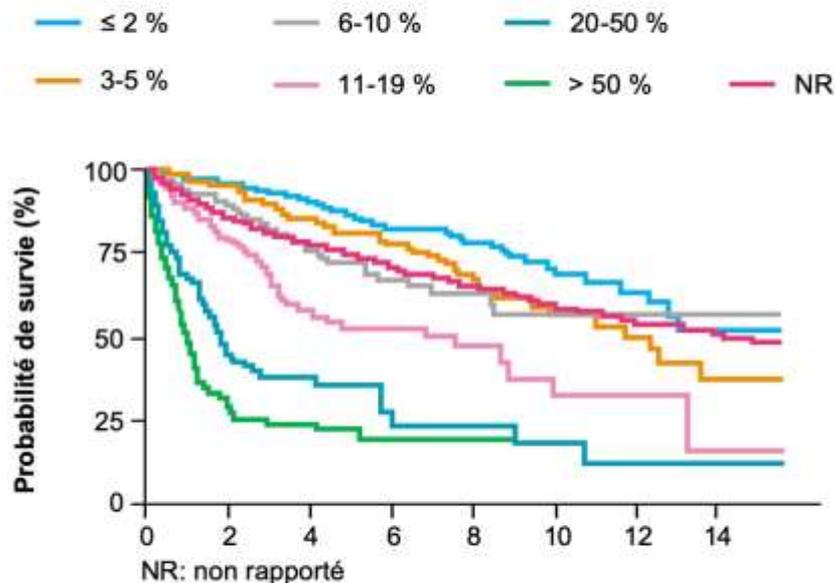


Borbath I., registre ENETS, 10 102 patients

Données épidémiologiques en Europe (2)

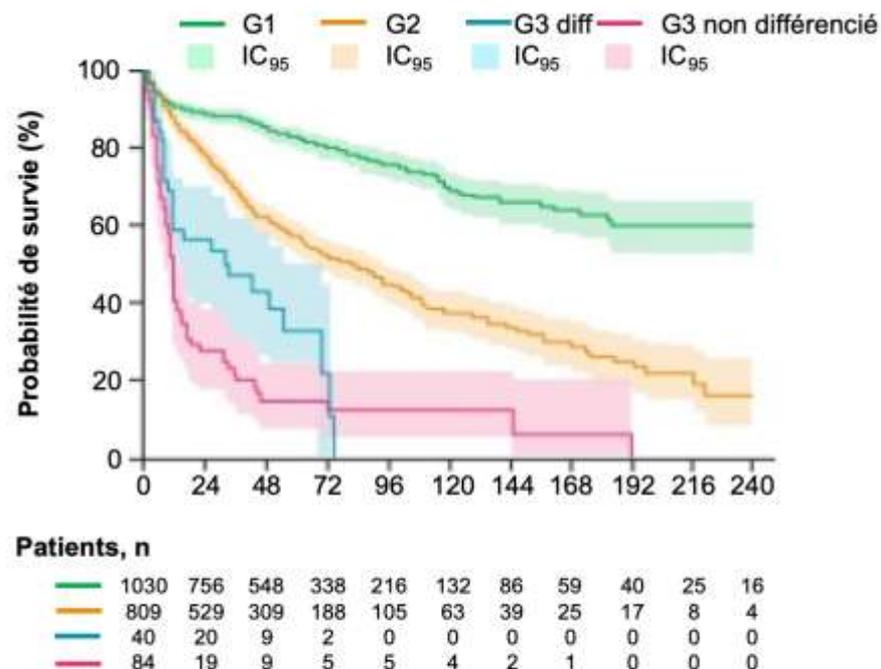
- Survie toujours fortement corrélée au stade et au grade.
 - Le Ki67 est interprété en termes de catégories mais il s'agit d'une variable continue avec un pronostic qui s'aggrave au fur et à mesure de son augmentation.

Survie globale en fonction du Ki67

Nunez-Valdovinos et al., *Oncologist* 2018

- Pronostic des TNE G3 significativement meilleur que celui des CNE G3.

Survie globale en fonction du grade

Rindi G et al., *Neuroendocrinology* 2018

Données épidémiologiques en Europe (3)

- Au sein de la catégorie G3, les CNE sont relativement plus fréquents dans les localisations plus rares alors que les TNE sont plus fréquentes dans le pancréas ou le grêle.

Distribution des CNE et TNE selon la localisation

Caractéristiques	Tous les cas	TNE G3	CNE G3
Nombre, n (%)	204 (100)	37 (18)	167 (79)
Pancréas	65 (32)	24 (65)	41 (25)
Côlon	31 (15)	0 (0)	31 (19)
Primitif inconnu	28 (14)	3 (8)	25 (15)
Rectum	24 (12)	3 (8)	21 (13)
Estomac	17 (8)	3(8)	14 (8)
Autre	13 (6)	1 (3)	12 (7)
Intestin grêle	11 (5)	2 (5)	9 (5)
Œsophage	8 (4)	0 (0)	8 (5)
Duodénum	7 (3)	1 (3)	6 (4)
Ki-67, médiane (range)	70 (21-100)	30 (21-70)	80 (25-100)

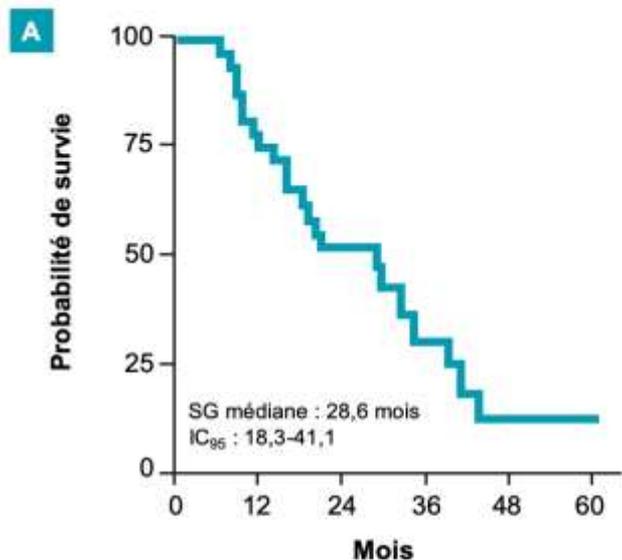
Heetfeld et al., *Endocr Relat Cancer* 2015

- La chirurgie ne doit pas être systématiquement refusée dans les CNE, surtout dans les formes localisées où elle peut augmenter la survie.
- Le pronostic des TNE appendiculaires est excellent (récidive locale très rare, à distance exceptionnelle).

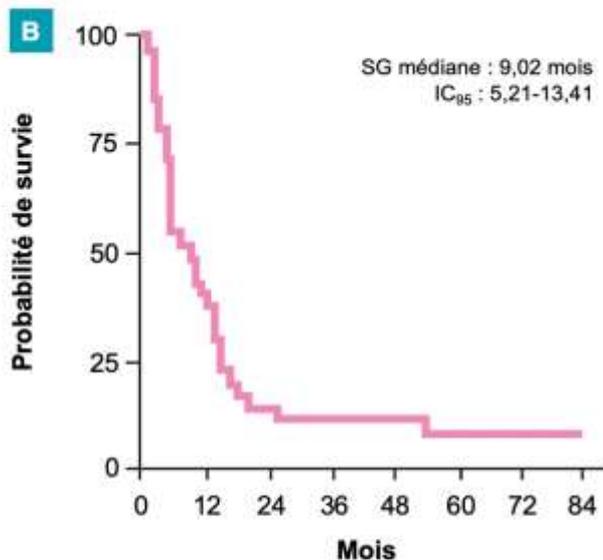
Données épidémiologiques en Europe (4)

- Mauvais pronostic des tumeurs mixtes neuroendocrines et non endocrines (MiNEN), même localisées.
- Survie sans récurrence médiane des MiNEN localisées : 14,0 mois (IC₉₅: 9,21-24,36).

Survie globale des MiNEN localisées (A) et avancées (B)



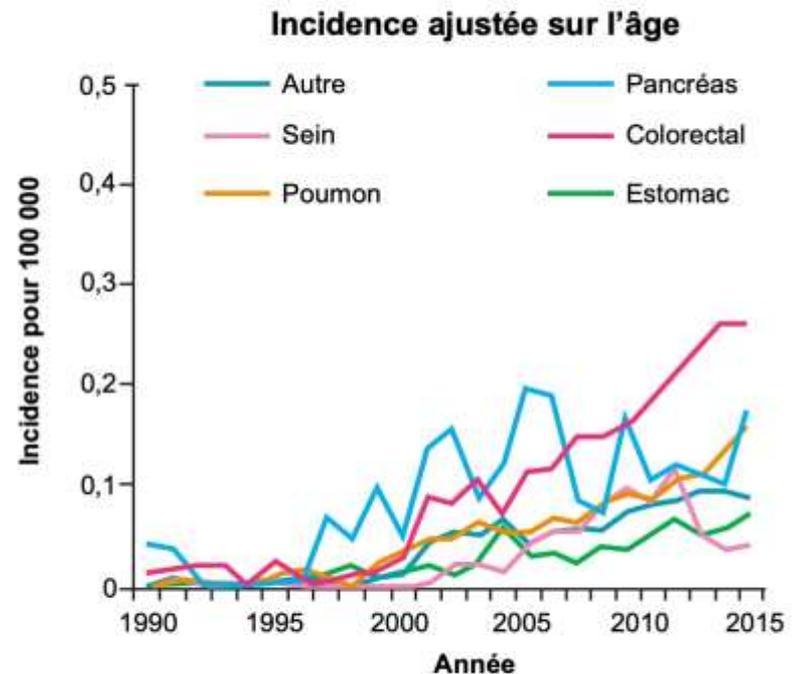
Frizziero et al.,
World J Gastroenterol 2019



- Le comportement des TNE est très variable selon la localisation.
- La prise en charge du patient doit tenir compte de tous les paramètres et être discutée au cas par cas.

Données épidémiologiques en Chine

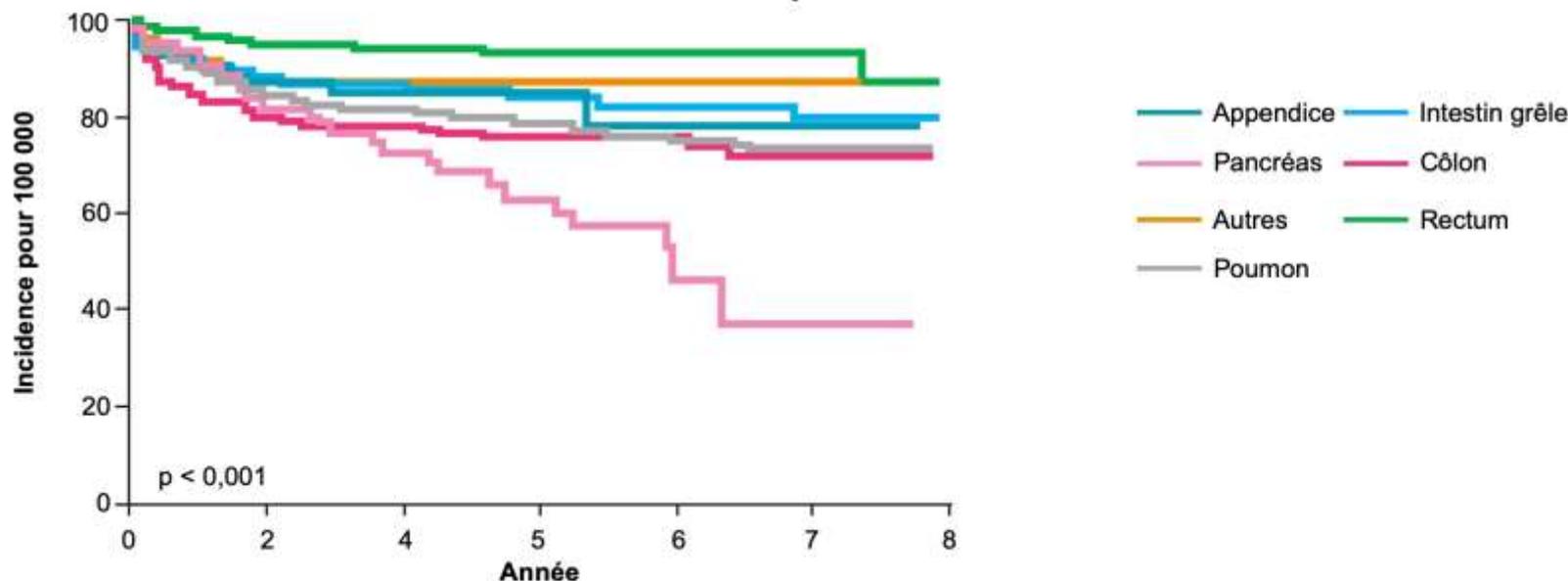
- Incidence des TNE : 1,38/100 000 après exclusion des cancers médullaires de la thyroïde et des cancers bronchiques à petites cellules.
- Augmentation de l'incidence au cours du temps, pour toutes les localisations.
- Incidence plus importante chez les hommes (1,60) que chez les femmes (1,35).
- Pic d'incidence à 65-70 ans puis décroissance.
- Incidence très élevée des TNE bronchiques (68 % des cas), suivi des localisations pancréatiques (8,4 %) et gastriques (5,8 %) mais incidence très faible des TNE du grêle.
- Peu de modifications de la survie au cours du temps : environ 50 % de survie à 5 ans, stable depuis 2003, toutes localisations confondues ; meilleure survie chez les femmes que chez les hommes.



Données épidémiologiques aux États-Unis (1)

- Incidence toujours en augmentation : 8,4/100 000 en 2016 (données SEER).
- Augmentation particulièrement importante pour les TNE bronchiques, intestinales et rectales ; et des formes localisées et de grade G1 (*Dasari A et al., JAMA Oncol 2017*).
- Prévalence estimée à 171 321 en 2014 (versus 103 312 en 2004). Des études autopsiques ont montré une prévalence d'environ 1 % des tumeurs carcinoïdes.
- Après résection à visée curative, les récives atteignent un plateau après 2 ans pour beaucoup d'organes sauf le pancréas où les rechutes continuent à apparaître au cours du temps.

Survie sans récive après résection selon la localisation



Données épidémiologiques aux États-Unis (2)

- Le syndrome carcinoïde (SC) est rare dans les formes localisées, sauf pour l'intestin grêle ; au total, environ 20 % des patients avec TNE ont un SC.

Incidence du SC selon le stade et la localisation de la tumeur primitive

Stade	Localisé	Régional	Métastases à distance
Appendice	NR*	NR*	NR*
Caecum	NR*	38/113 (34 %)	28/54 (52 %)
Colon ou rectum	78/945 (8 %)	14/54 (26 %)	26/75 (35 %)
Poumon, larynx, trachée ou autre organe respiratoire	83/1044 (8 %)	19/239 (8 %)	30/196 (15%)
Autre	102/604 (17 %)	16/62 (26 %)	52/100 (52 %)
Duodénum, jéjunum ou iléon	155/817 (19 %)	248/670 (37%)	242/436 (56 %)

Données exprimées selon n/N (%) * NR: non rapporté dans la base SEER

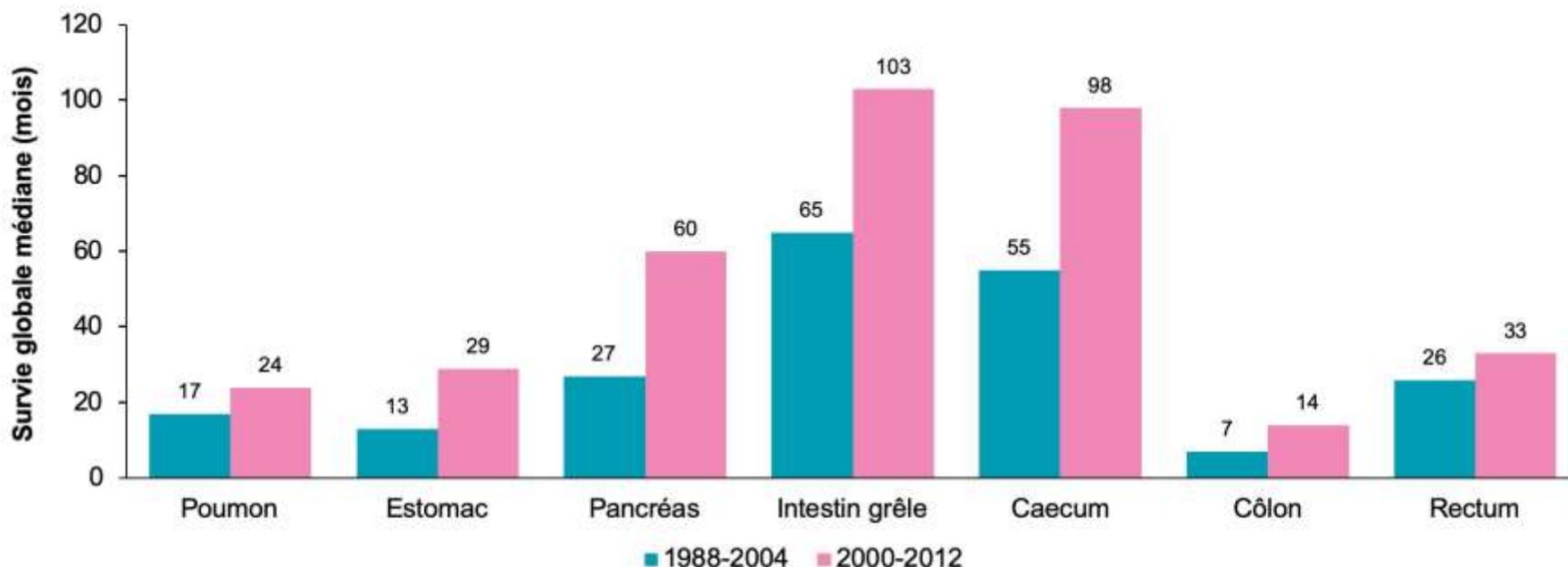
- La diarrhée impacte significativement la qualité de vie à partir de 4 selles/jour ; les flushs impactent la qualité de vie dès qu'ils sont présents.



Données épidémiologiques aux États-Unis (3)

- Amélioration du pronostic pour toutes les TNE, y compris les formes métastatiques

Médiane de survie globale selon la période et la localisation de la tumeur primitive



- Chaque type de TNE reste rare mais l'incidence continue à augmenter.
- Le syndrome carcinoïde (20% des patients) altère la qualité de vie même lorsque diarrhée et flush sont modérés.
- Le pronostic des TNE s'est amélioré au cours des dernières années.

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre II

Diagnostic

Dr Anne Visbecq (Angers)

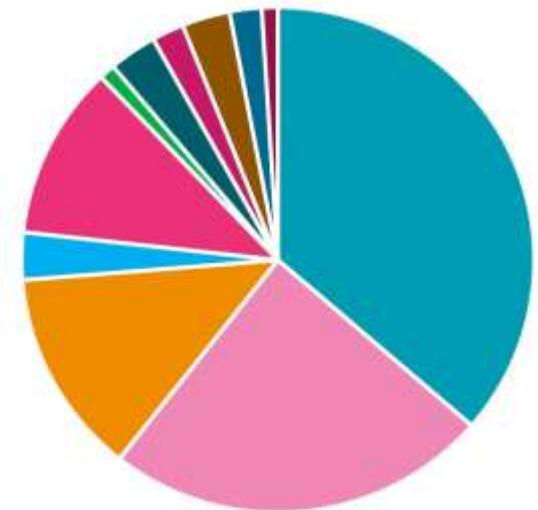


Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

Néoplasies non neuroendocrines mimant les NEN (1)

- Les NEN dérivent d'un tissu épithélial (TNE, cytokératines +) ou neuroectodermique (paragangliomes, phéochromocytomes, cytokératines) et sont caractérisées par sa morphologie endocrine et par la positivité des marqueurs NE dont chromogranine A (CgA)/synaptophysine (SYN).
- Revue des lames de 4 049 patients vus dans un centre en Allemagne entre 2009 et 2019.
- Âge moyen 60 ans (0-97).
- Localisations tumorales les plus fréquentes : pancréas et tube digestif.
- Parmi les 1 681 tumeurs exprimant des caractéristiques NE (morphologie et au moins 1 des 2 marqueurs), 1 413 NEN (84 %) et 268 non NEN (16 %).

Origine des échantillons



- Pancréas (36 %)
- GI (24 %)
- Foie (13 %)
- Organes endocrines (11 %)
- Cavité abdominale (3 %)
- Poumon (3 %)
- Ganglions (3 %)
- Gynéco (1 %)
- Tête et cou (2 %)
- Tissus mous (2 %)
- Tractus urinaire (2 %)

Néoplasies non neuroendocrines mimant les NEN (2)

- Répartition des principales non NEN : tumeurs surrenaliennes 26 %, adénocarcinomes 16 %, adénocarcinomes à cellules caliciformes 15 %, carcinomes à cellules acineuses 10 %, tumeurs mésoenchymateuses 9 %, hyperplasies NE 8 %, tumeurs solides pseudopapillaires 4 %, carcinomes indifférenciés 3 %.
 - Diagnostics différentiels importants dans le pancréas :
 - Carcinomes à cellules acineuses : IHC+ : trypsine, BCL10. Attention aux MINEN assez fréquentes,
 - Tumeurs solides et pseudopapillaires : IHC+ : bêta-caténine nucléaire, vimentine.
 - 19 à 45 % des carcinomes à cellules acineuses sont CgA et/ou SYN positifs, 90 % des néoplasies surrenaliennes sont positives pour la SYN (généralement CgA négatives), 35 à 40 % des sarcomes d'Ewing sont positives pour la SYN (généralement CgA négatives).
 - D'autres marqueurs permettent de redresser le diagnostic et de caractériser ces tumeurs non NEN mimant les NEN.
- **Les néoplasies non neuroendocrines exprimant des marqueurs neuroendocrines (chromogranine A et / ou synaptophysine) ne sont pas exceptionnelles. Il faut savoir les identifier en utilisant d'autres marqueurs.**

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre III

Traitement systémique

Dr Anne Visbecq (Angers)



Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

Traitement des TNE G3 (1)

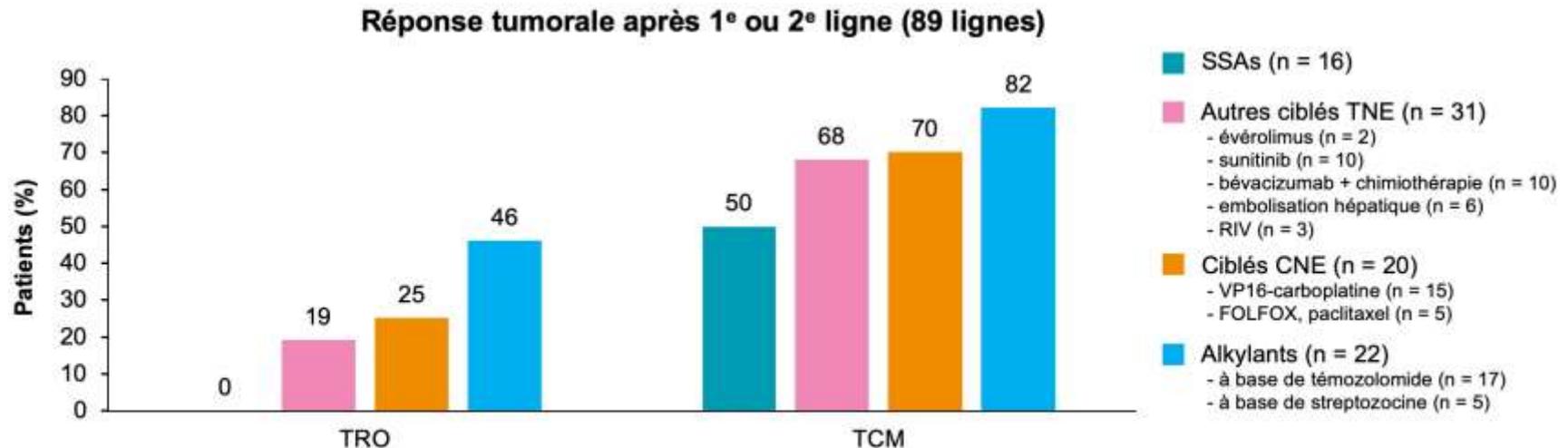
- Analyse rétrospective de 55 patients avec TNE GEP G3 avancée traités dans 4 centres (France, Royaume-Uni, Espagne et Allemagne).
- Objectifs : TRO selon le type de traitement (ciblé CNE, alkylant ou analogue (1^{re} et 2^e ligne) et facteurs associés au TRO et à la survie globale.
- Ki67 médian 30 %.
- Majorité de TNEP, métastases synchrones dans 85 % des cas et extra-hépatiques chez plus de la moitié des patients, TEP FDG positive dans 83 % des cas.

Caractéristiques des patients

Caractéristiques		N ou médiane	% ou IIQ
Âge (années)		55,9	45,4-65,8
Homme		31	56,4
Chromogranine A		49	89,1
Synaptophysine		46/47	97,9
Ki67 (%)		30	25-40
Tumeur primitive	Pancréas/biliaire	37	63,7
	Côlon/intestin/estomac	12	21,8
	Inconnu/autre	6	10,9
Résection tumeur primitive		12	21,8
Performance status en 1 ^{re} ligne	PS-0	24	43,6
	PS-1	26	47,3
	PS-2	5	9,1
Symptômes liés à la tumeur		35	63,6
Syndrome hormonal		14	25,2
Stade	Localement avancé	1	1,8
	M1a (métastases hépatiques)	25	45,5
	M1b (métastases extra-hépatiques)	18	32,7
	M1c (métastases hépatiques et osseuses)	11	20
Métastases extrahépatiques		29/54	52,7
Métastases synchrones		47/54	85,5
Avidité en FDG-PET > foie		25/30	83,3
Imagerie SSTR positive		42/48	76,4

Traitement des TNE G3 (2)

- Taux de réponse et taux de contrôle de la maladie plus élevés avec les agents alkylants (associés à la réponse en analyse multivariée).



TRO: taux de réponse objective, TCM: taux de contrôle de la maladie

- La localisation pancréatique était significativement associée à la réponse aux alkylants et le Ki67 était significativement associé à la réponse à platine VP16.
 - Survie globale associée au Ki67 et à la résection de la tumeur primitive en analyse multivariée.
- **Les alkylants ont permis d'obtenir les taux de réponse les plus élevés dans cette cohorte de TNE GEP G3 avancées, quel que soit le Ki67.**

Chimiothérapie dans les carcinomes neuroendocrines (1)

- Étude française rétrospective : analyse des données de patients atteints de CNE digestifs ou de primitif inconnu traités par platine-étoposide en 1^{re} ligne.
- 27 patients inclus (17 dacarbazine/5FU et 10 TEMCAP) traités en 2, 3 ou \geq 4^e ligne.
- Objectif principal : analyse de la SSP.
- Localisation : pancréas (10), colorectal (7), biliaire (5), gastrique (3), inconnu (2).
- Ki67 médian 80 %.
- SSP médiane de 3 mois (IC₉₅ : 2,2-3,7), sans différence entre les 2 schémas de CT ; SG médiane 7,2 mois (IC₉₅ : 2,2-12,2).
- Réponse clinique 46 %, biologique 25 % et radiographique 25 %.
- En analyse multivariée, l'absence de métastases osseuses était le seul facteur indépendamment associé à la SSP.

Chimiothérapie dans les carcinomes neuroendocrines (2)

Caractéristiques du traitement et résultats

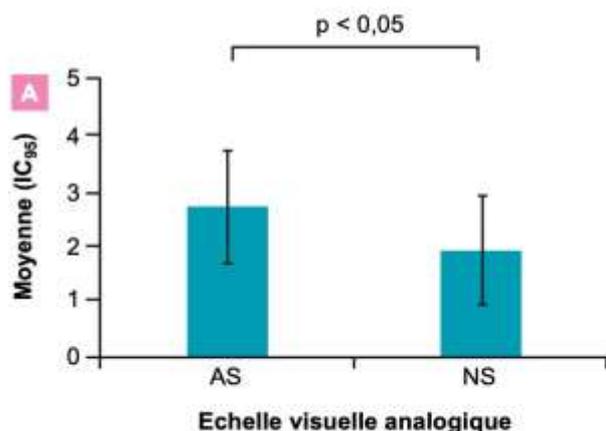
	À base de dacarbazine (n = 17)	À base de témozolomide (n = 10)	Total (n = 27)
Nombre de traitements systémiques préalables, n (%)			
1	9 (53)	5 (50)	14 (52)
2	7 (41)	4 (40)	11 (41)
≥ 3	1 (6)	1 (10)	2 (7)
Délai médian entre diagnostic et 1 ^{er} cycle, mois (extrêmes)	9,8 (0,2-25,0)	9,5 (0,6-37,2)	9,8 (0,2-37,2)
Durée médiane du traitement, mois (range)	2,9 (0,1-13,1)	4,2 (0,1-8,0)	3,0 (0,1-13,1)
Nombre médian de cycles d'alkylants (range)	4 (1-6)	4 (1-8)	4 (1-8)
Nombre médian de cycles de 5FU, (range)	4 (1-6)	3 (0-6)	3 (0-6)
Patients recevant G-CSF, n (%)	7 (41)	2 (20)	9 (33)
Réponse clinique, n (%)	9/16 (56)	3 (30)	12/26 (46)
Réponse objective, n (%)	7 (41)	2 (20)	9 (33)
Survie sans progression médiane, mois (IC ₉₅)	23,9 (2,0-3,8)	3,4 (1,2-5,6)	3,0 (2,2-3,7)
Survie globale médiane, mois (IC ₉₅)	5,0 (1,6-8,4)	8,6 (0,5-16,7)	7,2 (2,2-12,2)

→ **Très mauvais pronostic des CNE en 2^e ligne mais une chimiothérapie à base de dacarbazine ou témozolomide permet d'obtenir une réponse chez environ un tiers des patients**

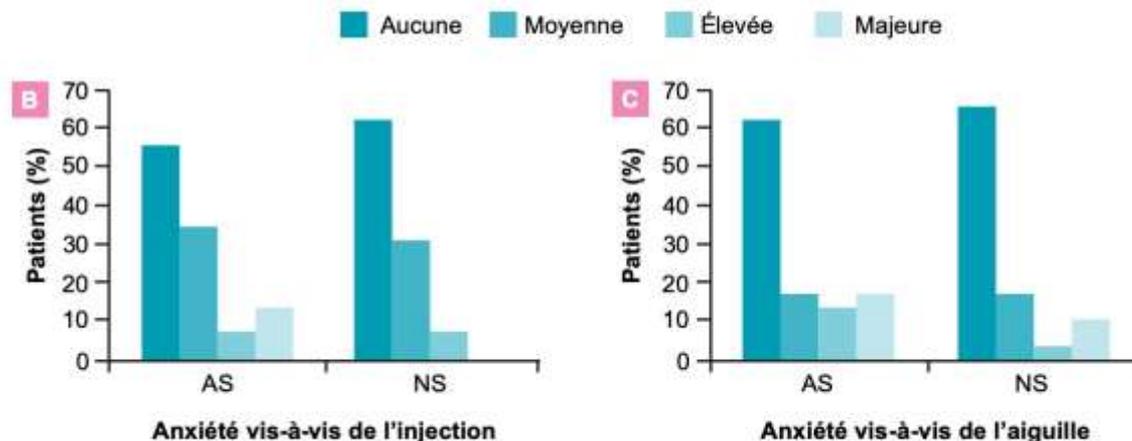
Évaluation d'un nouveau dispositif d'administration du lanréotide autogel (1)

- Étude évaluant la nouvelle version de seringues préremplies (NS) pour administration du lanréotide autogel (LA) versus ancienne seringue (AS) : étude SONATE.
- Questionnaires administrés pour l'AS puis après 3 mois d'utilisation de la NS.
- Analyse des questionnaires de 29 patients atteints de TNE et 16 infirmières.
- Réponses des patients : diminution de la douleur moyenne et de l'anxiété avec la NS.

Réponses des patients : douleur

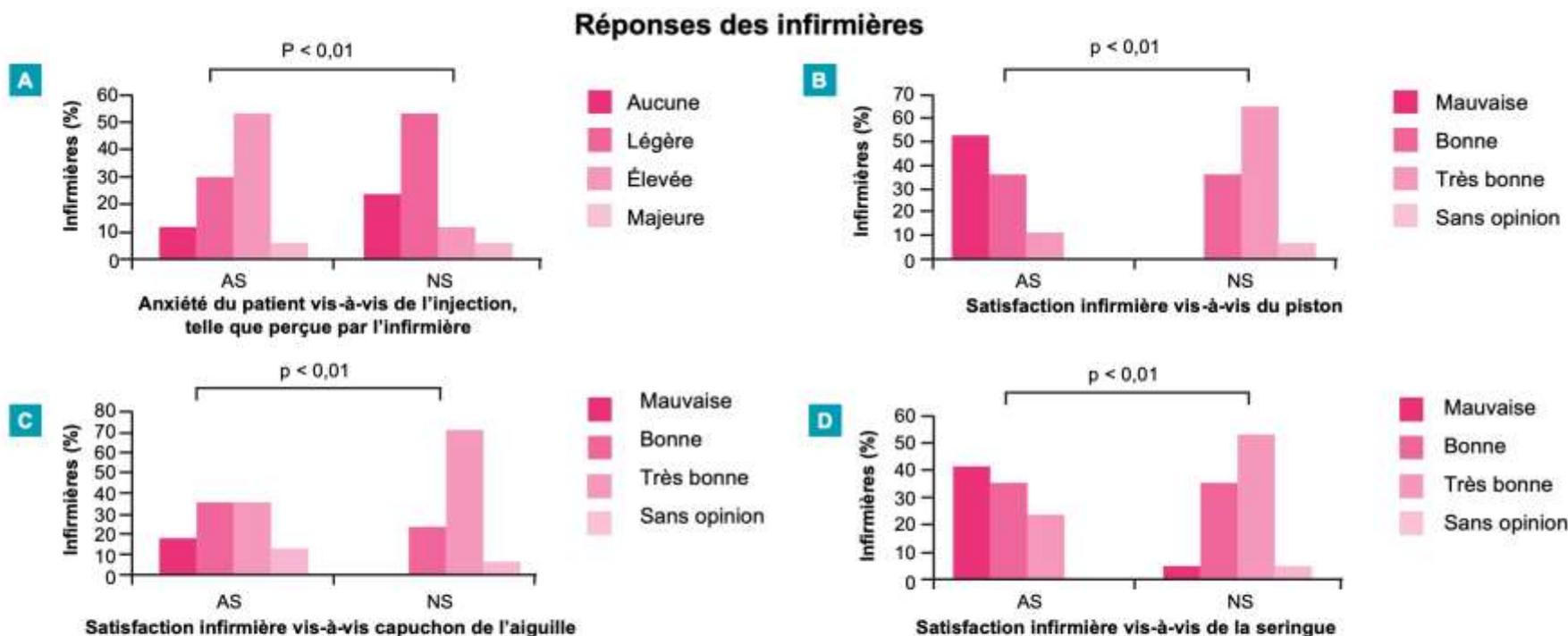


Réponses des patients : anxiété



Évaluation d'un nouveau dispositif d'administration du lanréotide autogel (2)

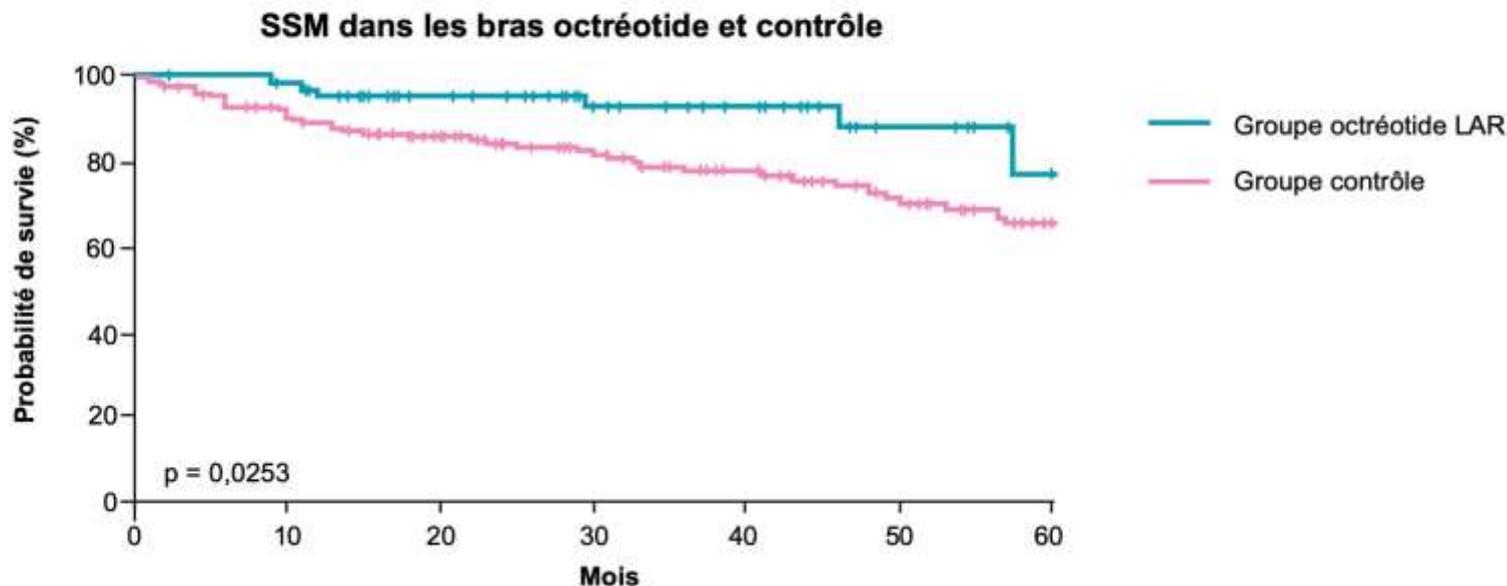
- Réponses des infirmières : proportion plus importante d'infirmières très satisfaites du dispositif pour les différents éléments de la NS versus AS.



→ La nouvelle seringue préremplie de lanréotide autogel a montré un niveau de satisfaction plus élevé que l'ancienne seringue chez les patients et chez les infirmières

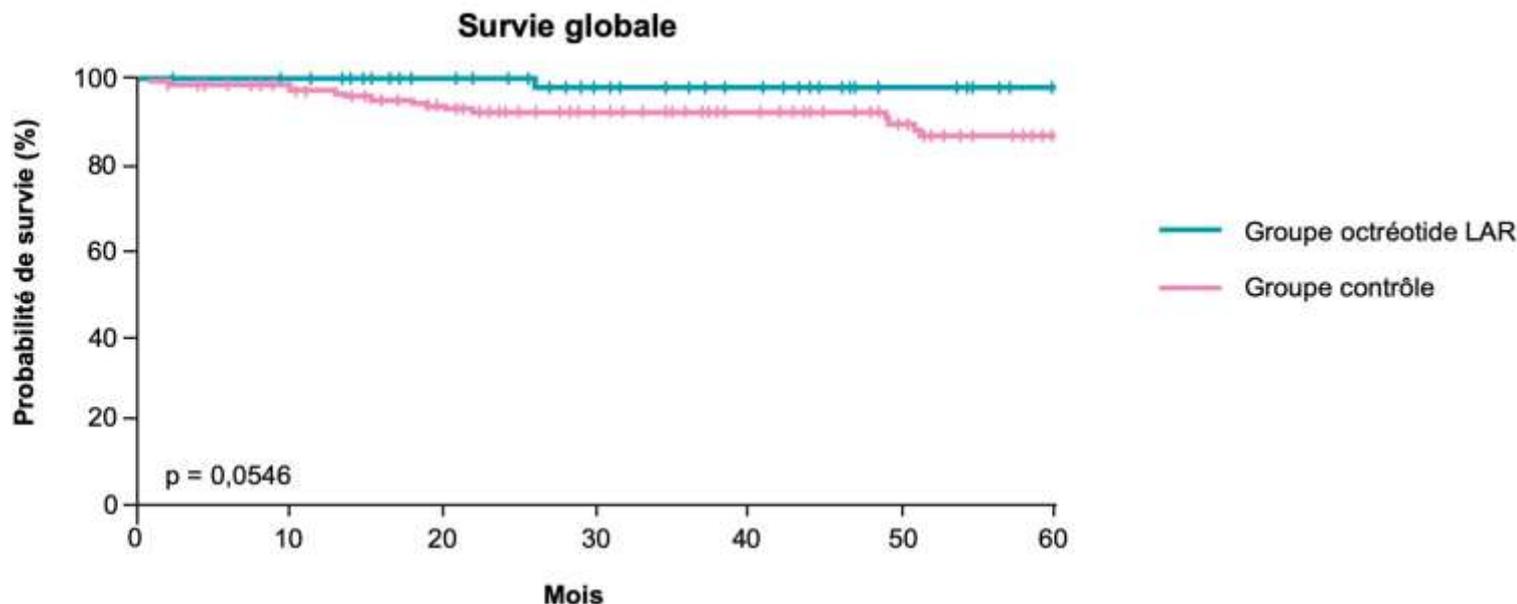
Traitement adjuvant par analogues de la somatostatine (1)

- Évaluation de l'intérêt de l'octréotide LAR en traitement adjuvant chez des patients ayant eu une TNEP de grade 2 réséquée.
- Étude en vie réelle de 237 patients opérés dans 3 centres experts entre 2008 et 2018 : 66 ayant reçu au moins 6 mois d'octréotide LAR et 171 sans traitement adjuvant (groupe contrôle), taux de résection R0 97,0 % et 94,2 %, respectivement (non statistiquement différent).
- Caractéristiques comparables dans les 2 groupes sauf invasion microvasculaire et invasion nerveuse péripancréatique plus élevées dans le groupe octréotide.
- Survie sans maladie (SSM) significativement plus élevée dans le groupe octréotide.



Traitement adjuvant par analogues de la somatostatine (2)

- Différence de survie globale à la limite de la significativité en faveur de l'octréotide adjuvant



- Dans cette étude rétrospective, un traitement adjuvant par analogues de la somatostatine a semblé montrer une amélioration de la survie sans maladie chez des patients avec TNE pancréatique réséquée.
- Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données.

Insuffisance pancréatique exocrine après traitement adjuvant par analogues de la somatostatine

- Objectif : évaluer la survenue d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) chez des patients atteints de TNE gastrointestinale (GI) traités par SSA pendant au moins 12 mois.
- Étude prospective observationnelle menée dans un centre en Italie, série de patients consécutifs avec TNE gastro-intestinale sporadique ; exclusion des TNE pancréatiques.
- Diagnostic d'IPE fait sur la clinique et sur un taux d'élastase fécale (EF-1) < 200 mcg/g.
- Parmi 35 patients inclus, 7 (20 %) ont développé une IPE.
- En analyse univariée, les facteurs associés à l'IPE étaient l'âge (OR : 1,10), l'hémoglobine glyquée (OR : 4,81) et la calcémie (OR : 0,09). La durée de traitement par SSA n'était pas associée à la survenue d'une IPE.
- En analyse multivariée, seule l'HbA1C était associé à la survenue d'une IPE.

→ **La survenue d'une IPE peut survenir sous traitement par SSA , il faut y penser car elle peut provoquer des symptômes digestifs pris à tort pour une manifestation de la TNE et avoir des conséquences nutritionnelles**

Lanréotide forte dose : étude CLARINET FORTE

- Étude de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance de l'administration de lanréotide autogel (LA) 120 mg tous les 14 jours chez des patients avec TNE du pancréas (TNEP) ou du grêle (TNEG) avancée, bien différenciée G1 ou G2, SSTR2 positive, progressant sous LA 120 mg tous les 28 jours (depuis au moins 24 semaines).
 - Étude ouverte non comparative, 50 patients/cohorte (TNEP et TNEG).
 - Durée de l'étude : 48 semaines pour les TNEP et 96 semaines pour les TNEG avec évaluations tous les 3 mois.
 - Cohorte TNEP : âge moyen : 63,3 ans, hommes : 42 %, ECOG PS 0 : 81 %, grade 2 : 77,1 %, diarrhée : 17 %, flushs : 8 %.
 - Cohorte TNEG : âge moyen : 67,1 ans, hommes : 57 %, ECOG PS 0 : 76,5 %, grade 2 : 45,1 %, diarrhée : 42 %, flushs : 28 %.
 - Score santé globale QLQ C30 moyen : 68,0.
 - Critère principal : SSP médiane. Analyse des données prévue fin 2020.
- **L'étude CLARINET FORTE va apporter des données sur l'administration de lanréotide autogel 120 mg/14 jours.**
- **La population incluse est représentative de celle des patients nécessitant une intensification thérapeutique.**

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre IV

Radiothérapie interne vectorisée

Dr Anne Visbecq (Angers)

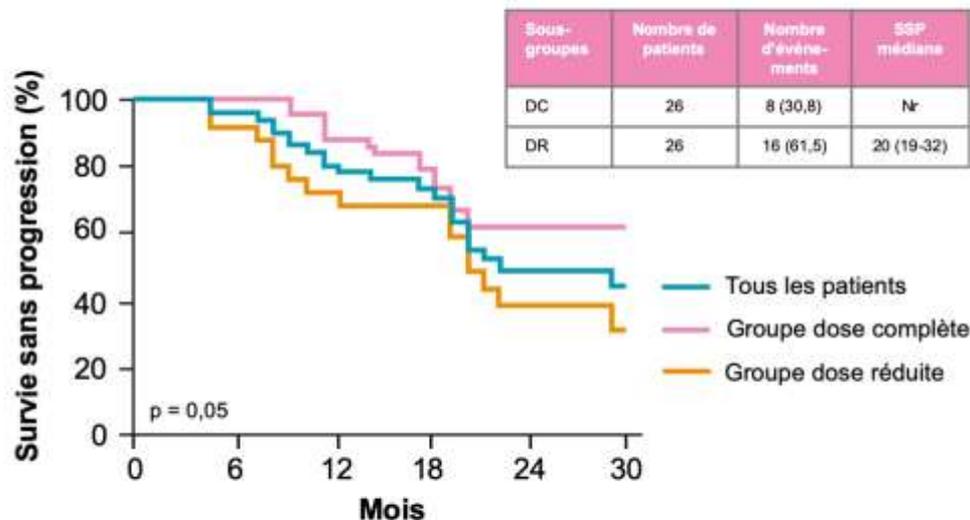


Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

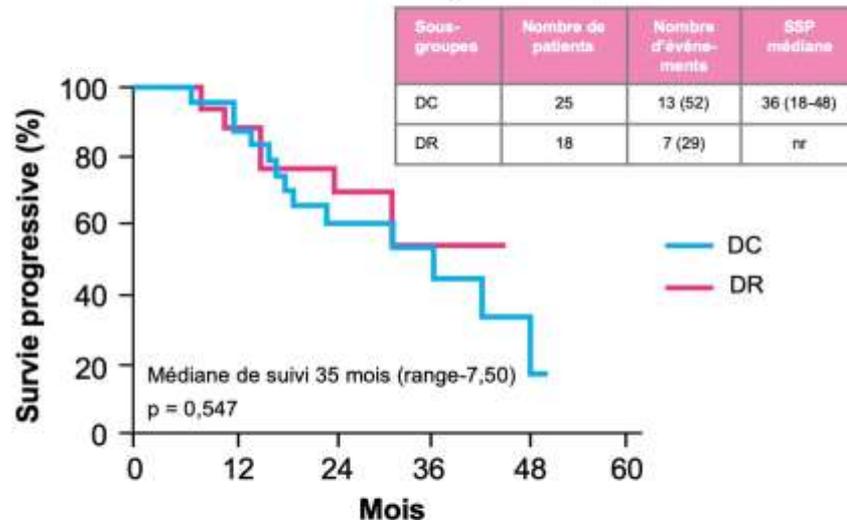
Quel schéma thérapeutique pour la RIV ? (1)

- Schéma recommandé pour Lutathera : 4 administrations de 7,4 GBq toutes les 8 semaines.
Optimal pour tous les patients ?
 - Faut-il augmenter l'intervalle de dose chez les patients fragiles et le diminuer en cas de tumeur rapidement progressive ?
- Diminution de la dose chez les patients à risque ?
 - Dans les TNEP, des doses plus faibles étaient associées à une diminution de la SSP.
 - Dans les TNE du grêle les résultats étaient similaires pour la dose réduite (DR) et pour la dose complète (DC).

Doses réduites, TNEP



Doses réduites, TNE du grêle

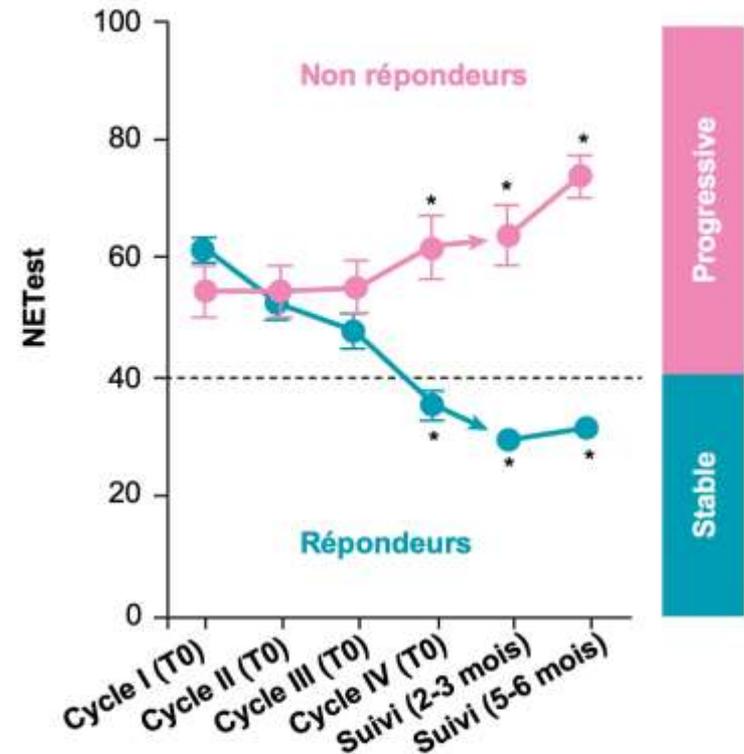


- Des essais sont en cours pour évaluer des schémas différents avec demi-dose sur un plus grand nombre de cycles, ou réduction de l'intervalle de dose à 5 semaines vs 8-10 semaines.

Quel schéma thérapeutique pour la RIV ? (2)

- Dosimétrie : peu pratiquée en routine
 - Faut-il adapter le traitement en fonction de la dose reçue par la moelle osseuse ? Le rein ? La tumeur ?
 - Faut-il arrêter le traitement si une dose suffisante a été atteinte ?
 - Faut-il prendre en compte la radiosensibilité du tissu ?
- Administration intra-artérielle pour une administration plus ciblée ? Résultats encourageants mais peu utilisée, technique plus complexe et réservée aux cas avec maladie hépatique prédominante.
- Association de la RIV à la chimiothérapie. Recherche d'un effet synergique (radiosensibilisation et chimiosensibilisation). Amélioration de la réponse pour les tumeurs rapidement progressives/TEPFDG+ mais augmentation potentielle du risque d'hémopathies malignes (syndromes myélodysplasiques (4,8 % vs 2,3 %).
- Développement de biomarqueurs sanguins : utilisation du NETest pour surveiller la réponse à la RIV (augmentation chez les non répondeurs et diminution chez les répondeurs).

Évolution du NETest selon la réponse à la RIV



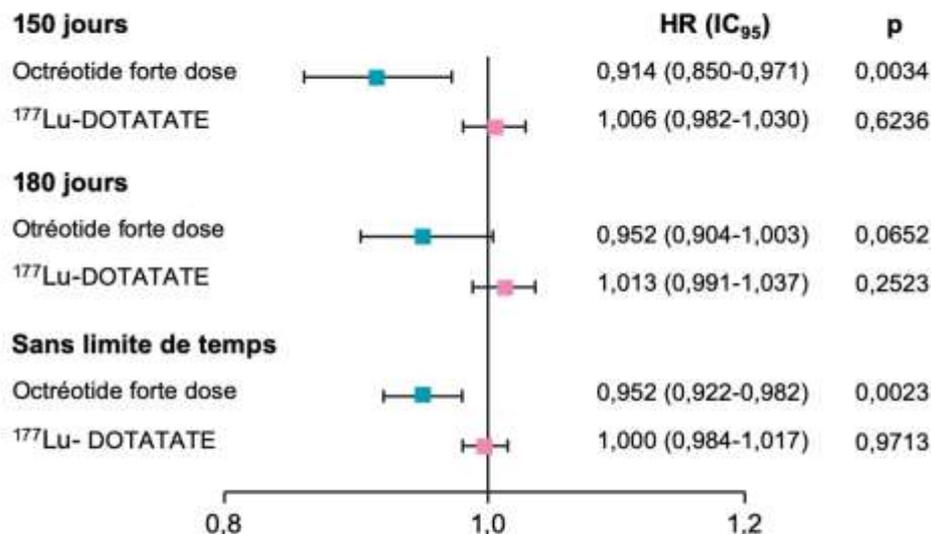
Bodei L et al., EJNMMI 2019)

→ **Des outils de prédiction de l'efficacité et de la toxicité doivent être encore développés et affinés pour optimiser le traitement par RIV.**

Évaluation de la réponse à la RIV (1)

- Les critères d'évaluation de la réponse doivent être adaptés au type de tumeur et au type de traitement : RECIST, mRECIST, iRECIST, CHOI, RANO...
- Avec la RIV, les interactions entre le traitement et la tumeur sont complexes, la réponse n'est pas linéaire et elle est retardée.
- L'imagerie par scanner ou IRM est utile mais insuffisante. Dans l'étude NETTER-1, pas d'association significative entre réponse tumorale et SSP dans le bras RIV.
- Quelques pièges à éviter :
 - La chromogranine A peut augmenter au début du traitement.
 - Des pseudoprogessions sont observées après RIV chez environ 10 % des patients : ne pas arrêter le traitement !

Réponse tumorale et SSP, NETTER-1



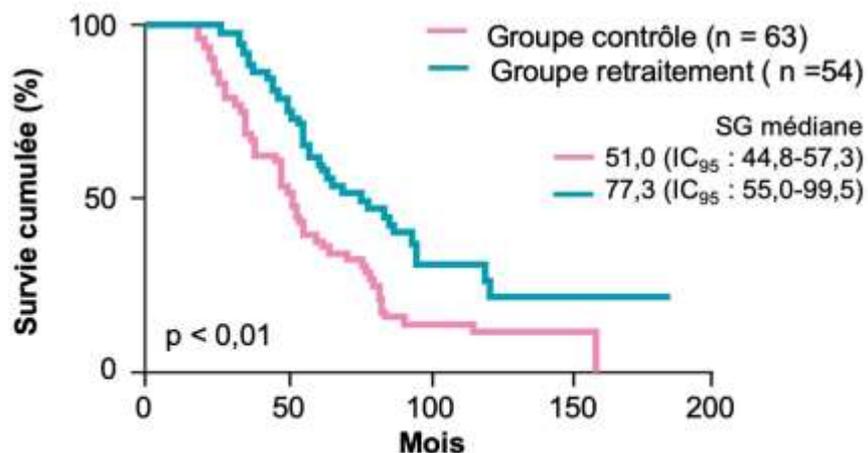
Évaluation de la réponse à la RIV (2)

- Pistes d'amélioration pour l'évaluation de la réponse
 - Nouvelles techniques d'IRM fonctionnelle : ADC biomarqueur de réponse ?
 - Apport essentiel de la TEP au ^{68}Ga couplée au scanner : meilleure caractérisation des lésions, permet de distinguer la pseudoprogression d'une vraie progression, meilleure visualisation des métastases osseuses et image plus globale de la charge tumorale dans tout l'organisme.
 - Évaluation du taux de croissance tumorale avant, pendant et après traitement.
 - Apparition de signatures génomiques sanguines associées à la réponse à la RIV (PRRT Predictive Quotient : PPQ).
- **Il faut combiner plusieurs critères pour évaluer la réponse à la RIV.**
- **L'imagerie des récepteurs à la somatostatine couplée au scanner (TEP/CT) est l'une des meilleures techniques d'évaluation.**

Retraitement par RIV (1)

- Série de patients retraités par RIV aux Pays-Bas.
- TNE exprimant les récepteurs à la somatostatine, contrôle de la maladie sous RIV initiale (RIV1 : 7,4 GBq x 4), SSP \geq 18 mois à compter du 1^{er} cycle et progression secondaire.
- 2 cycles supplémentaires (RIV2 : 7,4 GBq x 2) ; suivis de 2 autres cycles (RIV3 : 7,4 GBq x 2) si bonne réponse puis nouvelle progression. Au maximum, dose totale cumulée de 59,2 GBq.
- Comparaison avec un groupe contrôle de patients éligibles mais non retraités. Pas de différence significative de SSP médiane après la RIV1.
- TNE du grêle : 54 patients retraités et 63 contrôles.

Survie globale, TNE du grêle après RIV1
et RIV2 \pm RIV3



Taux de réponse, TNE du grêle
après RIV1 et RIV2 \pm RIV3

Groupe	RO	S	P
RIV1	27 (50 %)	27 (50 %)	Excl.
RIV2	5 (9,3 %)	33 (61,1 %)	12 (22,2 %)
RIV3	-	2 (100 %)	-

Retraitement par RIV (2)

- TNEP : 53 patients retraités et 20 contrôles. Pas de différence statistiquement significative de SG mais 94 mois dans le groupe retraité vs 62 mois dans le groupe contrôle.

Taux de réponse, TNEP après RIV1 et RIV2 ± RIV3

Groupe	RO	S	P
RIV1	37 (69,8 %)	15 (28,3 %)	Excl.
RIV2	11 (20,8 %)	29 (54,7 %)	12 (22,2 %)
RIV3	3 (75,0 %)	1 (25,0 %)	

- Tolérance : pas de différences entre contrôles et RIV2 ou RIV3. Incidence totale des hémopathies malignes : 3,5 % pour le groupe contrôle et délai médian de survenue 28,7 mois après la RIV1 vs 2,2 % pour les retraités et délai médian de 33,8 mois.

Toxicités de grade 3 ou 4 après RIV1 et RIV2 ± RIV3c

	Grade 3 (CTC 3.0) Hématologique/rénal (%)	Grade 4 (CTC 3.0) Hématologique/rénal (%)
Groupe contrôle : RIV1 (n = 230)	12,6/0,4	2,6/0
Groupe retraité :		
RIV1 (n = 181)	10,5/0	0,6/0
RIV2 (n = 181)	6,6/0	0,6/0
RIV3 (n = 13)	7,7/0	0/0

Retraitement par RIV (3)

- Données similaires obtenues dans d'autres études sur de plus petites cohortes.

Taux de réponse après retraitement par RIV

Étude	Patients (n)	Cycles de RIV	Suivi médian (mois)	RC/RP/RM (%)	Stabilité (%)	Progression (%)
Sabet, et al.	33	5-8	23	21,2	42,4	33,3
Van der Zwan, et al.	168	5-8	25	15,5	59,5	19,6
Rudisile, et al.	35	5-8	30,4	3,1	81,6	15,3

RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; MR : réponse mineure.

- Le retraitement par RIV est faisable et bien toléré jusqu'à une dose cumulée de 60 GBq.
- Le retraitement permet un contrôle de la maladie dans environ 75 % des cas avec des SSP de plus d'un an.
- Il est possible et peut être préférable de réaliser d'emblée 4 cycles à progression après une RIV initiale.

RIV après plusieurs lignes de traitement

- Évaluation de la survie après traitement par RIV en fonction du nombre de lignes préalables.
- Données du registre SEPTRALU (18 centres en Espagne). 145 patients avec TNE non résécable, exprimant les récepteurs à la somatostatine, traitée par RIV (pancréas 43 %, grêle 22 %, autres 22 %)
- Traitements préalables : SSA 96 %, évérolimus 42 %, sunitinib 27 %, interféron 6 %, 1 ligne CT 33 %, 2 lignes CT 11 %, 3 lignes CT 5 %, 4 lignes CT 3 %.
- SSP médiane 24,3 mois, SG médiane 28,1 mois. Association entre nombre de lignes et SSP courte avec HR 1,33, IC₉₅ : 1,04-1,68 ; p = 0,018. Pas de lien démontré avec le type de traitement préalable reçu.

SSP en fonction du nombre de lignes préalables

Lignes préalables	SSP (médiane, IC ₉₅)	SG (médiane, IC ₉₅)
0-1	31,5 (23,1-NA)	-
2	21,3 (10,4-NA)	-
3	24,3 (9,8-NA)	-
4	19,6 (12,1-NA)	26,8 (19,5-NA)
5+	12,4 (6,9-NA)	-

NA : non atteinte

→ **La RIV est efficace et bien tolérée même après de nombreuses lignes de traitement mais elle est plus efficace quand elle est administrée précocement.**

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre V

Stratégies thérapeutiques

Dr Anne Visbecq (Angers)



Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

Analyse intermédiaire étude ASPEN (1)

- Étude de cohorte prospective multicentrique internationale comparant la chirurgie à la surveillance chez des patients avec TNEP sporadique, non fonctionnelle ≤ 2 cm, prouvée cytologiquement/histologiquement ou avec TEP au ^{68}Ga positive. Pas de randomisation.
- Calendrier de l'étude : 2017-2022, 1 an de suivi. 43 centres participants.
- Cible : 1 000 patients. Analyse intermédiaire en décembre 2019 sur 401 patients enrôlés/386 analysés.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristique	Surveillance (n = 310)	Chirurgie (n = 76)	P
Âge médian, IIQ	65 (56-72)	58 (51-68)	<0,01
Localisation, n (%)			
Tête	83 (26,8)	15 (19,7)	0,08
Uncus	36 (11,6)	7 (9,2)	
Corps	107 (34,5)	22 (28,9)	
Queue	84 (27,1)	32 (42,2)	
Taille (mm), M (ET)	2,4 (3,0)	4,3 (3,8)	<0,01
Métastases hépatiques, n (%)	0	2 (0,2)	1
Ki67, M (ET)	1,4	2,4	0,01

IIQ : intervalle inter-quartiles ; M : moyenne ; ET : écart-type

Analyse intermédiaire étude ASPEN (2)

- Principales indications de la chirurgie : préférence des patients 45,6 %, préférence du médecin 35,4 %, dilatation du canal pancréatique 12,7 %.
- Type de chirurgie : duodéno pancréatectomie 20 %, pancréatectomie centrale 3 %, pancréatectomie distale 51 %, énucléation 17 %. Laparotomie dans 40 % des cas.
- Absence de complications dans 68 % des cas. Complications de grade 3 ou 4 dans 12 % des cas.

Résultats pathologiques chez les patients opérés, n = 76

Variable	N (%)
Taille tumorale, mm, médiane (IIQ)	14 (10-17)
Invasion périneurale	9 (11,8)
pT2	3 (3,9)
pN1	3 (3,9)
pM1	2 (2,6)

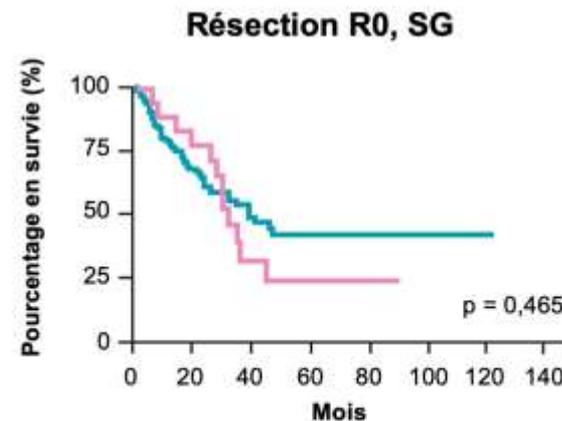
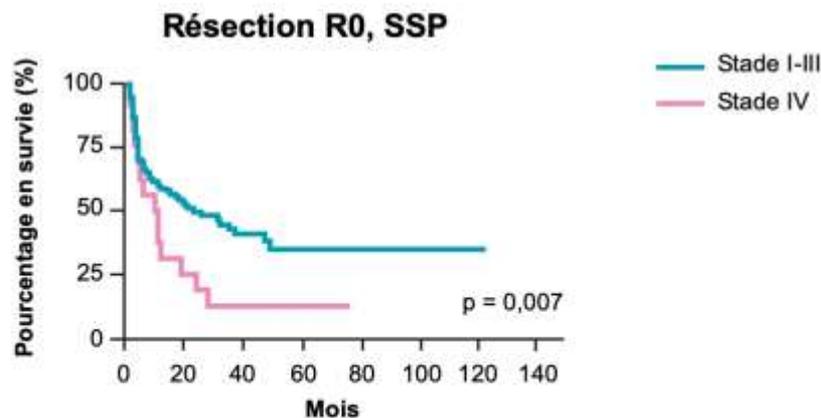
- La majorité des patients (80 %) ont une surveillance active, le principal facteur de choix de la chirurgie est la préférence du patient, le risque de malignité est très faible mais non nul.
- Cette étude décrit les pratiques mais ne permettra pas de conclure sur la question de la stratégie optimale chez ces patients.

Chirurgie dans les tumeurs de haut grade et MiNEN (1)

- Objectif de l'étude : déterminer le pronostic des patients ayant eu une résection chirurgicale pour NEN GEP de haut grade ou une MiNEN GEP.
- Participation de 8 centres ; données prospectives ou rétrospectives.
- Inclusion de 201 patients dont 143 (71,1 %) stade I-III et 58 (28,9 %) stade IV.
- CNE : 72 %, MiNEN : 23 %, TNE G3 : 5 %.
- Suivi médian 21 (1-123 mois).
- Diminution significative de SSP et SG entre stades I-III et IV.
- Chez les patients avec résection R0, différence significative de SSP mais pas de SG entre stades I-III et IV.

Localisation tumorale

Localisation	%
Côlon/rectum	52
Œsophage/cardia	19
Pancréas	10
Estomac	7
Intestin grêle	5
Duodénum	4
Vésicule biliaire	2
Anus	1



Chirurgie dans les tumeurs de haut grade et MiNEN (2)

- Stades I-III : augmentation significative de la SSP et SG en cas de résection R0 vs résection R1/R2 ; stade IV : augmentation significative de la SG en cas de résection R0

SSP et SG selon le stade et la résection

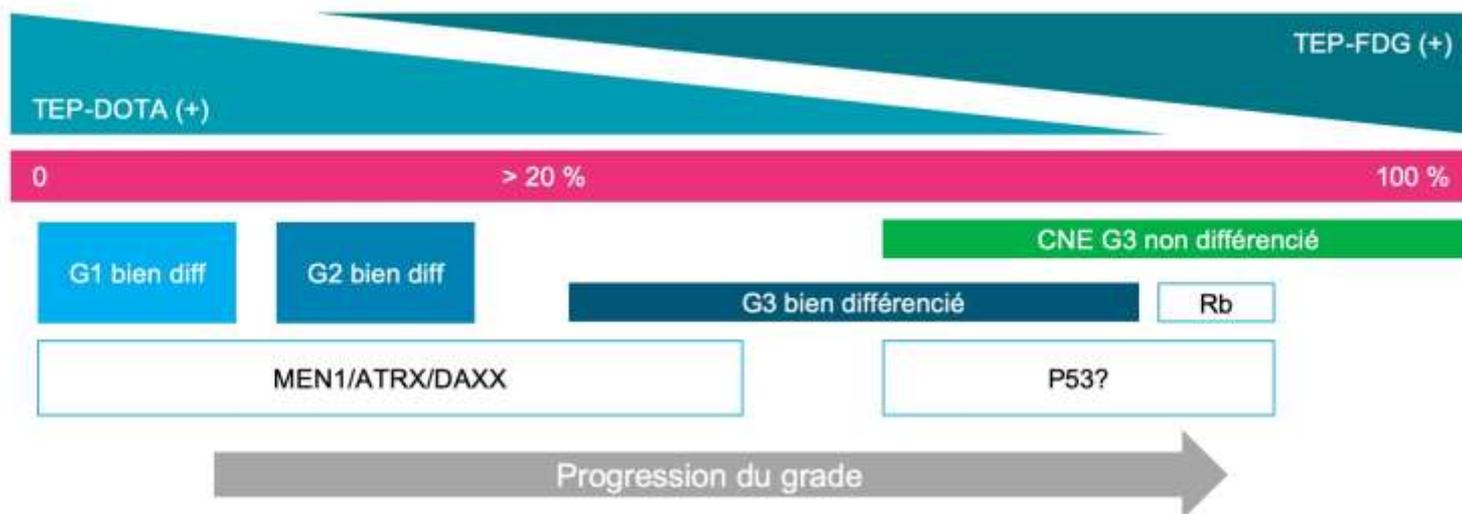
Tous patients	Tous stades	Stades I-III	Stade IV	p
SSP, mois (IC ₉₅)	9 (6,4-11,6)	12 (5,5-18,5)	4 (1,9-6,1)	< 0,001
SG, mois (IC ₉₅)	26 (20,0-32,0)	32 (24,0-40,0)	11 (4,8-17,2)	< 0,001
Résection R0				
SSP, mois (IC ₉₅)	17 (9,0-25,0)	21 (4,9-37,1)	6 (0-16,4)	0,007
SG, mois (IC ₉₅)	36 (27,9-44,1)	39 (25,0-53,0)	32 (25,5-38,5)	0,465

- **Même les patients avec néoplasie de haut grade de stade IV peuvent bénéficier de la chirurgie si elle est R0.**
- **Il ne faut pas systématiquement refuser la chirurgie, même en cas de carcinome neuroendocrine, lorsqu'une résection R0 semble possible.**

Médecine de précision et TNE (1)

Histopathologie

- Complexité de la classification : zones de chevauchement et intrications entre données cliniques, imagerie, histologie et anomalies moléculaires. De plus, le grade peut augmenter au cours du temps.



- Complexité particulière de la catégorie G3 (TNE et CNE), notamment discordances entre pathologistes sur le degré de différenciation, différences de comportement tumoral, de réponse au traitement, possible hétérogénéité intratumorale.
- Intérêt particulier des signatures moléculaires pour les G3.

Médecine de précision et TNE (2)

Caractéristiques moléculaires (1)

- Caractéristiques moléculaires associées à la localisation de la tumeur et à la différenciation



VNC : variation du nombre de copies

- Exemple des TNE pancréatiques. 4 types d'anomalies potentiellement actionnables :
 - Anomalies de la réparation de l'ADN : inhibiteurs de PARP, inhibiteurs ATM/ATR, sels de platine
 - Modifications de la chromatine : inhibiteur de WEE1 (adavosertib) dans les tumeurs avec mutation SETD2 ? Étude en cours
 - Modifications de la longueur des télomères (DAXX, ATRX) : inhibiteurs de HDAC ? EZH2 ? ATR ?
 - Anomalies sur la voie mTOR : évérolimus (mais pas de corrélation montrée dans les études Radiant)
- Variations au cours du temps dans les TNEP : développement d'un phénotype hypermuté sous témozolomide ?

Médecine de précision et TNE (3)

Caractéristiques moléculaires (2)

- Dans une étude américaine chez des patients avec tumeur G3 (TNE ou CNE), anomalie actionnable de niveau 1-2b dans 19 % des cas, et plusieurs altérations de niveau 3-5
- Dans les carcinomes NE, mutation BRAF V600E (10 % des CNE colorectaux : inhibiteurs BRAF/MEK), fusions NTRK (0,3 % : entrectinib et larotrectinib), statut MSI (4 % : inhibiteurs de checkpoints), altération des gènes de réparation de l'ADN
- Perspectives : micro ARN tissulaires, microenvironnement tumoral, protéomique, métabolomique, infiltration par les cellules immunitaires....

Biomarqueurs sanguins

- Biopsies liquides : cellules tumorales circulantes (corrélées à la charge tumorale, au pronostic et probablement à la réponse au traitement) ; micro ARN ; NETest
- Permettent une évaluation non invasive du pronostic, et de la réponse au traitement mais pas encore d'impact dans le choix du traitement. Doivent être évaluées prospectivement dans les études cliniques

Médecine de précision et TNE (4)

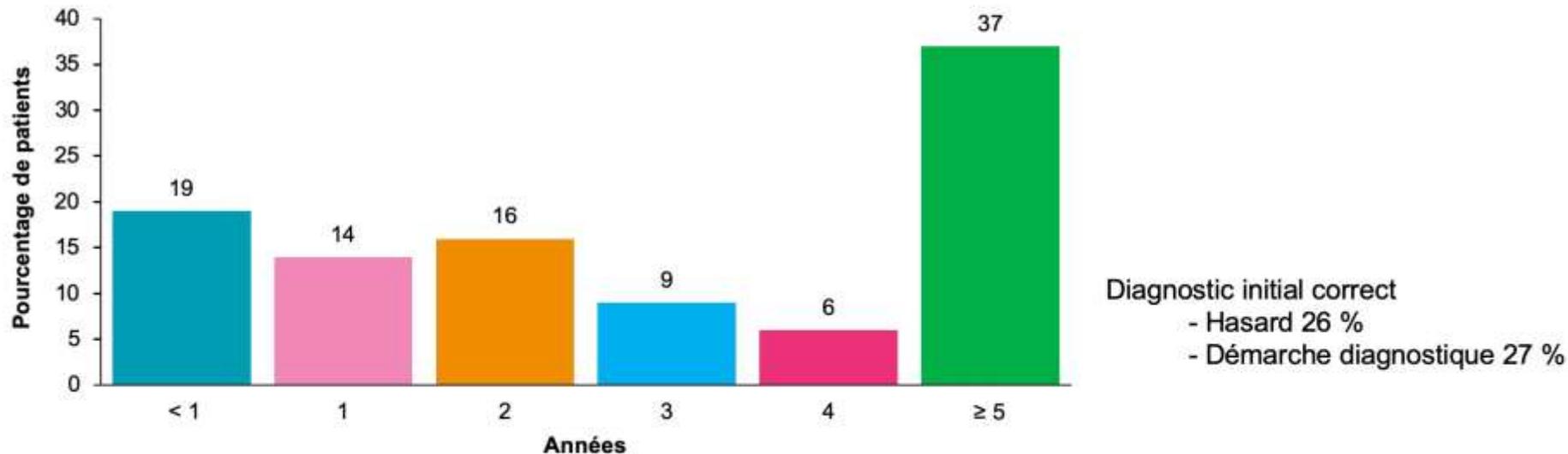
Altérations germinales

- Impact thérapeutique possible : gènes de réparation de l'ADN (inhibiteurs de PARP, platine), syndrome de Lynch avec déficit du système MMR (inhibiteurs de points de contrôle), neurofibromatose de type 1 (inhibiteurs de la voie RAS/MAPK)...
 - Présentes dans environ 16 % des TNEP
-
- **Avancées significatives dans la compréhension du développement des TNE et meilleure appréciation de l'hétérogénéité tumorale.**
 - **Identification de sous-groupes moléculaires avec traitement ciblé possible dans certains cas (médecine personnalisée).**
 - **Nécessité de standardiser l'évaluation des mutations somatiques et germinales et d'établir des recommandations pour les tests génétiques.**

Accès au diagnostic et traitement des TNE (1)

- Enquête en ligne auprès de patients et professionnels de santé (PS) entre septembre et novembre 2019. Questionnaire en 14 langues.
- 2 795 participants de 68 pays dont 2 359 patients/aidants et 436 PS
- TNE GEP dans 71 % des cas, essentiellement TNEP (21 %) et grêle (34 %)
- Diagnostic initial erroné pour 44 % des patients, avec un délai médian au diagnostic de 5 ans pour ces patients.

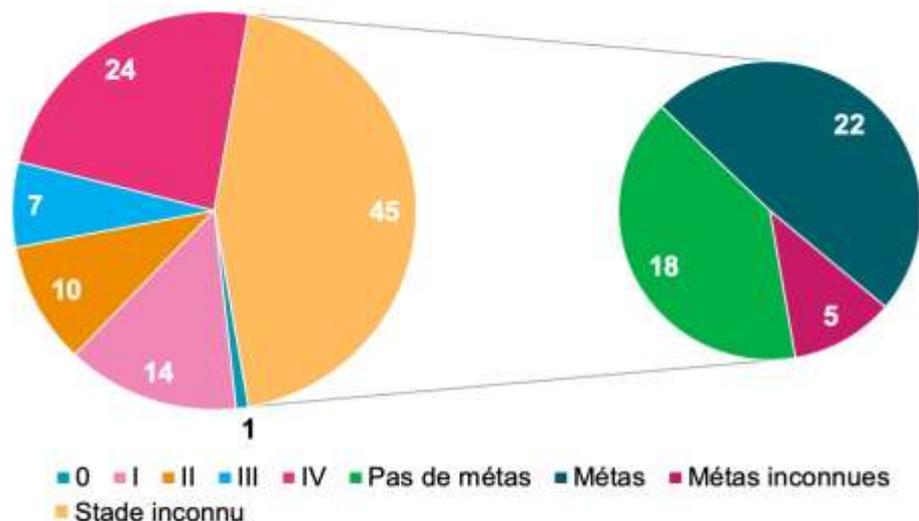
Délai entre premiers symptômes et diagnostic pour les patients avec diagnostic initial erroné



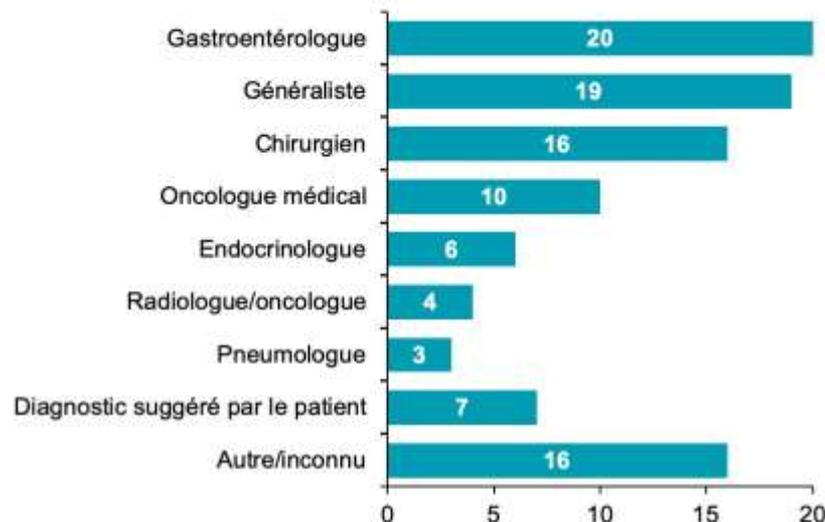
Accès au diagnostic et traitement des TNE (2)

- Diagnostic au stade IV dans 46 % des cas.
- Les PS les plus souvent impliqués pour le diagnostic étaient les gastroentérologues et les médecins généralistes.

Stade des TNE au diagnostic



Acteurs clés du diagnostic



- **Le retard au diagnostic reste un problème majeur dans les TNE.**
- **La connaissance de la pathologie et l'accès à des centres spécialisés sont les conditions indispensables à l'amélioration et représentent des axes majeurs de progrès.**

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre VI

TNE rares

Dr Anne Visbecq (Angers)

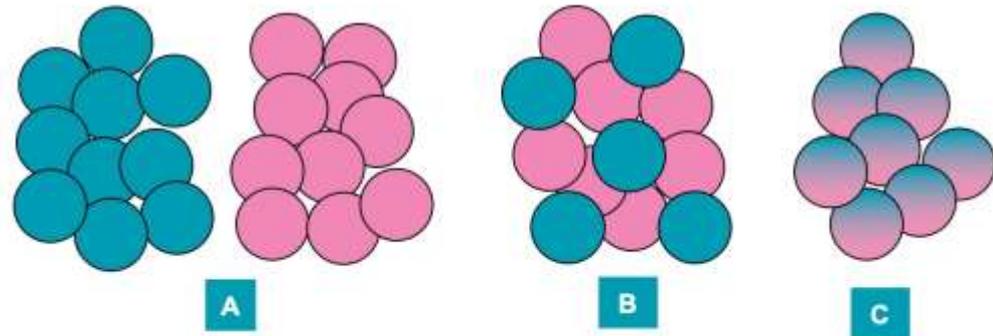


Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

MiNEN (1)

Définition et histologie

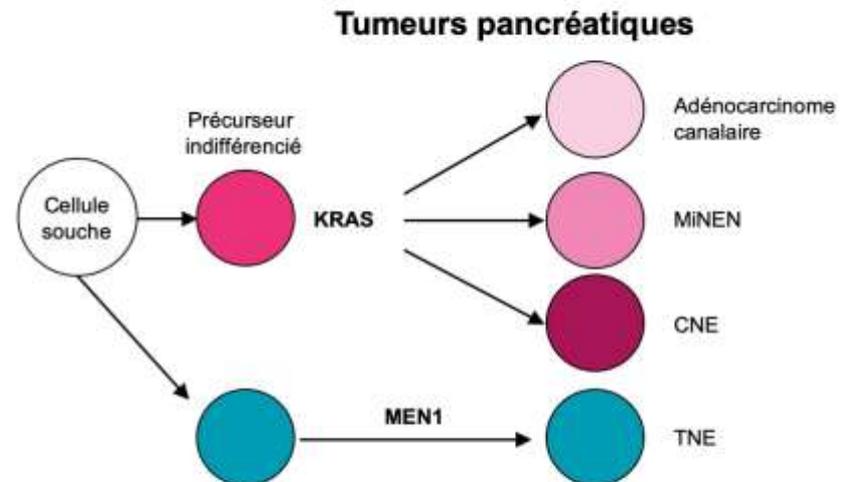
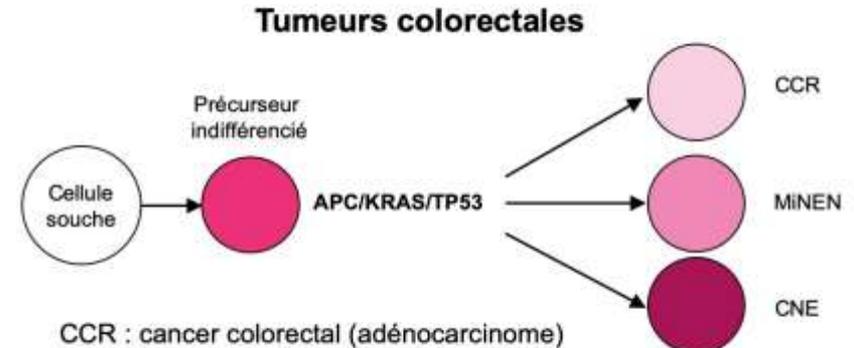
- Une MiNEN comprend une composante neuroendocrine (NE) représentant au moins 30 % et une composante non neuroendocrine (non NE) représentant au moins 30 %.
- Catégorie très hétérogène. Toutes les MiNEN n'ont pas une composante de carcinome NE et toutes n'ont pas une composante d'adénocarcinome.
- Les composantes NE et non NE peuvent être distribuées de 3 façons :
 - A : type mosaïque (collision) : les 2 composantes peuvent être séparées (rare).
 - B : type combiné : les 2 composantes sont entremêlées, non séparables.
 - C : type amphicrine : chaque cellule contient les 2 composantes (type de plus fréquent).



MiNEN (2)

Caractéristiques moléculaires

- Pour les tumeurs colorectales, les MiNEN et les CNE sont très proches des adénocarcinomes conventionnels sur le plan mutationnel avec des mutations APC, BRAF, KRAS et TP53 fréquentes.
 - Ils pourraient dériver d'un précurseur commun indifférencié.
- Pour les tumeurs pancréatiques, les mutations des TNE sont différentes de celles des MiNEN, des CNE et des adénocarcinomes

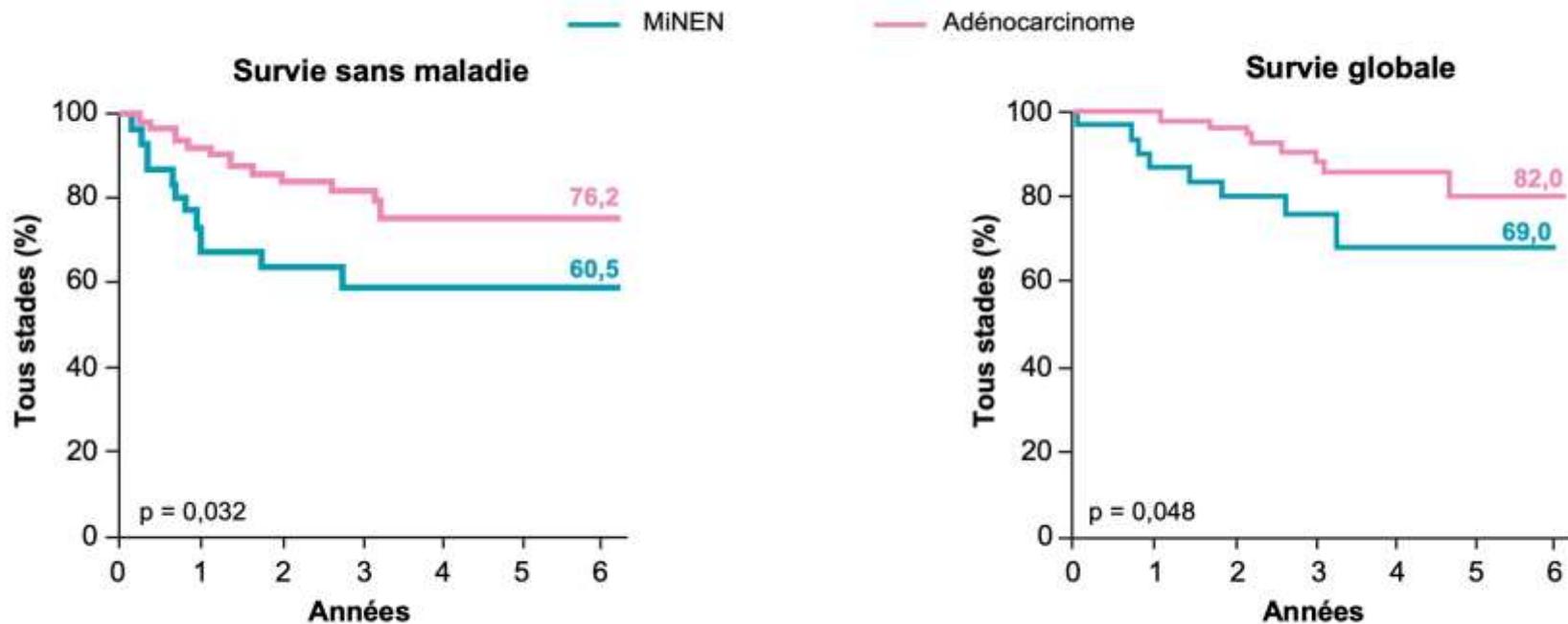


→ **Les MiNEN constituent une catégorie très hétérogène. Chaque composante des MiNEN doit être évaluée histologiquement et gradée. La composante NE des MiNEN et les CNE purs sont génétiquement liés aux adénocarcinomes spécifiques de la localisation.**

MiNEN (3)

Aspects cliniques : pronostic

- Dans les localisations colorectales les 2 composantes sont en général de haut grade
- La composante NE conditionne le pronostic et le pronostic des MiNEN est moins bon que celui des adénocarcinomes



Watanabe et al. Dis Colon Rectum 2016

MiNEN (4)

Aspects cliniques : traitement

- Chimiothérapie de 1^{ère} ligne : orientée sur CNE (platine étoposide) ou orientée sur ADC (FOLFOX, FOLFIRI par exemple dans le colorectal)
- Dans les tumeurs colorectales, CT de type ADC plus fréquente, en général choix en fonction de la composante prédominante ou la plus agressive
- Pas de données prospectives, niveau de preuve faible pour le choix de la CT
- Anomalies actionnables (statut MSI pour inhibiteurs de points de contrôle ? Mutation BRAF pour inhibiteurs de BRAF/MEK ?) :
 - Pas de données actuellement
 - À évaluer dans des études cliniques

→ **Pas de caractéristiques cliniques spécifiques mais tumeurs souvent agressives.**

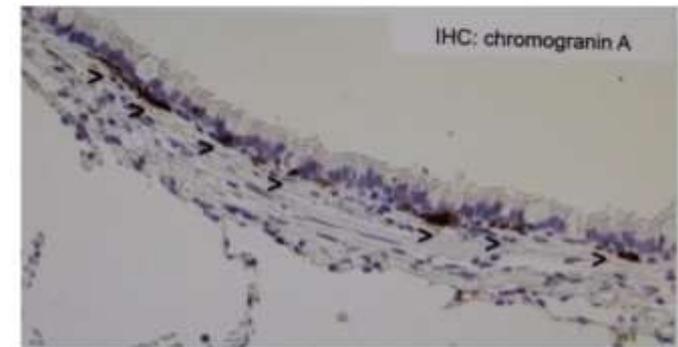
→ **Pas de recommandations pour le traitement, des études sont nécessaires.**

DIPNECH : *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cells hyperplasia (1)*

Histologie (1)

- Les cellules neuroendocrines pulmonaires (CNEP) représentent environ 1 % des cellules épithéliales pulmonaires ; elles sont surtout localisées dans les bronches et bronchioles, généralement solitaires, plus rarement en clusters. Activité paracrine et production de *gastrin-releasing peptide*
- Prolifération généralisée des cellules neuroendocrines pulmonaires
 - Confinée à l'épithélium bronchique et bronchiolaire, y compris prolifération extraluminale sous forme de tumorlets.
 - Ou allant jusqu'au développement de tumeurs carcinoïdes.
- Lésion élémentaire : prolifération monocouche le long de la membrane ± agrégats cellulaires avec protrusion dans les voies aériennes.

Prolifération monocouche de CNEP

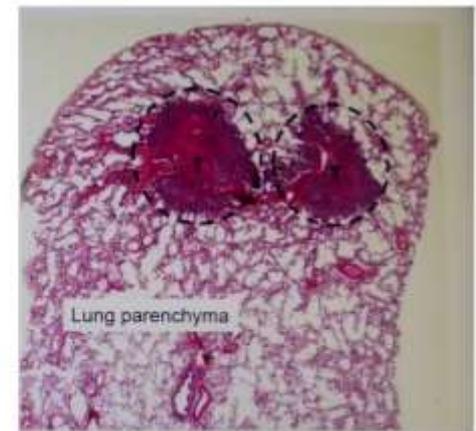


DIPNECH (2)

Histologie (2)

- Tumorlets : agrégats résultant de la prolifération de CNEP au travers de la membrane dans le parenchyme pulmonaire adjacent ; par définition ≤ 5 mm.
- Au scanner : nodules, opacités en verre dépoli.
- Considérée comme lésion préneoplasique.
- Associée de la bronchiolite constrictive, souvent focale (fibrose et inflammation chronique).
- Carcinoïdes associés aux DIPNECH
 - Typiques beaucoup plus fréquents que atypiques
 - En général, localisation périphérique
 - Jamais de carcinomes peu différenciés

Tumorlets



DIPNECH (3)

Histologie (3)

- Diagnostic différentiel : hyperplasie des cellules neuroendocrines pulmonaires (HCNEP) secondaire
 - Réaction de prolifération adjacente à un foyer infectieux, un cancer, une pathologie pulmonaire
 - HCNEP au voisinage d'une tumeur carcinoïde
 - Le terme de DIPNECH doit être réservé aux cas d'HCNEP associés à des symptômes respiratoires, à des anomalies fonctionnelles et/ou radiologiques et à une bronchiolite constrictive en histologie.
- **La biopsie chirurgicale est le gold standard pour le diagnostic (nécessite un échantillon de taille suffisante).**
- **Différencier la DIPNECH d'une hyperplasie secondaire, associée à une autre pathologie : importance des symptômes cliniques associés et des données d'imagerie.**

DIPNECH (4)

Aspects cliniques

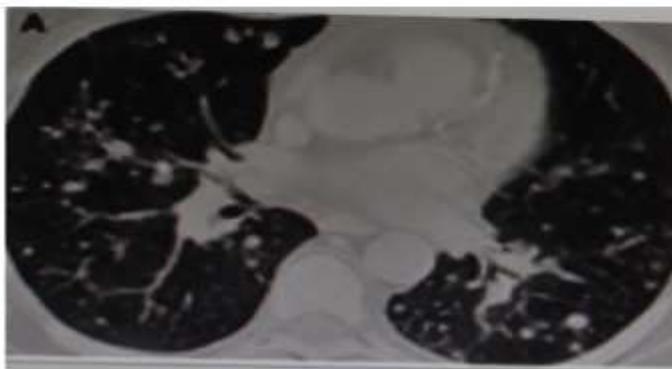
- Entité rare : < 1 % des néoplasies pulmonaires dans une série de 1 090 résections (*Ruffini E et al., EJCTS 2004*).
- Tumeurs sporadiques, non fonctionnelles, cT1N0M0 dans 95 % des cas, l'imagerie des récepteurs à la somatostatine peut être positive
- Revue de 200 cas de la littérature :
 - Femme 90 % des cas, âge moyen 58 ans, non fumeuse sans antécédent de maladie pulmonaire
 - Symptômes respiratoires présents depuis plusieurs années (5-10 ans) : toux (71 %), dyspnée (63 %), sifflements (25 %)
 - Diagnostics fréquemment posés : asthme, bronchite chronique
 - Syndrome obstructif (78 %), restrictif (13 %), mixte 17 %

DIPNECH (5)

Imagerie

- Nodules périphériques et anomalies réticulaires : ne pas confondre avec métastases pulmonaires ou carcinoïdes multiples. Un épaissement de la paroi bronchique est également fréquent.

Exemple de lésions au scanner



Fréquence des lésions au scanner

Nodules	148	82,20 %
Opacités en verre dépoli et aspect en mosaïque	66	36,60 %
Épaississement paroi bronchique	37	20,50 %
Bronchiectasies	13	7,20 %
Adénopathies	4	2,20 %
Atélectasie	21	11,60 %
Normal	1	0,50 %
Rayons de miel et fibrose	1	0,50 %
Non mentionnées	13	7,20 %

Yamin H et al., SPJCC 2017

DIPNECH (6)

Diagnostic et pronostic

- Le diagnostic repose sur un ensemble de signes cliniques/radiologiques/pathologiques.
- Les DIPNECH sont généralement indolentes, le pronostic est conditionné par les altérations de la fonction respiratoire : décès de cause pulmonaire dans 4 % des cas.
Aucun décès lié aux métastases lorsqu'elles surviennent (très rare).

Wirtschafter E et al. Lung 2015

Principales caractéristiques DIPNECH et carcinoïdes

	DIPNECH	Carcinoïdes + HCNEP
N	19	132
Dyspnée	63 %	0 %
Altération fonction pulmonaire	100 %	13 % (tabac)
Piégeage	47 %	0 %
Bronchiolite constrictive	100 %	0 %
Nodules	53 %	100 %
Tumorlets	100 %	29 %
Hyperplasie cellules NE pulmonaires	100 %	45 %

Mengoli AJSP 2018

Pronostic des DIPNECH, série de 114 patients

Étude	Stable	Progression	Amélioration	Décès autre cause
Cas reportés (n = 11)	7	1	2	1
Aguayo et al. (n = 6)	5	1	-	-
Aubry et al. (n = 23)	10	5	7	1
Carr et al. (n = 13)	-	10	3	-
Coletta et al. (n = 2)	2	-	-	-
Davies et al. (n = 14)	11	2	-	1
Gorshtein et al. (n = 11)	5	6	-	-
Reyes et al. (n = 2)	1	-	1	-
Ruffini et al. (n = 3)	3	-	-	-
Zhou et al. (n = 2)	2	-	-	-
Total (n = 87)	46 (53 %)	25 (29 %)	13 (15 %)	3 (3 %)
Marchevsky et al. (n = 27)	21 (78 %)	5 (19 %)	0	1 (4 %)

DIPNECH (7)

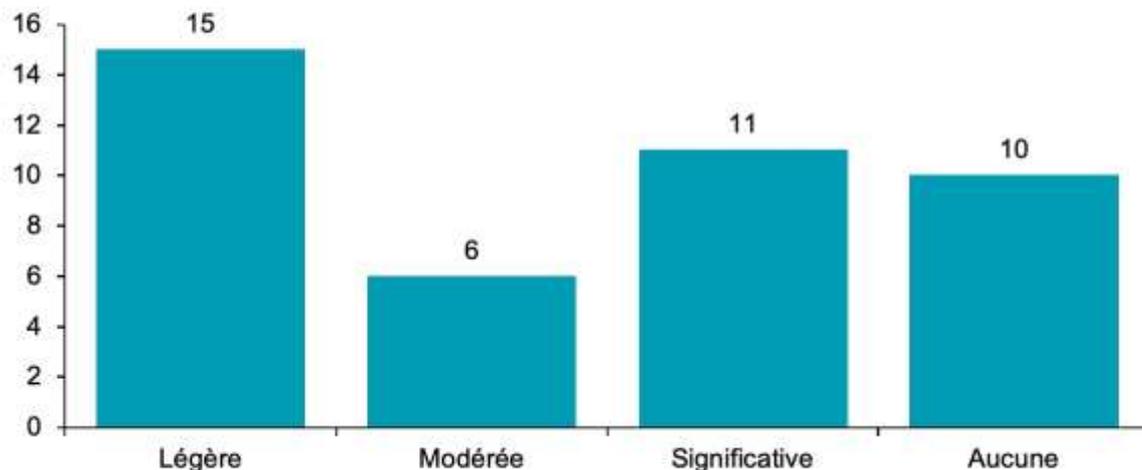
Traitement

- Chirurgie : biopsie large ou résection cunéiforme pour diagnostic et traitement en l'absence de progression ; segmentectomie (lobectomie ?) et curage ganglionnaire en cas de grosse tumeur dans les très rares cas progressifs.
 - Traitement médical :
 - Surveillance active
 - Traitement symptomatique non spécifique : corticostéroïdes, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, antibiotiques, transplantation pulmonaire
 - Traitement oncologique : analogues de la somatostatine, inhibiteurs de mTOR (quelques cas rapportés d'amélioration), RIV ? Pas de cas rapportés d'amélioration sous chimiothérapie
- **Le caractère prénéoplasique peut être discuté (< 5 % de N1/M1 et comportement indolent) ; le pronostic dépend de la fonction respiratoire (fibrose).**
- **Traitement non agressif, essentiellement symptomatique.**

DIPNECH (8)

Analogues de la somatostatine en traitement des DIPNECH (1)

- Revue rétrospective des dossiers de patients avec DIPNECH traités dans 3 centres (n = 42), ayant reçu des analogues de la somatostatine (SSA) pour le contrôle des symptômes respiratoires (toux, dyspnée).
- Durée médiane des symptômes avant le diagnostic : 5 ans (0,5-42).
- Durée moyenne du traitement 38,8 mois (1-145).
- Amélioration des symptômes chez 32 (76 %) patients, significative dans 25 % des cas.

Amélioration des symptômes sous SSA**Caractéristiques à l'inclusion**

	N (%)
Femmes	40 (95,2)
Âge	
50-59 ans	13 (30,9)
60-69 ans	10 (23,8)
> 70 ans	15 (35,7)
Tabagisme	10 (23,8)
Symptômes	
Toux	34 (80,9)
Dyspnée	27 (64,2)
Fatigue	6 (14,3)
Sifflements	5 (11,9)
Palpitations	4 (9,5)
Ki67	
Non rapporté	25 (59,5)
≤ 2 %	16 (38,1)
3-20 %	1 (2,4)

DIPNECH (9)

Analogues de la somatostatine en traitement des DIPNECH (2)

- Tolérance : EI rapportés par 16 patients (malabsorption, diarrhée, ballonnement, fatigue, hyperglycémie, lithiase biliaire).
 - Tests fonctionnels respiratoires pré et post traitement disponibles pour 15 patients
 - Amélioration dans 13 cas, généralement légère
 - Dégradation dans 1 cas
 - Absence de modifications dans un cas
 - Imagerie : taille médiane des lésions = 15 mm. Pas de modifications sous traitement. 19 patients ont eu une imagerie des récepteurs à la somatostatine (OctreoScan ou TEP ⁶⁸Ga) : 12 positives et 7 négatives (uniquement des OctreoScan avec lésions < 2 cm).
- **Les analogues de la somatostatine semblent être efficaces en traitement symptomatique des DIPNECH. Ils doivent être envisagés pour le traitement des formes avec symptômes suffisamment sévères pour nécessiter un traitement.**

ENETS 2020

17th European Neuroendocrine Tumor Society Conference

Barcelone, 11-13 mars 2020

Chapitre VII

Études cliniques en cours en Europe

Dr Anne Visbecq (Angers)



Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Les reportages vidéos diffusés sur www.edimark.fr ont été réalisés sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de la publication qui sont garants de leur objectivité. Les points de vue et opinions sont ceux des auteurs, de ce fait la responsabilité de LEO Pharma ne saurait en aucun cas être engagée.

Études de RIV

- **COMPETE** : phase III, ^{177}Lu -édotrétotide vs évérolimus dans les TNEP ou TNE du grêle non fonctionnelles, G1-G2.
- **NETTER-2** : phase III, ^{177}Lu -DOTATATE versus octréotide 60 mg dans les GEP NET (G2-G3).
- **OCLURANDOM** : phase II, ^{177}Lu -DOTATATE vs sunitinib dans les TNEP bien différenciées (L2).
- **LUTHREE** : phase II, ^{177}Lu -DOTATATE toutes les 5 semaines 5 cycles vs toutes les 8-10 semaines 5 cycles dans les TNE progressives.
- **LUNET** : ^{177}Lu -DOTATATE 100 mCi (3,7 GBq) toutes les 6 semaines 5 cycles vs toutes les 7 semaines 5 cycles dans les TNE GEP.
- **LU-CA-S** : ^{177}Lu -DOTATATE 100 mCi (3,7 GBq) 7 cycles \pm capécitabine faible dose suivis d'analogues de la somatostatine dans les TNE GEP G1/G2/G3 (TEP-FDG+).
- **CAPTEM-PRRT**: étude non randomisée (25 patients) : CAPTEM + ^{177}Lu -DOTATOC à J10.

Études de thérapies ciblées

- **AXINET** : phase III, axitinib + octréotide vs placebo + octréotide dans les TNE G1/G2 non pancréatiques, fonctionnelles ou non. **Résultats attendus en 2020**

Études de chimiothérapie

- **BETTER-2** : phase II, double randomisation streptozocine + 5FU vs TEMCAP ± bévacizumab dans chaque bras dans les TNEP différenciées G1/G2/G3.
- **MGMT-NET** : phase II, chimiothérapie à base d'alkylant vs GEMOX/FOLFOX dans les TNE différenciées G1/G2/G3 avec MGMT non méthylé (R 1:1) ou méthylé (R 2:1).
- **SENECA** : phase II, CAPTEM vs FOLFIRI dans les CNE GEP ou bronchiques en 2^e ligne après chimiothérapie à base de platine.
- **NET-02** : phase II, irinotécan liposomal/LV5FU vs docétaxel en 2^e ligne après chimiothérapie à base de platine dans les CNE extra pulmonaires.
- **BEVANEC** : phase II, FOLFIRI + bévacizumab vs FOLFIRI en 2^e ligne après platine-étoposide dans les CNE.

Études de stratégie thérapeutique

- **SEQTOR** : phase III en crossover : streptozocine + 5FU puis évérolimus à progression vs séquence inverse dans les TNEP. **Résultats attendus en 2020 (ESMO)**
- **REMINET** : phase II/III : maintenance par lanréotide 120 mg vs. placebo en maintenance dans les TNEP en réponse partielle ou maladie stable après 1^{re} ligne.
- **ASPEN** : résection chirurgicale vs. surveillance active dans les TNEP sporadiques asymptomatiques non fonctionnelles ≤ 2 cm.

Études d'immunothérapie

- **NIPINEC** : phase II, nivo vs nivo + ipililumab dans les CNE GEP ou bronchiques en $\geq 2^e$ ligne.
- **AveNEC** : phase II non comparative, avélumab dans les CNE GEP progressant après chimiothérapie
- **DUNE** : étude non comparative, durvalumab + trémélimumab, 4 cohortes (poumon G1/G2, grêle G1/G2, pancréas G1/G2 et CNE GEP). **Résultats attendus en 2020 (ESMO)**
- **CABATEN** : étude non comparative, atézolizumab + cabozantinib, 6 cohortes. Traitement de 9 patients sans chaque cohorte puis 15 supplémentaires si réponse.
- **NICE-NEC** : phase II non comparative, nivo + platine + étoposide puis nivo en maintenance dans les NEN GEP G3.