

PROGRÈS DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES NÉOPLASMES NEUROENDOCRINES

par **Amandine BERDELOU, Michel DUCREUX, David PLANCHARD,
Sophie LEBoulLEUX, Eric BAUDIN** pour le groupe Endocrine Oncologie
(Institut Gustave Roussy, Villejuif)

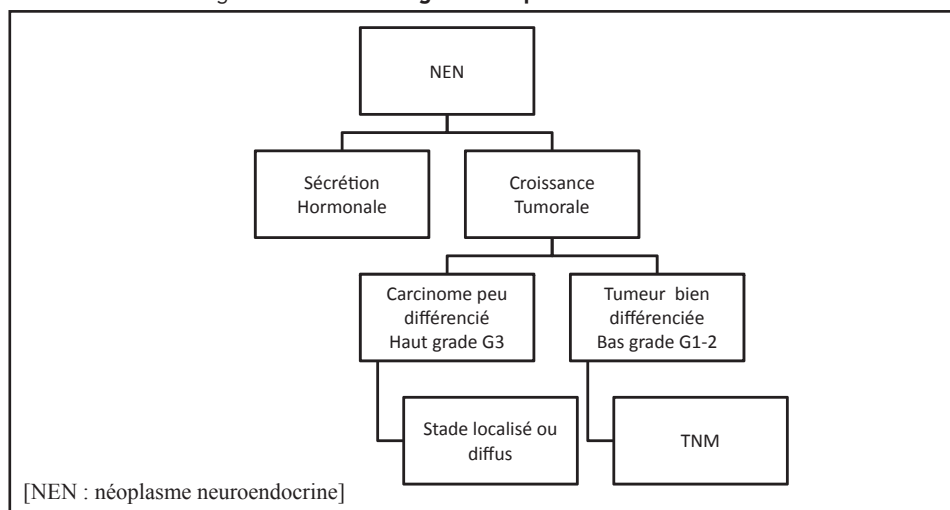
- Les néoplasmes neuroendocrines (NEN) sont des tumeurs hétérogènes. Leur caractérisation précise permet la standardisation de leur prise en charge thérapeutique. Le traitement des NEN est axé sur la prise en charge du syndrome fonctionnel d'une part et du volume tumoral d'autre part. Ces dernières années, différentes études de phase III ont permis l'obtention d'autorisation de mise sur le marché de différentes options thérapeutiques. Les progrès reposent sur la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques et l'optimisation de la séquence thérapeutique.

Mots-clé : Néoplasmes neuroendocrines, syndrome fonctionnel, thérapie ciblée.

INTRODUCTION

Les néoplasmes neuroendocrines (NEN) sont définis par la positivité en immunohistochimie du marquage pour la chromogranine A. Ce groupe de tumeurs constitue un réseau de tumeurs dispersées d'origine embryologique neuroectodermique (carcinome

Figure 1. - **Prise en charge des néoplasmes neuroendocrines.**



médullaire de la thyroïde, paragangliome) ou endodermique (NEN d'origines digestives, thoraciques ou de la tête et du cou). La standardisation de leurs caractéristiques, via les classifications OMS et TNM notamment, a permis d'éclaircir la variété des présentations et des pronostics. Depuis 10 ans, des protocoles de phases III ont été mis en place permettant la mise sur le marché de nouvelles options thérapeutiques sur la base d'une amélioration de la survie sans progression (*figure 1*).

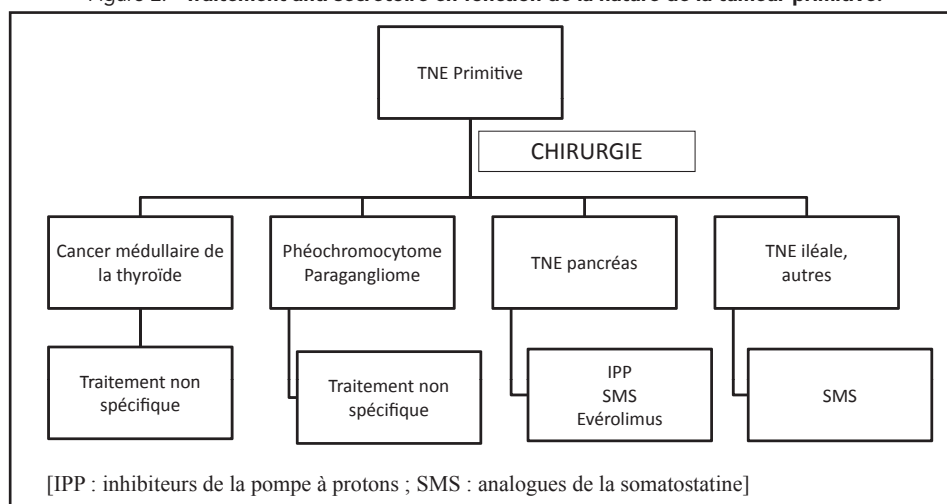
CARCINOMES PEU DIFFÉRENCIÉS

Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés doivent être diagnostiqués et traités en urgence par chimiothérapie en première ligne à base de cisplatine^{1,2}. Les progrès dans ce sous-groupe, le plus agressifs des néoplasmes neuroendocrines, sont peu nombreux et incitent à inclure ces patients dans les protocoles à chaque fois que possible. L'immunothérapie pourrait être une voie d'investigation pour certains patients. Les chimiothérapies à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan semblent les plus efficaces en deuxième ligne³.

TRAITEMENT DES TUMEURS NEUROENDOCRINES (TNE) BIEN DIFFÉRENCIÉES FONCTIONNELLES

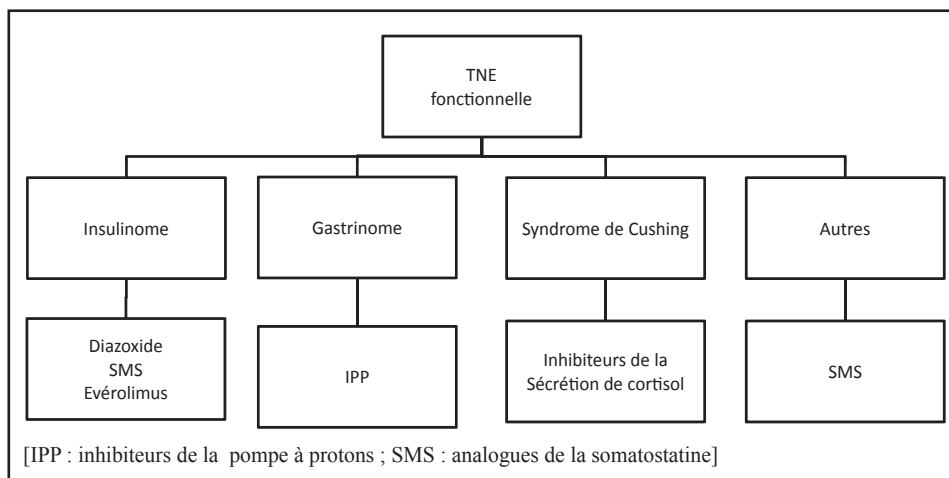
Le contrôle du syndrome fonctionnel est prioritaire et son traitement doit être envisagé dès la consultation initiale d'une TNE bien différenciée (*figures 2, 3, 4, 5*).

Figure 2. - **Traitement anti-sécrétoire en fonction de la nature de la tumeur primitive.**



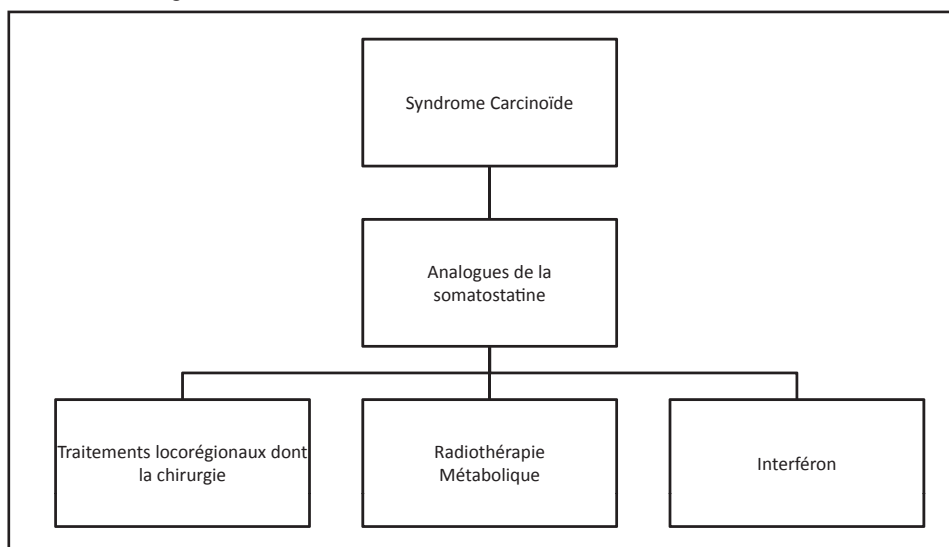
L'approche anti-sécrétoire reste d'abord basée sur la chirurgie, ou la réduction du volume tumoral dans les formes métastatiques quand le pronostic le permet. Cette approche est justifiée par l'absence de réponse complète envisageable à partir des standards actuels, à l'exception du gastrinome traité par inhibiteur de la pompe à protons. Les progrès récents dans ce domaine concernent essentiellement l'introduction de l'évérolimus dans la prise en charge symptomatique des insulinomes malins permettant la réduction des hypoglycémies chez la majorité des patients (*figure 3*).

Figure 3. - **Traitement anti-sécrétoire des TNE fonctionnelles du pancréas**^{3,4}.



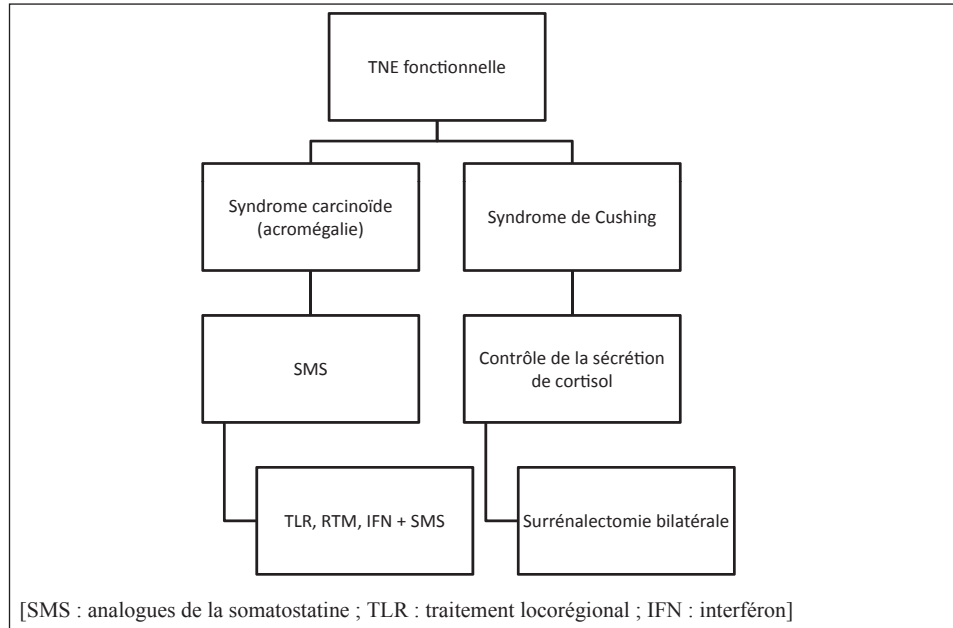
Les stratégies de deuxième ligne dans le contrôle des syndromes carcinoïdes par les deuxièmes générations d'analogues de la somatostatine comme le pasireotide se sont révélées décevantes⁵. Les premiers résultats d'une nouvelle stratégie d'approche anti-sécrétoire du syndrome carcinoïde par un inhibiteur de la tryptophane hydroxylase (télotristat) montrent un contrôle des symptômes et une réduction des marqueurs biologiques dans un sous-groupe de patients^{6,7}. Les résultats de l'étude de phase III sont en attente.

Figure 4. - **Traitement anti-sécrétoire des TNE iléales fonctionnelles**^{3,8}.



Le choix du traitement anti-sécrétoire doit être adapté au type de sécrétions hormonales, variable selon le site de la tumeur primitive.

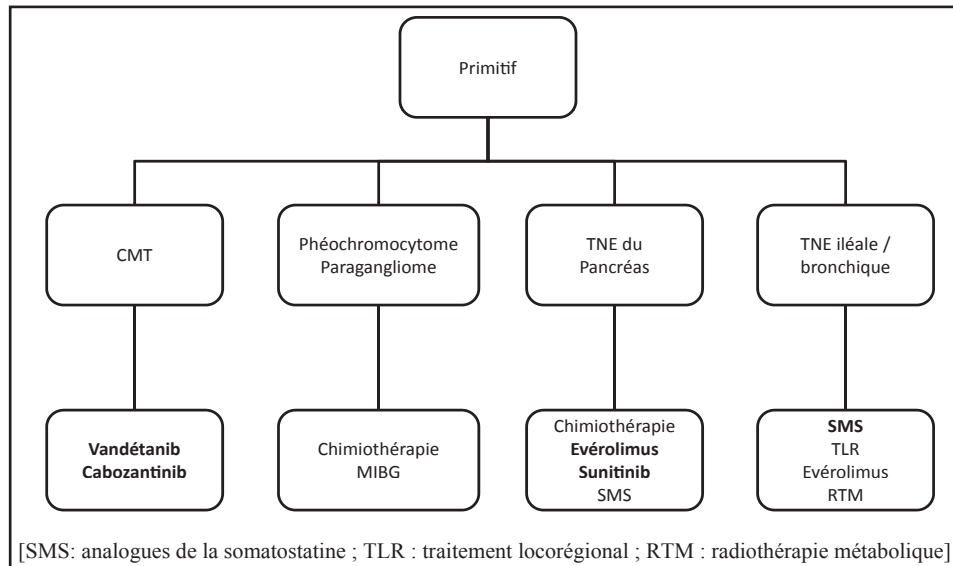
Figure 5. - **Traitement anti-sécrétoire des TNE bronchiques.**



TRAITEMENT ANTI-TUMORAL DES TNE BIEN DIFFÉRENCIÉES [Figure 6]

Les traitements anti-tumoraux de première ligne varient selon la localisation de la tumeur primitive (figure 6).

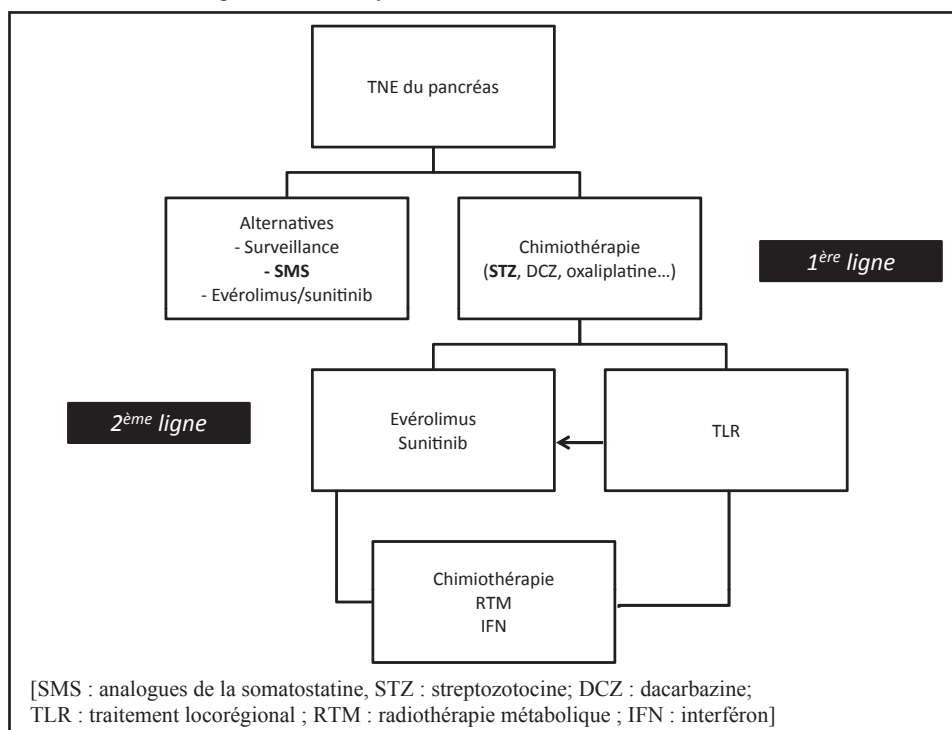
Figure 6. - **Première ligne thérapeutique en cas de TNE métastatique agressive: AMM ou recommandations⁹⁻¹².**



1. TNE bien différenciées d'origine pancréatique [figure 7]

Quatre AMM sont désormais disponibles suite à la réalisation de quatre études de phase III. Ces études ont successivement montré l'amélioration de la survie par la chimiothérapie à base de streptozotocine et le bénéfice en matière de survie sans progression apporté par les traitements par évérolimus, sunitinib et lanréotide¹³⁻¹⁶. Alors que la chimiothérapie (streptozotocine, dacarbazine, oxaliplatine, 5FU), l'évérolimus ou le sunitinib sont proposés dans les cas de TNE agressives du pancréas, le lanréotide a été principalement validé dans une population de patients avec tumeur de faible agressivité définie par un équivalent de croissance tumorale inférieur à 20% sur 1 an. Les données récentes suggèrent un plus grand bénéfice des chimiothérapies à bases d'alkylants (streptozotocine ou dacarbazine) chez les patients dont la tumeur est déficitaire en méthylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT)¹⁷. La chimiothérapie ou les approches locales (chirurgie, embolisation, ...) restent les deux méthodes de choix pour obtenir une réduction du volume tumoral^{18,19}. Les toxicités des thérapies ciblées type évérolimus ou sunitinib sont comparables à celles de la chimiothérapie.

Figure 7. - TNE du pancréas : AMM ou recommandations^{3,11}.



2. TNE bien différenciées d'origine thyroïdienne

Suite à deux études de phase III positives en terme de survie sans progression, deux AMM sont désormais disponibles pour le traitement des carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) réfractaires: le vandétanib et le cabozantinib^{20, 21}. Le vandétanib est commercialisé, le cabozantinib est en attente d'ATU. Des taux de réponse objective de

l'ordre de 30-50 % ont été obtenus permettant de rediscuter les approches chirurgicales en cas de réponse. Il n'existe pas actuellement d'approche systémique validée pour les CMT de faible croissance tumorale; dans ce cas, les stratégies locorégionales multiples sont discutées. Les données récentes suggèrent un bénéfice antitumoral supérieur en cas de tumeur présentant une mutation RET 918. Les toxicités de ces traitements nécessitent un suivi en milieu spécialisé.

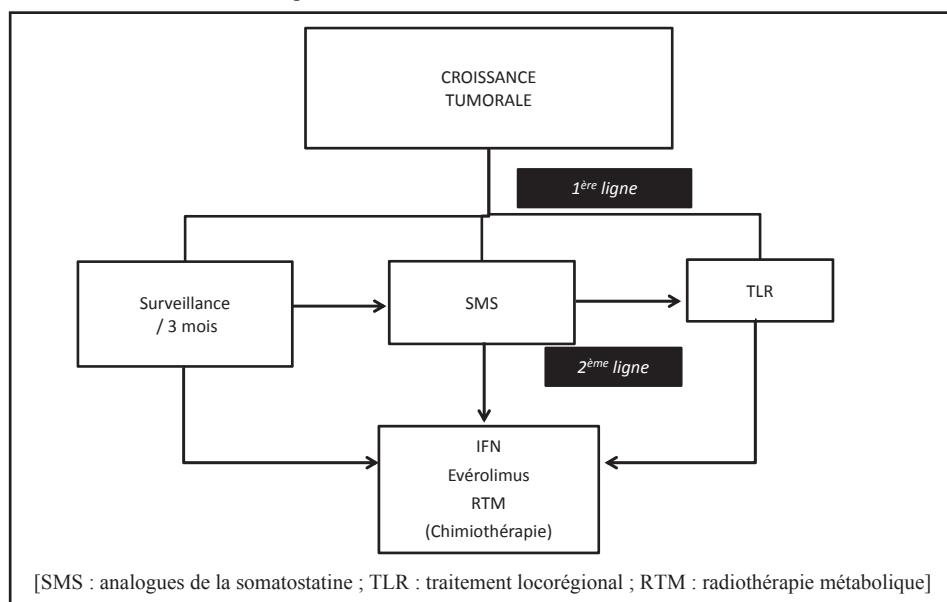
3. TNE bien différenciées d'origine surrénalienne

Les progrès dans ce domaine sont issus d'études rétrospectives suggérant que la chimiothérapie à base de témozolomide serait plus efficace chez les patients avec mutation du gène de la succinate déshydrogénase de type B (SDHB). Le sunitinib est en cours d'étude dans une étude randomisée en France et en Europe (FIRSTMAPPP)^{22, 23}.

4. TNE bien différenciées d'autres origines

Les TNE de l'iléon bénéficient de la validation par deux études successives de phase III qui montrent l'impact antitumoral des analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide) en terme de survie sans progression. L'indication est celle des TNE métastatiques peu agressives, lentement évolutives. En cas de TNE iléales métastatiques agressives, l'évérolimus devrait s'imposer en stratégie de deuxième ligne, suite à l'annonce de la positivité en terme de survie sans progression de cet inhibiteur de la voie mTOR dans l'étude de phase III « Radiant 4 ». Dans cette indication, les résultats de l'étude de phase III « NETTER » testant le bénéfice de la radiothérapie métabolique par le lutetium radioactif (¹⁷⁷Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate) par rapport à celle des analogues de la somatostatine à plus forte dose (60 mg d'octreotide LAR) sont en attente. Les traitements systémiques susceptibles de réduire le volume tumoral des TNE iléales métastatiques font

Figure 8. - TNE iléales : recommandations^{3, 11}.



défaut. Ceci explique la place encore majeure des stratégies de réduction du volume tumoral par la chirurgie ou les traitements locaux régionaux (chimioembolisation hépatique, radiofréquence...) [figure 8].

Les stratégies recommandées (figures 6 et 8) en cas de TNE bronchiques ou d'autres TNE digestives métastatiques sont très proches des stratégies utilisées dans les TNE iléales mais aucune n'est validée à ce jour. La positivité annoncée de l'étude « Radiant 4 » devrait positionner l'évérolimus comme traitement de référence des TNE bronchiques métastatiques agressives. Les études de l'impact des analogues de la somatostatine débutent dans les TNE bronchiques métastatiques. Celles-ci sont plus chimio-sensibles que les TNE iléales expliquant l'emploi plus fréquent de la chimiothérapie de type témozolomide ou à base d'oxaliplatine.

FUTUR

Les défis de la prise en charge des TNE malignes en 2016 concernent la recherche de la meilleure séquence thérapeutique, la recherche de cibles biologiques pertinentes permettant la prédiction d'efficacité des traitements disponibles ainsi que la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, et enfin, la recherche d'un meilleur niveau de preuve d'efficacité des options anti-tumorales disponibles.

**Département de Médecine Nucléaire et des Tumeurs
Endocrines**
**Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, 9480
Villejuif, France.**
Tél.: +33 (1) 42 11 42 42; Fax.: +33 (1) 42 11 52 23

Adresse pour la correspondance : Email : eric.baudin@gustaveroussy.fr

■ PROGRESS IN NEUROENDOCRINE NEOPLASMS MANAGMENT
by **Amandine BERDELOU, Michel DUCREUX, David PLANCHARD,**
Sophie LEBoulLEUX and Eric BAUDIN
pour le groupe Endocrine Oncologie
(Institut Gustave Roussy, Villejuif - France)

ABSTRACT

■ The therapeutic management of metastatic neuroendocrine neoplasms aims to control both the functioning status of the tumour and its growth. Positive phase III trials have recently been published. Research on new targeted therapies and optimization of therapeutic sequences are expected.

Key-words: Neuroendocrines tumors, Neuroendocrine carcinomas, Therapy, Medullary thyroid carcinoma, Pheochromocytoma.

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Mitry, E., Baudin, E., Ducreux, M. et al.** Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer* 1999, **81**: 1351-1355. - **2. Moertel, C. G., Kvols, L. K., O'Connell, et al.** Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991, **68**: 227-232. - **3. Cadiot, G. et al.** Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Chapitre 11□: Tumeurs neuroendocrines digestives 2014. - **4. Kvols, L. K. Oberg, K.E, O'Dorisio, T., et al.** Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr. Relat. Cancer* 2012, **19**: 657-666. - **5. Kulke, M. H. O'Dorisio, T., Phan, A., et al.** Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr. Relat. Cancer* 2014, **21**: 705-714. - **6. Pavel, M. Hörsch, D., Caplin, M., et al.** Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multicenter trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015, **100**: 1511-1519. - **7. Pape, U.-F., Perren, A., Niederle, B., et al.** ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012, **95**: 135-156. - **8. Jensen, R. T., Cadiot, G., Brandi, M.L., et al.** ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012, **95**: 98-119. - **9. Schlumberger, M., Bastholt, L., Dralle, H., et al.** 2012 European thyroid association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur. Thyroid J.* 2012, **1**: 5-14. - **10. Berruti, A., Baudin, E., Gelderblom, H., et al.** Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2012, **23 Suppl 7**: vii131-138. - **11. Pavel, M., Baudin, E., Couvelard, A., et al.** ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012, **95**: 157-176. - **12. Caplin, M. E., Baudin, E., Ferrolla, P., et al.** Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 2015. - **13. Moertel, C. G., Lefkopoulo, M., Lipsitz, et al.** Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992, **326**: 519-523. - **14. Yao, J. C. Shah, M.H., Ito, T., et al.** Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011, **364**: 514-523. - **15. Raymond, E. Dahan, L., Raoul, J.L., et al.** Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011, **364**: 501-513. - **16. Caplin, M. E., Pavel, M., Ćwikła, J.B., et al.** Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014, **371**: 224-233. - **17. Walter, T. van Brakel, B., Vercherat, C., et al.** O6-Methylguanine-DNA methyltransferase status in neuroendocrine tumours: prognostic relevance and association with response to alkylating agents. *Br. J. Cancer* 2015, **112**: 523-531. - **18. Elias, D. David, A., Sourrouille, I., et al.** Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 2014, **155**: 5-12. - **19. De Baere, T., Deschamps, F., Tselikas, L., et al.** GEP-NETS UPDATE: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2015, **172**: R151-R166. - **20. Elisei, R., Schlumberger, M., Müller, S.P., et al.** Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013, **31**: 3639-3646. - **21. Wells, S. A. Jr., Robinson, B.G., Gagel, R.F., et al.** Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2012, **30**: 134-141. - **22. Baudin, E., Habra, M.A., Deschamps, F., et al.** Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2014, **171**: R111-122. - **23. Ayala-Ramirez, M., Chougnet, C.N., Habra, M.A., et al.** Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, **97**: 4040-4050.