

ÉDITION 2021 DE LA JOURNÉE PATIENTS- SOIGNANTS-ARCS GTE-ENDOCAN



Particularités des Tumeurs Neuro Endocrines (TNE) pulmonaires

Dr Eric DANSIN, Pneumologue

Comité Thorax

Pôle d'oncologie médicale, CLCC Oscar Lambret

e-dansin@o-lambret.fr

Liens d'intérêts

- **En lien avec le sujet abordé:**

- Ipsen, Novartis (honoraires pour board, déplacements)

- **Sans lien avec le sujet abordé:**

- Board d'experts : Lilly, Roche, BIF, Pfizer, PFO, BMS
- Coordonnateur essais cliniques France : Pfizer, Roche, AZ
- Fonds de recherche : Roche (2014-2015)
- Instances : ANSM, INCa, RRC

TNE pulmonaires. Sommaire

- Qui sont-elles ?
- Ont-elles des particularités ?



TNE pulmonaires. Sommaire

- Qui sont-elles ?
- Ont-elles des particularités ?



TNE pulmonaires. Sommaire

- Qui sont-elles ?
- Ont-elles des particularités ?
 - **Rares et peu connues**
 - **Particulières sur le plan clinique et thérapeutique**
 - **Font l'objet d'avancées (modestes)**
 - **Progrès nécessaires**





—

TNE pulmonaires: particularité

Rares et peu connues...

Illustration par trois histoires de patients...

Histoire de Monsieur le Maire....

Homme de 67 ans

Pas de comorbidités

Pas de tabagisme

Diarrhées depuis 8 mois >> bilan gastro négatif

« Vous n'avez rien.. »

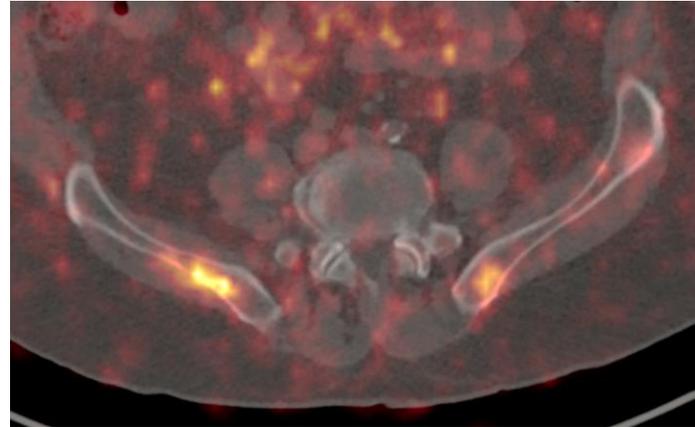
« Prenez de l'imodium®, faite régime et cela ira mieux... »

Diarrhées de plus en plus gênante

Toux trainante

Douleur épaule G de plus en plus intense

Histoire de Monsieur le Maire....



Carcinoïde atypique avec métastases osseuses

Histoire de l'alcoolique qui ne buvait pas ...

Homme de 55 ans, ex-fumeur
Diabète non insulino-dépendant

Depuis "longtemps": visage rouge
« Une bonne tête d'alcoolique... »
« Je vous jure Docteur, je ne bois pas d'alcool »

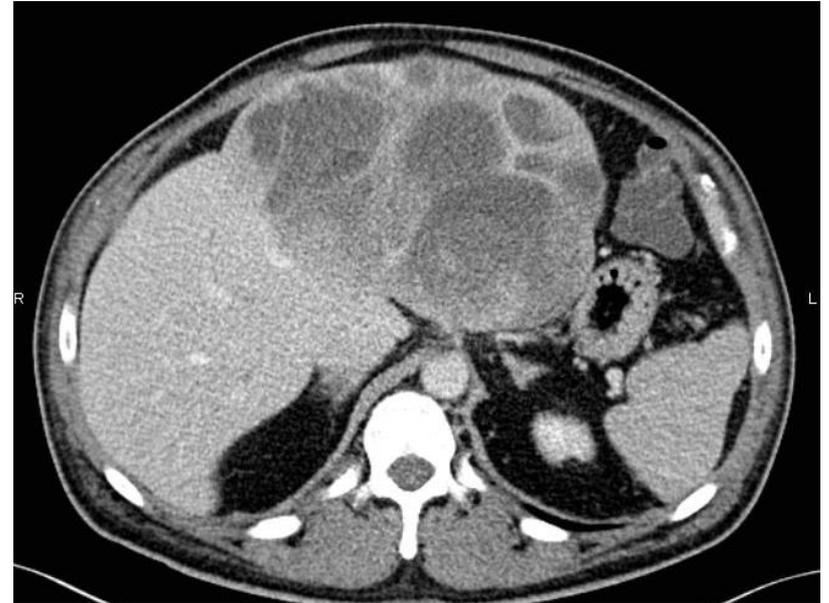
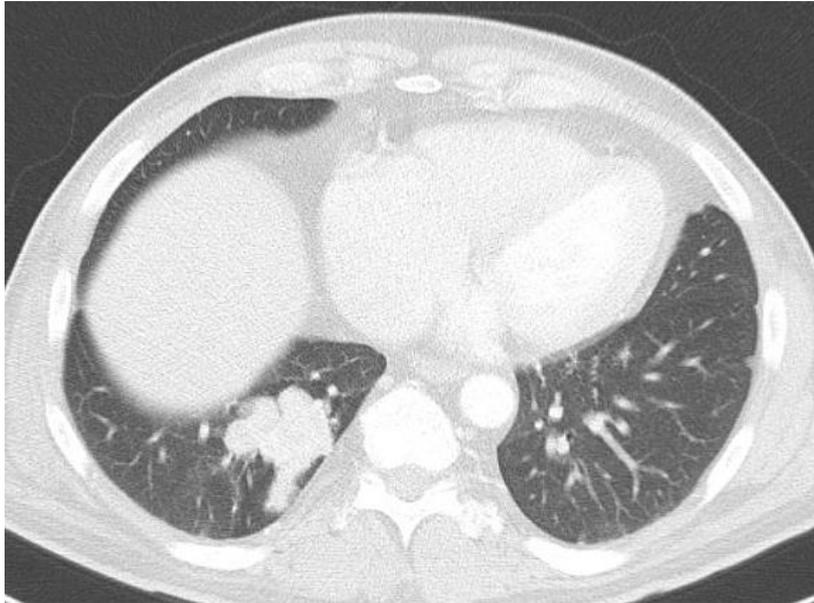
Depuis quelques mois: aggravation avec
diarrhées profuses,
rougeur et infiltration visage, larmoiement, flushs...
Hospitalisation pour déshydratation...



Consentement du patient

260189

Histoire de l'alcoolique qui ne buvait pas ...



Carcinoïde atypique avec métastases hépatiques
Syndrome carcinoïde majeur

260189

Histoire du marathonien qui ne pouvait plus marcher....

Homme de 55 ans, non fumeur, marathonien

Découverte fortuite opacité pulmonaire

TEP-18FDG négative, perdu de vue

7 ans après: métastases osseuses et hépatiques

biopsies bronchiques « carcinome neuroendocrine »

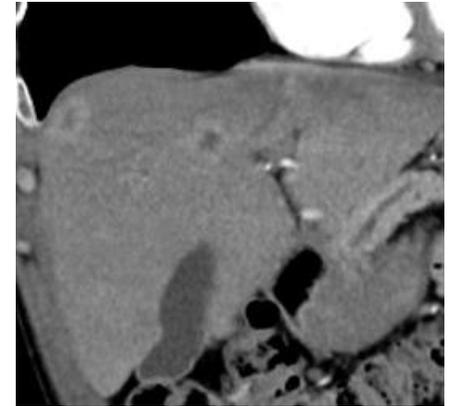
>> plusieurs lignes de chimiothérapies

>> tolérance difficile

>> toxicité neurologique : polynévrite chimio-induite

« je ne sens plus le sol, je ne sens plus mes pieds... »

Histoire du marathonien qui ne pouvait plus marcher....



Carcinoïde atypique avec métastase osseuses et hépatiques

193919



—

TNE pulmonaires

Qui sont-elles ?

TNE pulmonaires. Histologie (OMS 2015)

- Une seule entité "neuro-endocrine"
- 4 lésions de grades différents
 - Grade pré-invasif
 - Bas grade
 - Grade intermédiaire
 - Haut grade

Travis WD. JTO. 2015 Sep;10(9):1243-60

TNE pulmonaires. Histologie (OMS 2015)

- Grade pré-invasif : **Hyperplasie NE idiopathique diffuse (DIPNECH)**

Les néoplasies neuro-endocrines (NE):

1/ Les tumeurs NE

- Bas grade: **Carcinoïdes Typiques (CT)**
- Grade intermédiaire : **Carcinoïdes Atypiques (CA)**

Lésions bien différenciées
TUMEURS NE

2/ Les carcinomes NE

Carcinomes NE à grandes cellules (CNEGC)

- Haut grade :

Carcinomes NE à petites cellules (CPC)

Lésions peu différenciées
CARCINOMES NE

Travis WD. JTO. 2015 Sep;10(9):1243-60

TNE pulmonaires. Histologie (OMS 2015)

1/ Les tumeurs NE

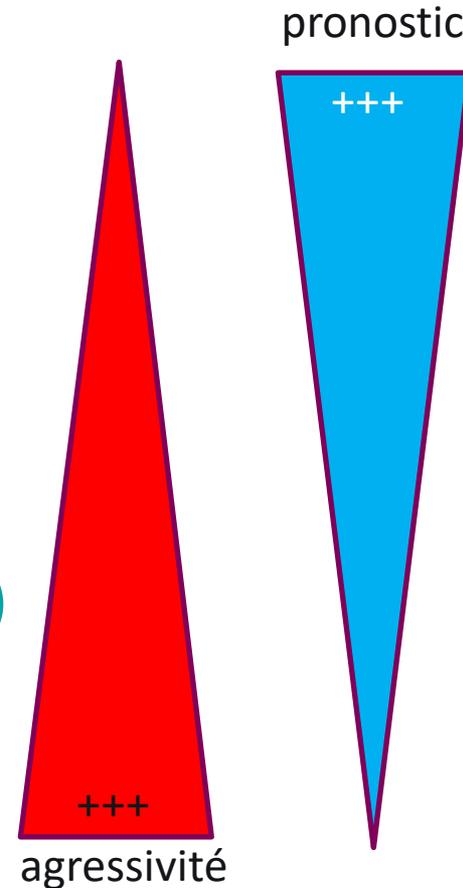
- Bas grade: **Carcinoïdes Typiques (CT)**
- Grade intermédiaire : **Carcinoïdes Atypiques (CA)**

2/ Les carcinomes NE

- Haut grade :
Carcinomes NE à grandes cellules (CNEGC)

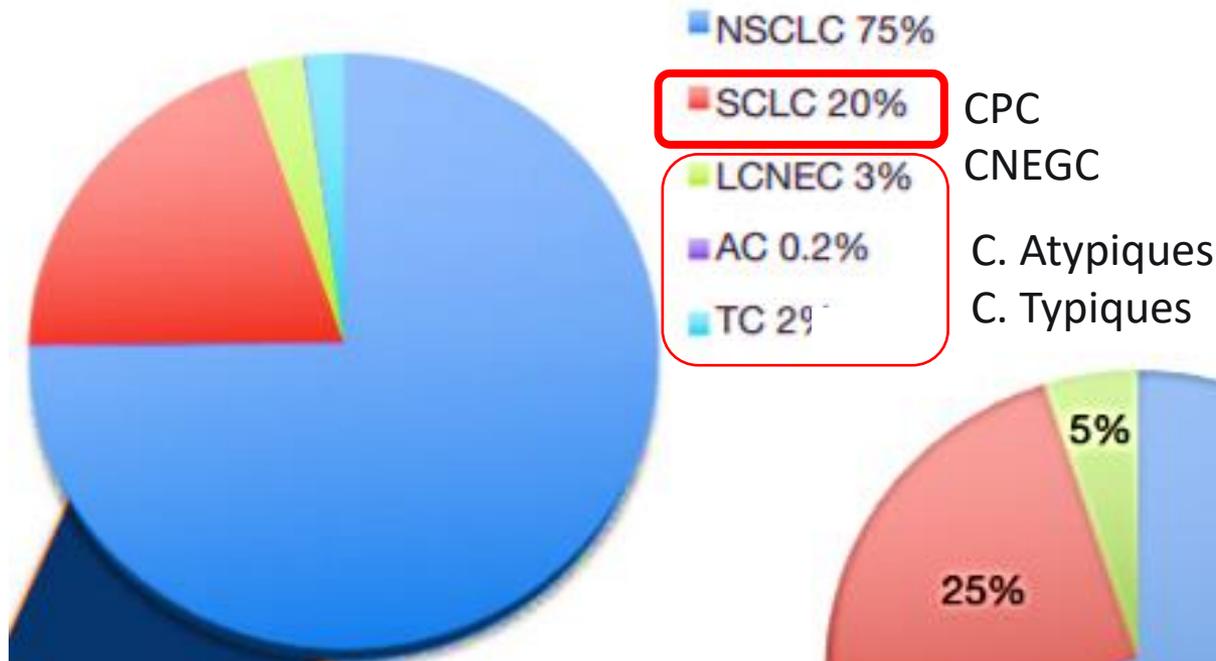


Carcinomes NE à petites cellules (CPC)

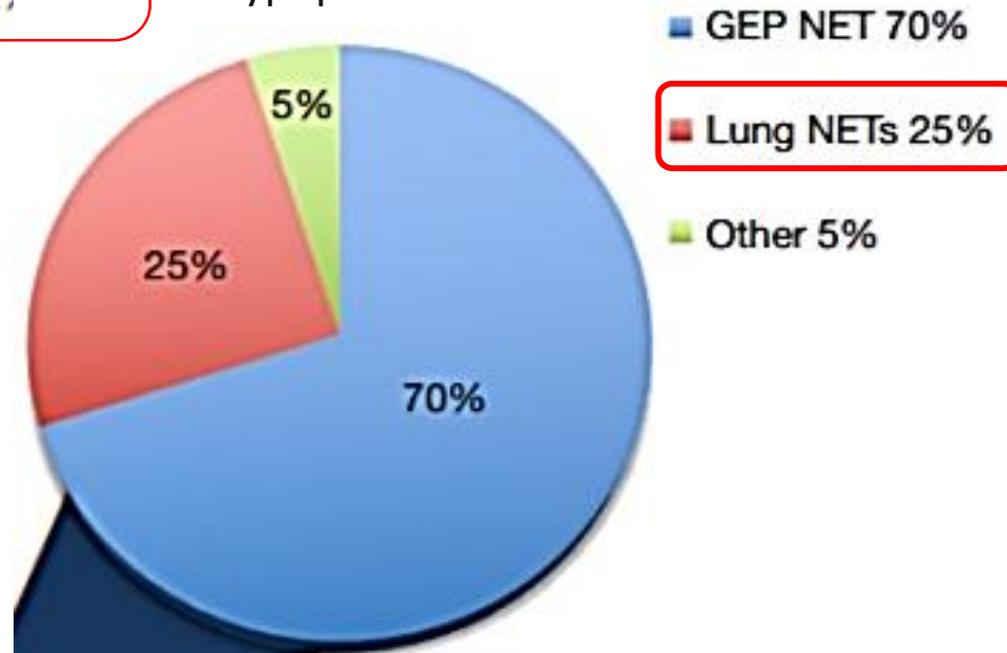




TNE, place dans les pratiques



Thoracic medical oncologist's view



NET-dedicated medical oncologist's view

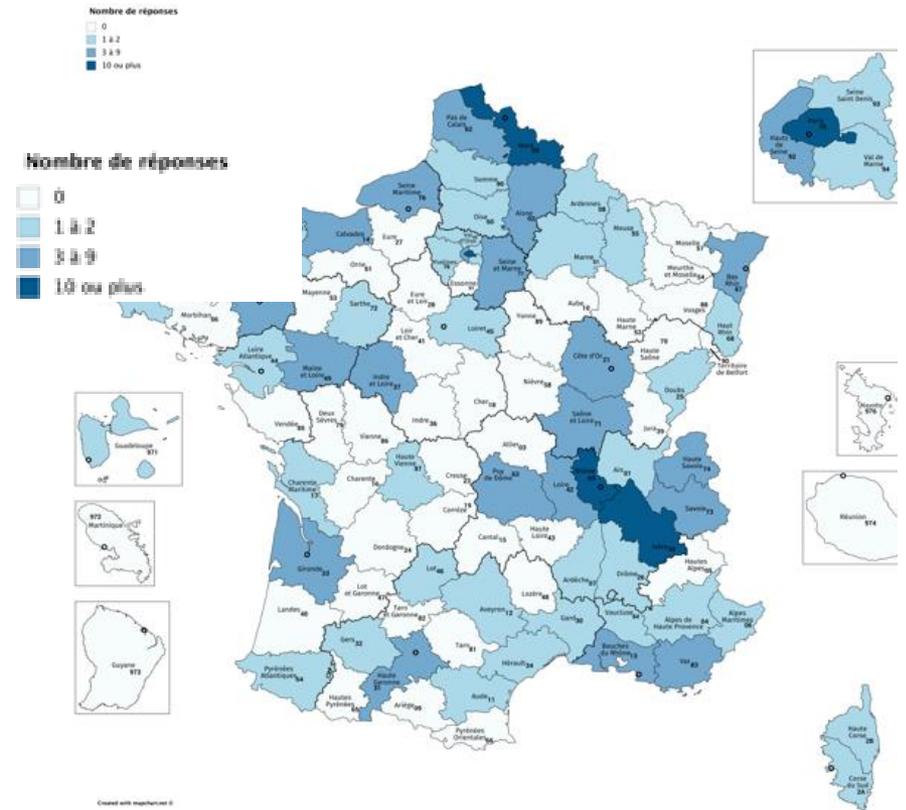
Origine : sporadique prédominante
génétique (NEM1) très rare

Fazio N. J Thorac Dis. 2017 Nov;9(Suppl 15):S1501-S1510.

ENCART. Résultats. Profil des répondants



- 223 réponses évaluable
- Profession
 - Pneumologues: 59%
 - Chirurgiens thoraciques: 26%
 - Oncologues: 7%
 - Spécialistes (endocrinologues/gastro-)
- Expérience professionnelle
 - ≥ 10 ans: 70%
- Mode d'exercice
 - Hospitalier CHU/CHG/CLCC : 77%
- **File active (n/an)**
 - < 5: 70%
 - 5 – 20: 25%
 - > 20: 4%





—

TNE pulmonaires

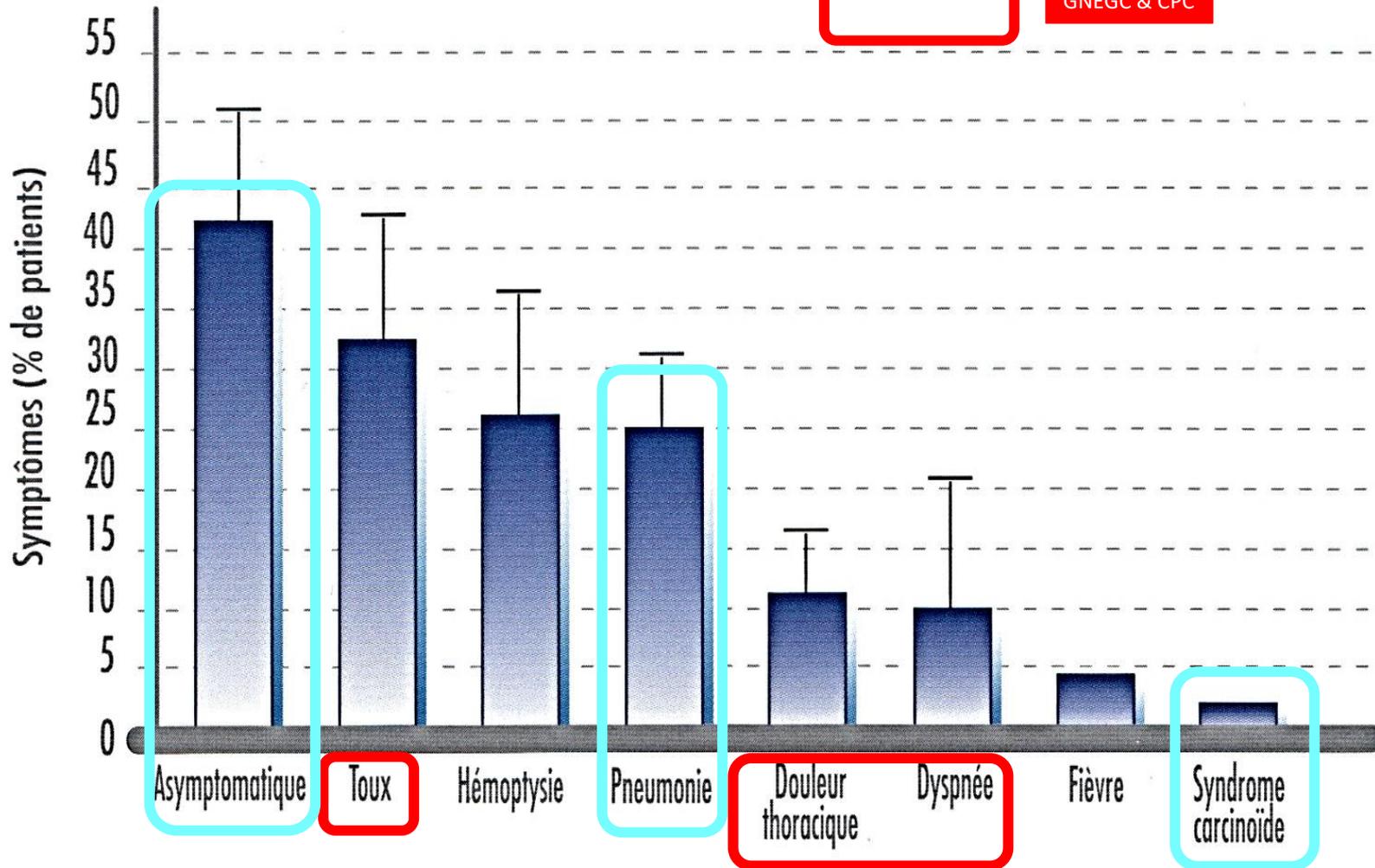
Présentations cliniques

TNE pulmonaires, clinique



Legend for clinical presentation categories:

- C typiques & C Atypiques
- GNEGC & CPC





TNE pulmonaires – particularités cliniques

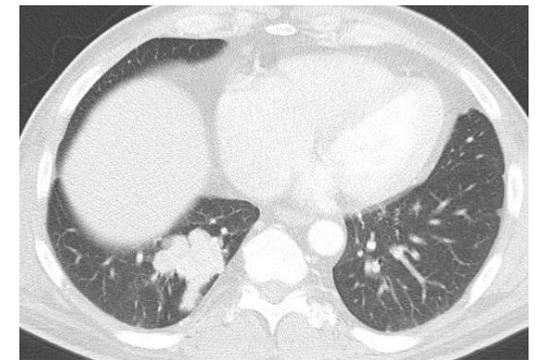
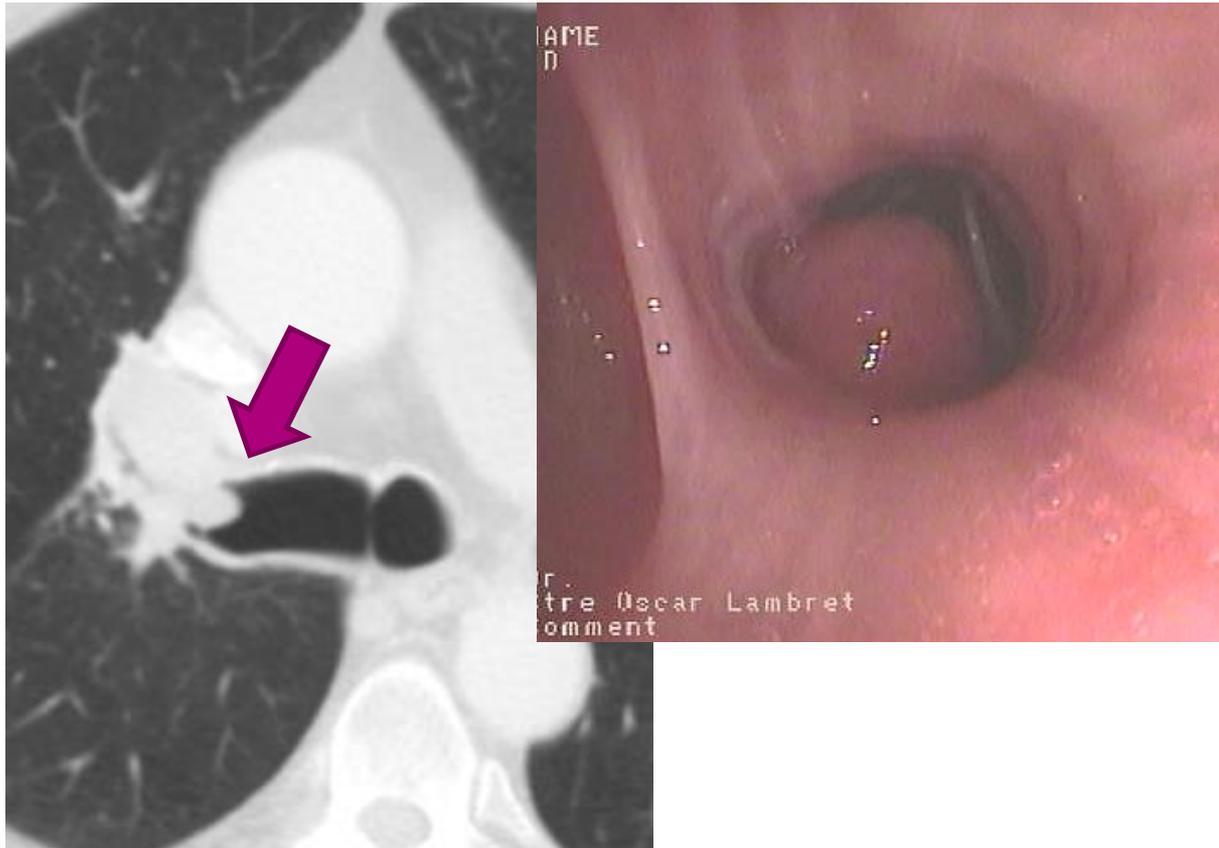
- Terrain et signes révélateurs
 - adolescents (1^{ère} cause de tumeur endo-bronchique), sujets jeunes, non fumeurs
 - découverte fortuite, hémoptysie, pneumopathie, atélectasie, flushs, diarrhées, HTA...
- Syndrome carcinoïde: rare (2%-5%, surtout si M+ hépatiques mais possible sans)
 - Dosage NSE, CGA (attention faux + si IR ou IPP), 5HIA urinaires
- Syndrome hormonal
 - Cushing : (1%-6%) >> ACTH, cortisolémie
 - Très rares: acromégalie (GH, IGF), hypoglycémie (insuline), hypoNa⁺ (SIADH)

TNE pulmonaires – particularités cliniques



- Tumeurs proximales principalement,

+ rarement distal



TNE pulmonaires – particularités cliniques

- Atteinte ganglionnaire rare

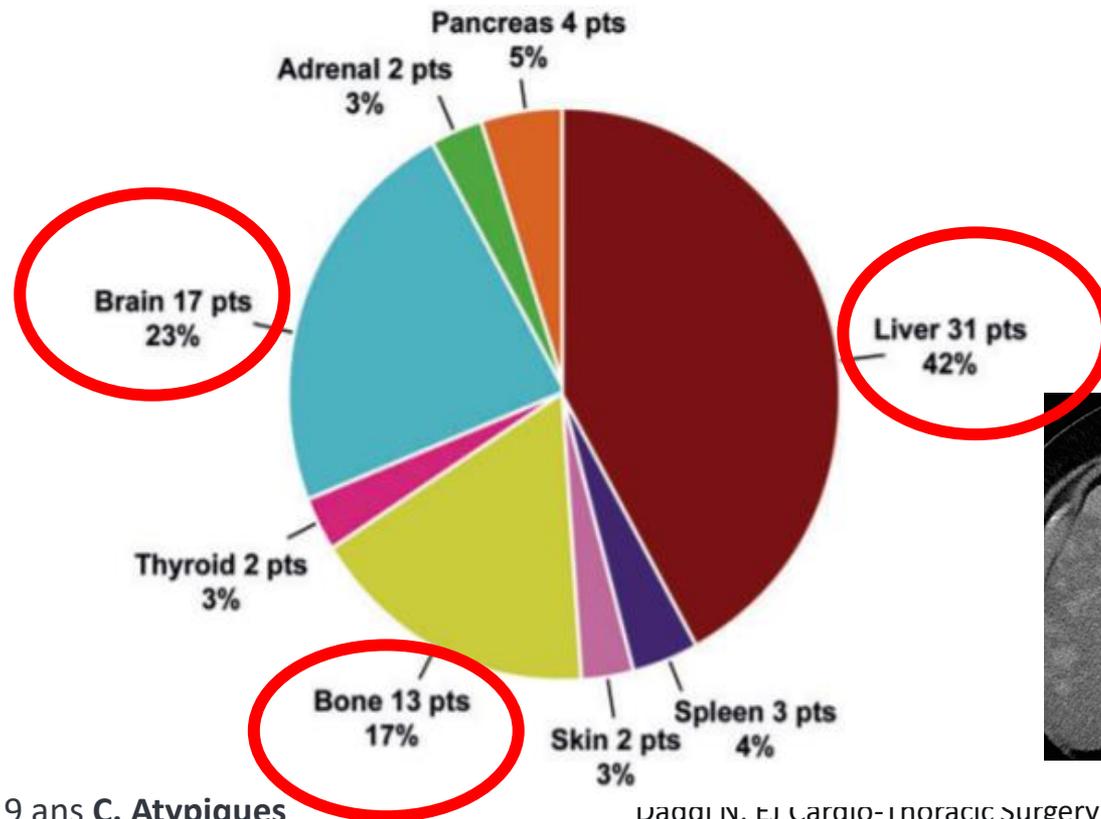
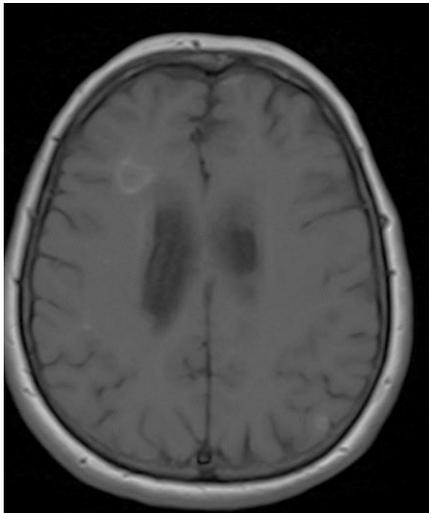
	C. typiques	C. atypiques
Statut		
N0	87%	43%
N1	10%	29%
N2	3%	14%
N3	0%	14%



TNE pulmonaires – particularités cliniques

- Métastases rares

	C. typiques	C. atypiques
Statut Métastatique (foie/os/SNC/peau..)	3%	21%



Série chirurgicale de 247 patients

(10 centres italiens). Suivi médian 9 ans **C. Atypiques**

Uaddi N. EJ Cardio-Thoracic Surgery 45 (2014) 677–686

TNE pulmonaires – bilan d'extension en 2021

- Fibroscopie bronchique (prudence)
- Scanner thoraco-abdominal injecté
- IRM rachis
- IRM foie
- IRM cérébrale
- TEP Ga68-DOTATOC ou Octréoscan[®]
- +/- TEP au 18-FDG
- Exploration Fonctionnelle Respiratoire
- Echographie valvulaire cardiaque

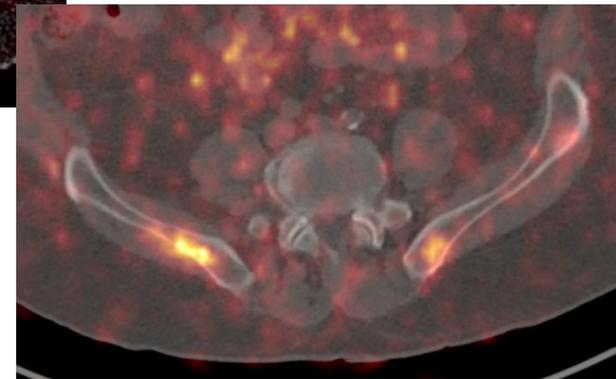
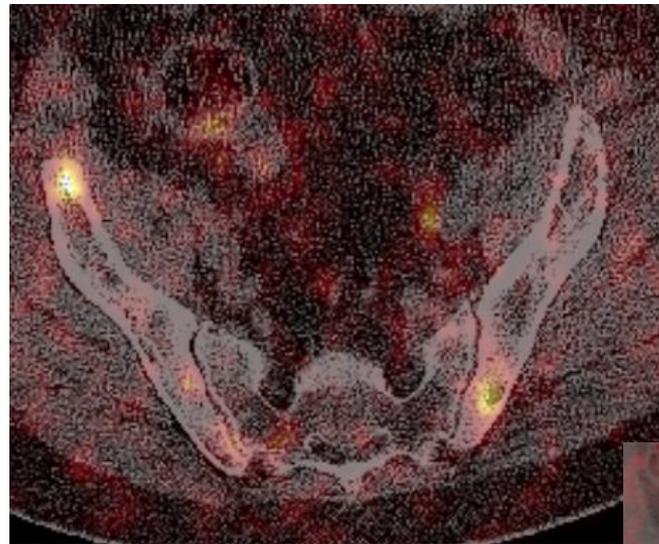
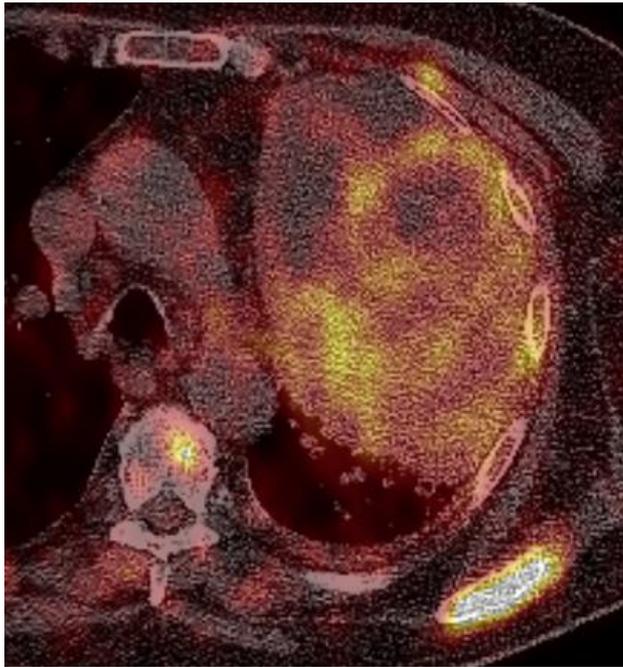
Fazio N. J Thorac Dis. 2017 Nov;9(Suppl 15):S1501-S1510

Baudin E. Ann Oncol (IF: [18.274](#); Q1). 2021 Apr;32(4):439-451

TNE pulmonaires – bilan d'extension en 2021

TEP-Ga⁺DOTATOC

Fixations au niveau de la tumeur carcinoïde du lobe sup. G et des métastases osseuses (bassin)



320826



—

TNE pulmonaires

Traitements

TNE pulmonaires – les Référentiels



Mise à jour
2021

Tumeurs neuro- endocrines du thorax

15^{ème}
édition



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes
en oncologie thoracique

Darrason M, Odier L, Walter T
et le comité de rédaction
<http://referentiels-aristot.com/>.

Ann Oncol (IF: 18.274; Q1). 2021 Apr;32(4):439-451

ESMO GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

ANNALS OF
ONCOLOGY
driving innovation in oncology

SPECIAL ARTICLE

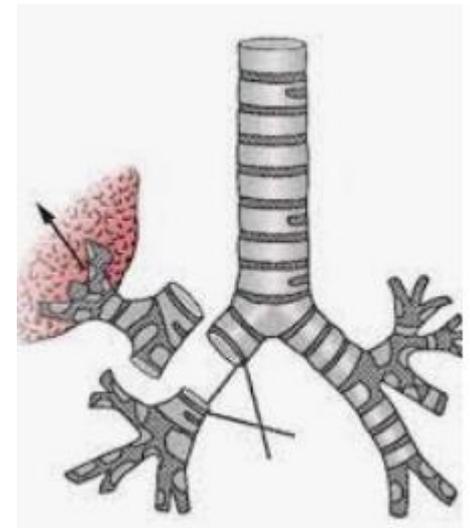
Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

E. Baudin¹, M. Caplin², R. Garcia-Carbonero³, N. Fazio⁴, P. Ferolla⁵, P. L. Filosso⁶, A. Frilling⁷, W. W. de Herder⁸, D. Hörsch⁹, U. Knigge¹⁰, C. M. Korse¹¹, E. Lim¹², C. Lombard-Bohas¹³, M. Pavel¹⁴, J. Y. Scoazec¹⁵, A. Sundin¹⁶ & A. Berruti¹⁷, on behalf of the ESMO Guidelines Committee

TNE pulmonaires. Traitement des formes localisées



- **CHIRURGIE +++++**
- **Principes**
 - Toujours objectif : résection complète (R0)
 - être économe (résection anastomose...)
 - Curage ganglionnaire systématique
 - Centres experts +++

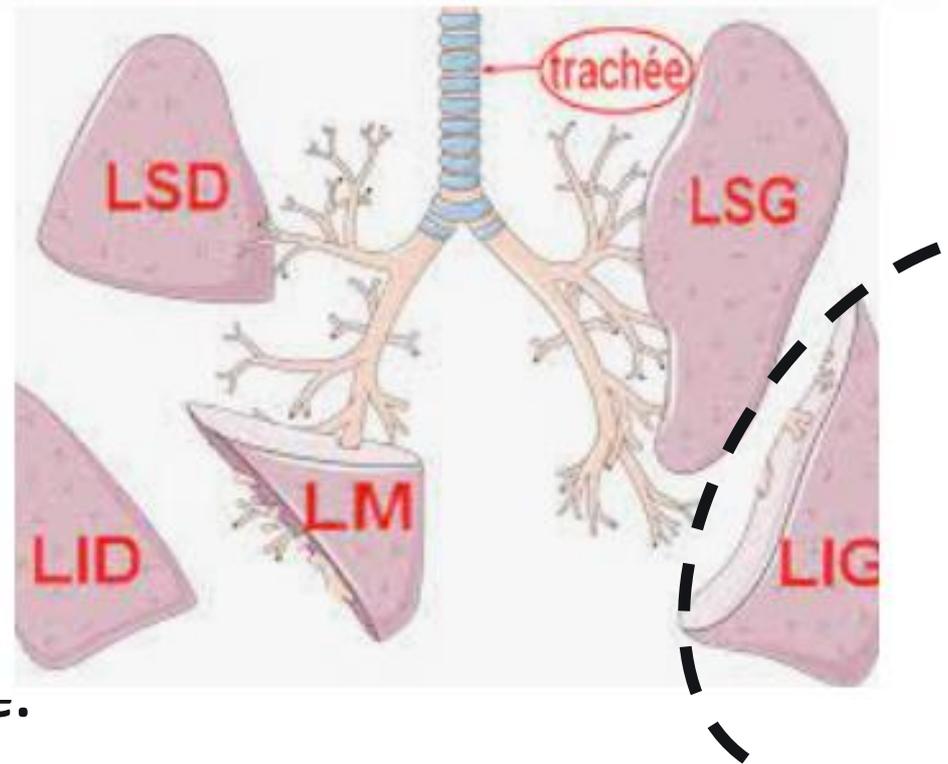


TNE pulmonaire - cas clinique

H 48 ans, hémoptysies révélatrices

Biopsies bronchiques:

carcinoïde atypique LIG (Ki67 à 25 %)



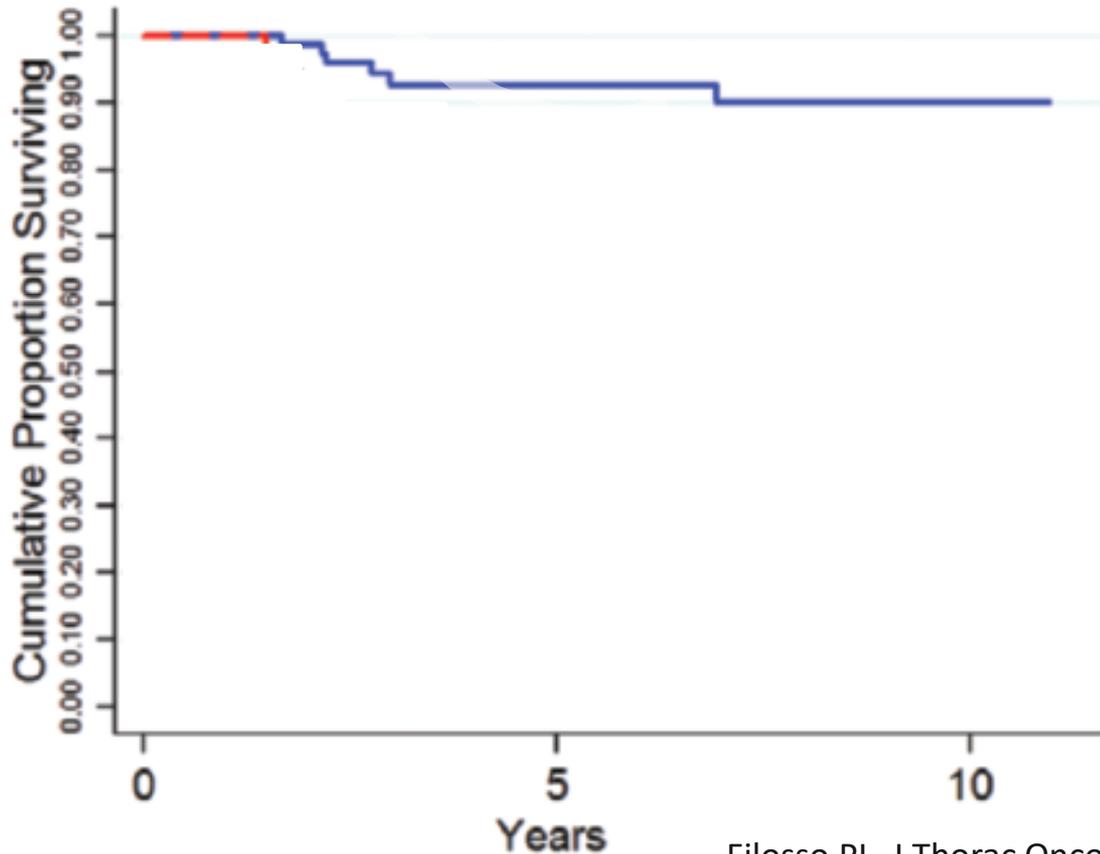
Lobectomie inférieure Gauche.

carcinoïde atypique N0 (Ki67 à 10%)

286775

TNE pulmonaires. Résultats de chirurgie

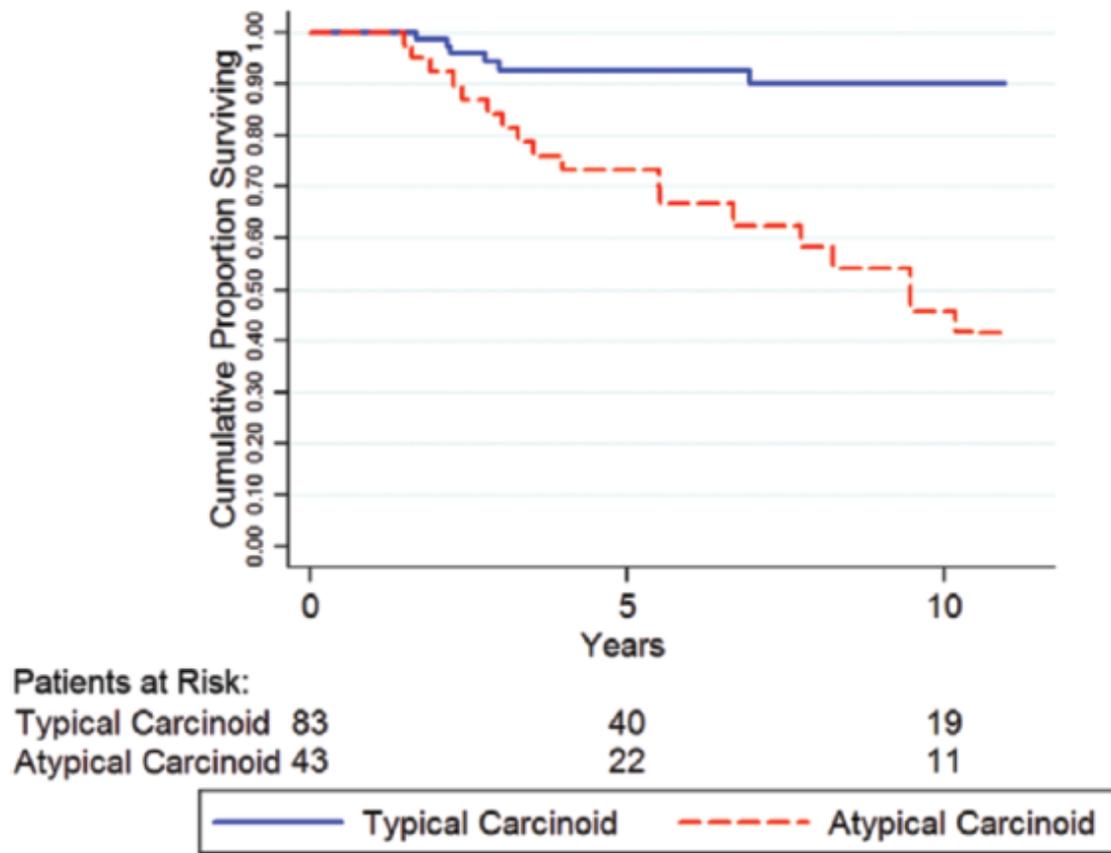
- Cohorte monocentrique italienne 1995-2015
- N = 126 TNE bronchiques



Filosso PL. J Thorac Oncol. 2013;8: 1282-1288

TNE pulmonaires. Résultats de chirurgie / histologie

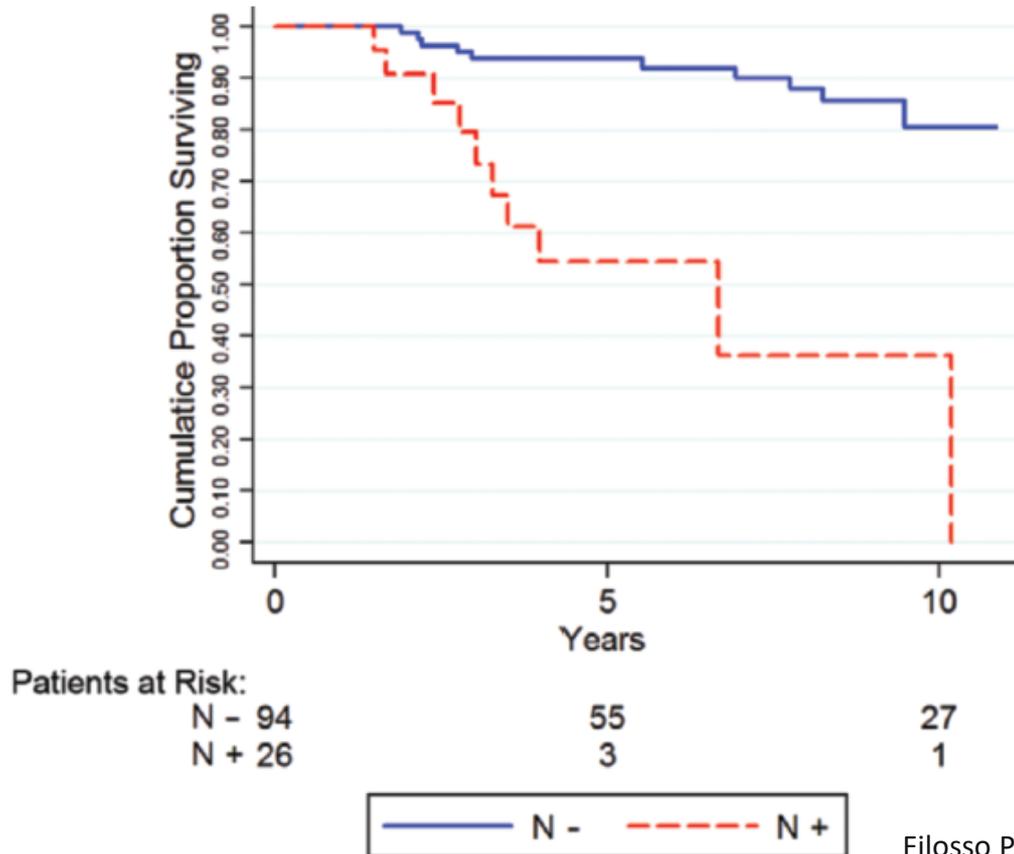
- Cohorte monocentrique italienne 1995-2015
- **Impact de l'histologie**



Filosso PL. J Thorac Oncol. 2013;8: 1282-1288

TNE pulmonaires. Résultats de chirurgie / statut N

- Cohorte monocentrique italienne 1995-2015
- **Impact de statut N**



Filosso PL. J Thorac Oncol. 2013;8: 1282-1288

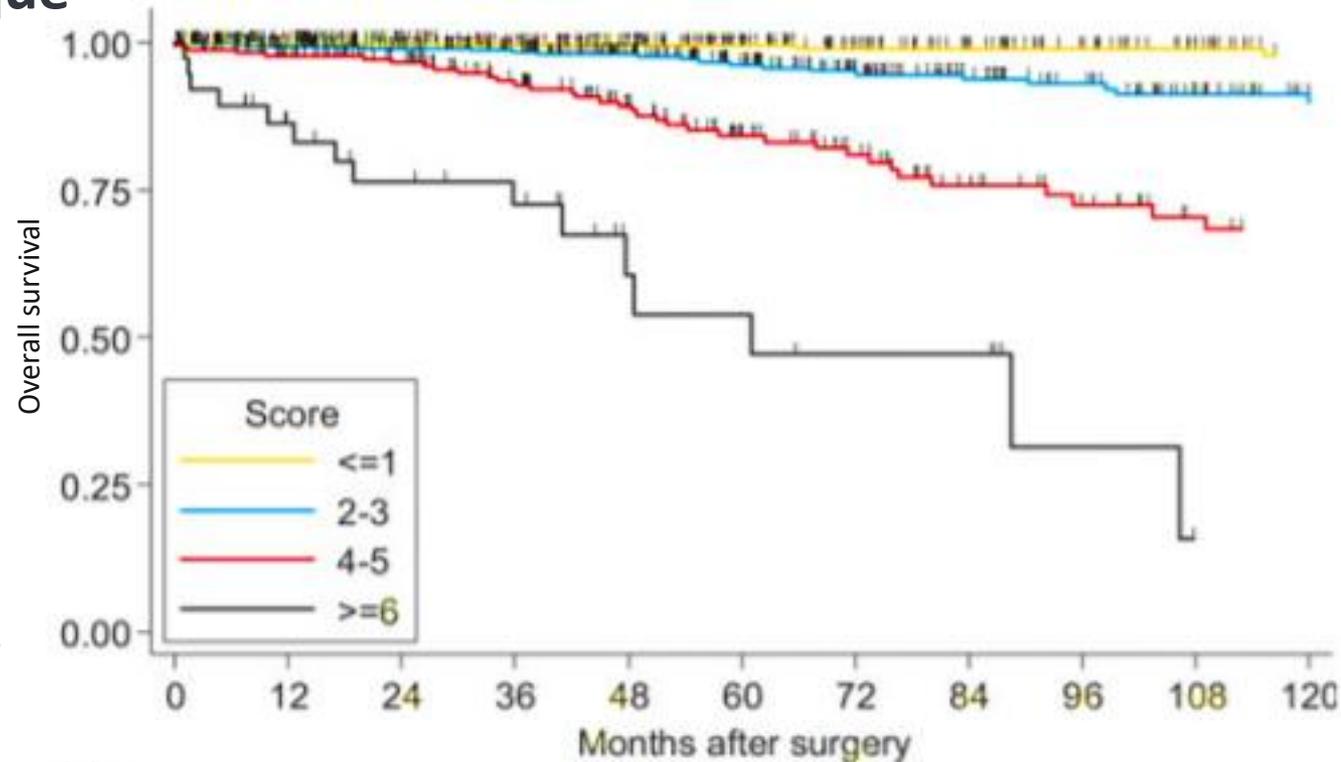


TNE pulmonaires. Résultats de chirurgie / score

- Cohorte de l'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS)
- N= 1109 patients (17 centres). **Carcinoïdes typiques**
- **Score pronostique**

Age (Years)
Males
Previous Malignancy
Peripheréal Tumor
pTNM
ECOG PS

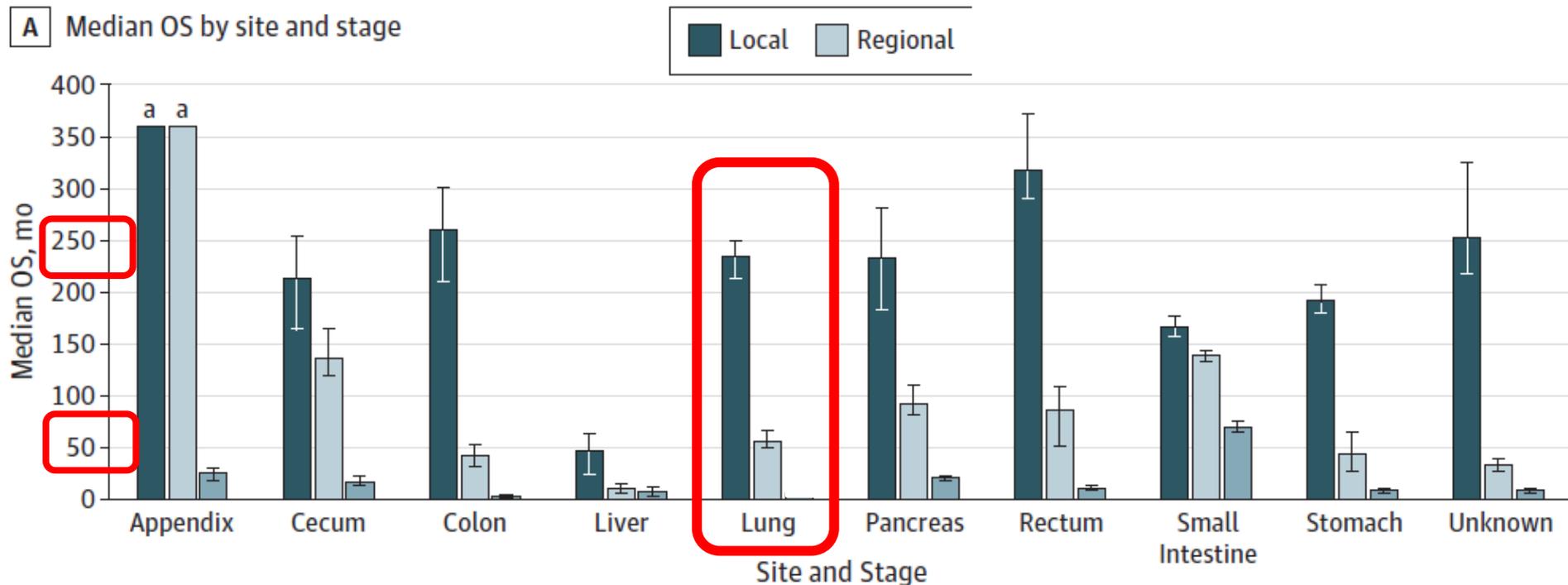
Âge <55=0, 54-64=1, 65 -74=2, >75=3
Male=1
Previous malignancy=1
Peripheral tumor=1
pTNM stade I=0, II=1, III=2
PS 0=0, 1-2=1, 3-4=2



Filosso PL. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (2015) 1–7

Pronostic des TNE pulmonaires

- Database SEER, 64 971 patients avec TNE (1973 to 2012)
- Survie selon le site primitif et le stade

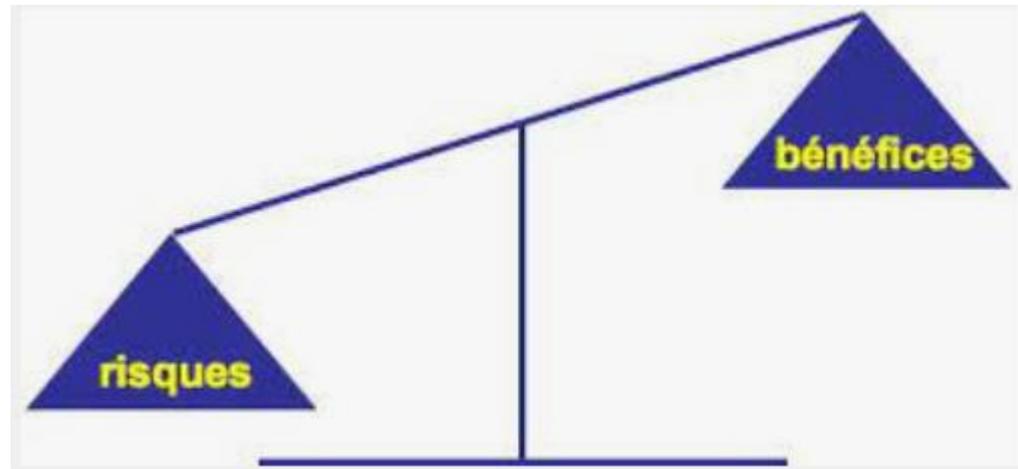


Dasari A. JAMA Oncol. 2017 Apr 27

TNE pulmonaires. Traitement des formes métastatiques

- Observation pour apprécier l'agressivité tumorale
- Ne pas surtraiter cf impacts QDV, toxicités, perdre des options...

- Principes



TNE pulmonaires. Traitement des formes métastatiques

- Chimiothérapies

Type de chimiothérapie	Taux de réponse	Survie Sans Progression	Référence
À base d' Oxalipatin Ex: GEMOX, CAPOX, FOLFOX	≤ 20%	8-15 mois	Spada 2016
Streptozocine-5FU	16-22%	5-7 mois	Moertel 1979; Engstrom 1984; Sun 2005
À base de Dacarbazine ou de Temozolomide	10-30%	5-13 mois	Ferolla 2020; Al Toubah 2020
À bas de Platine	8-23%	7-8 mois	Granberg 2001 ; Robelin 2019

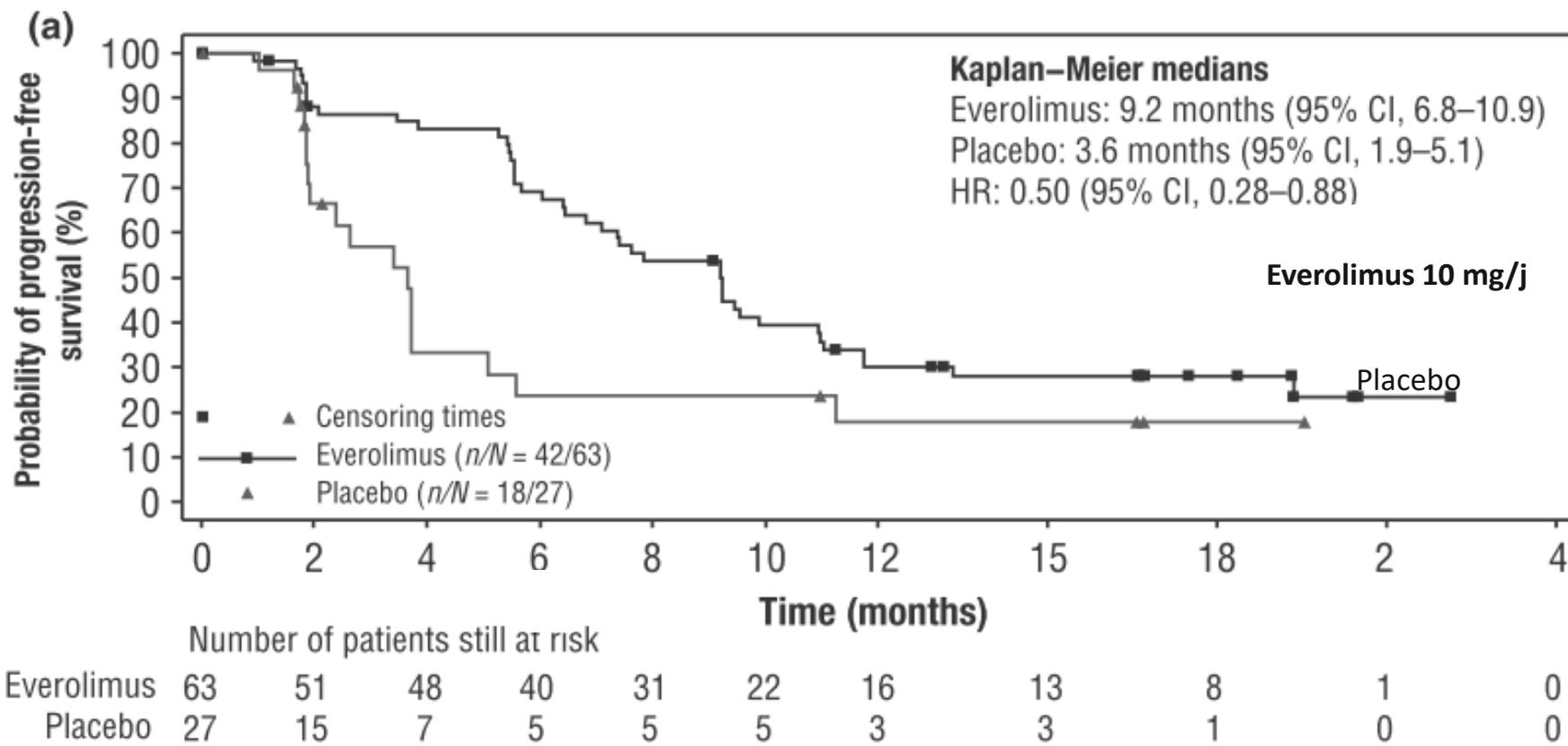
Pas de comparaison entre les chimiothérapies
Place du temozolomide



TNE pulmonaires. Traitement des formes métastatiques

- Everolimus

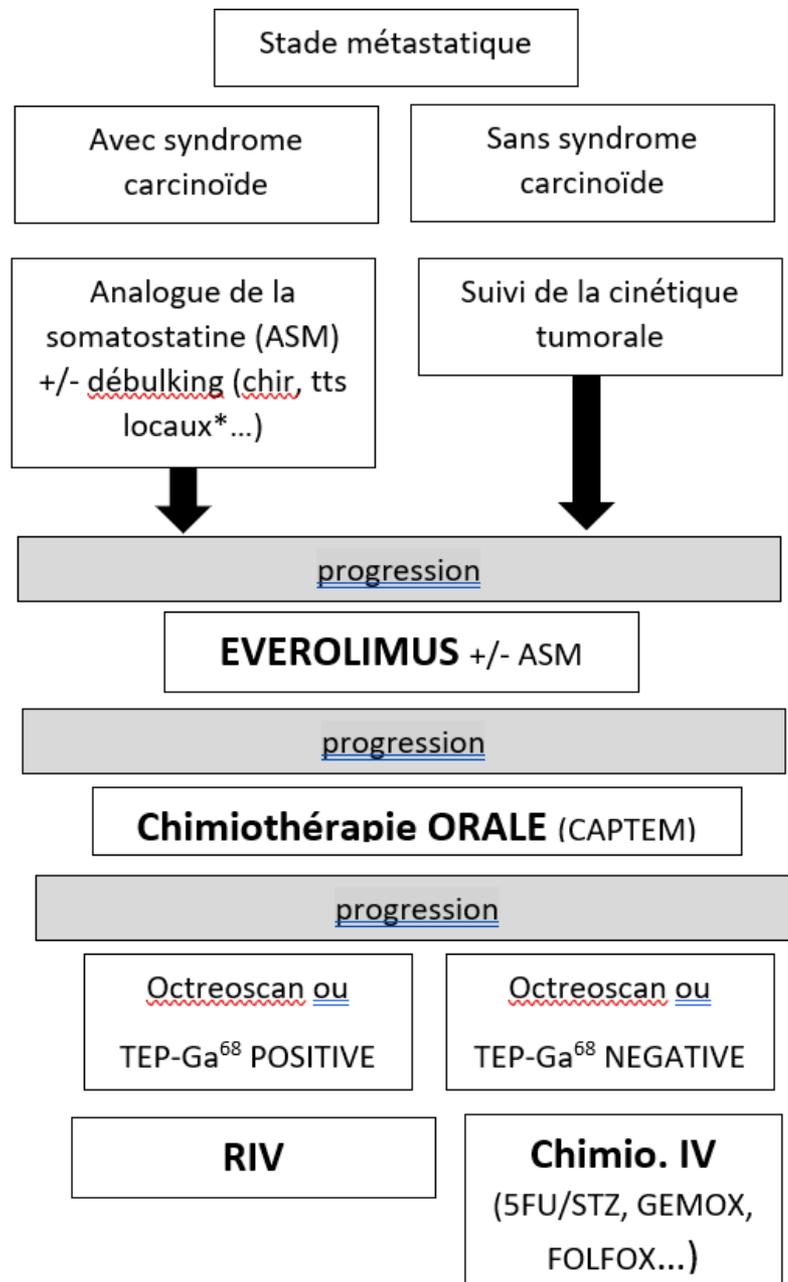
Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis



Fazio et al, oct 2017

TNE pulmonaires

tts locaux*
ex : RFA, cryo, RT, CE



Dansin E. Oncol., 21 5-12 (2019) 83-89



TNE pulmonaires - Traitements des stades métastatiques

- Essai dédié LUNA

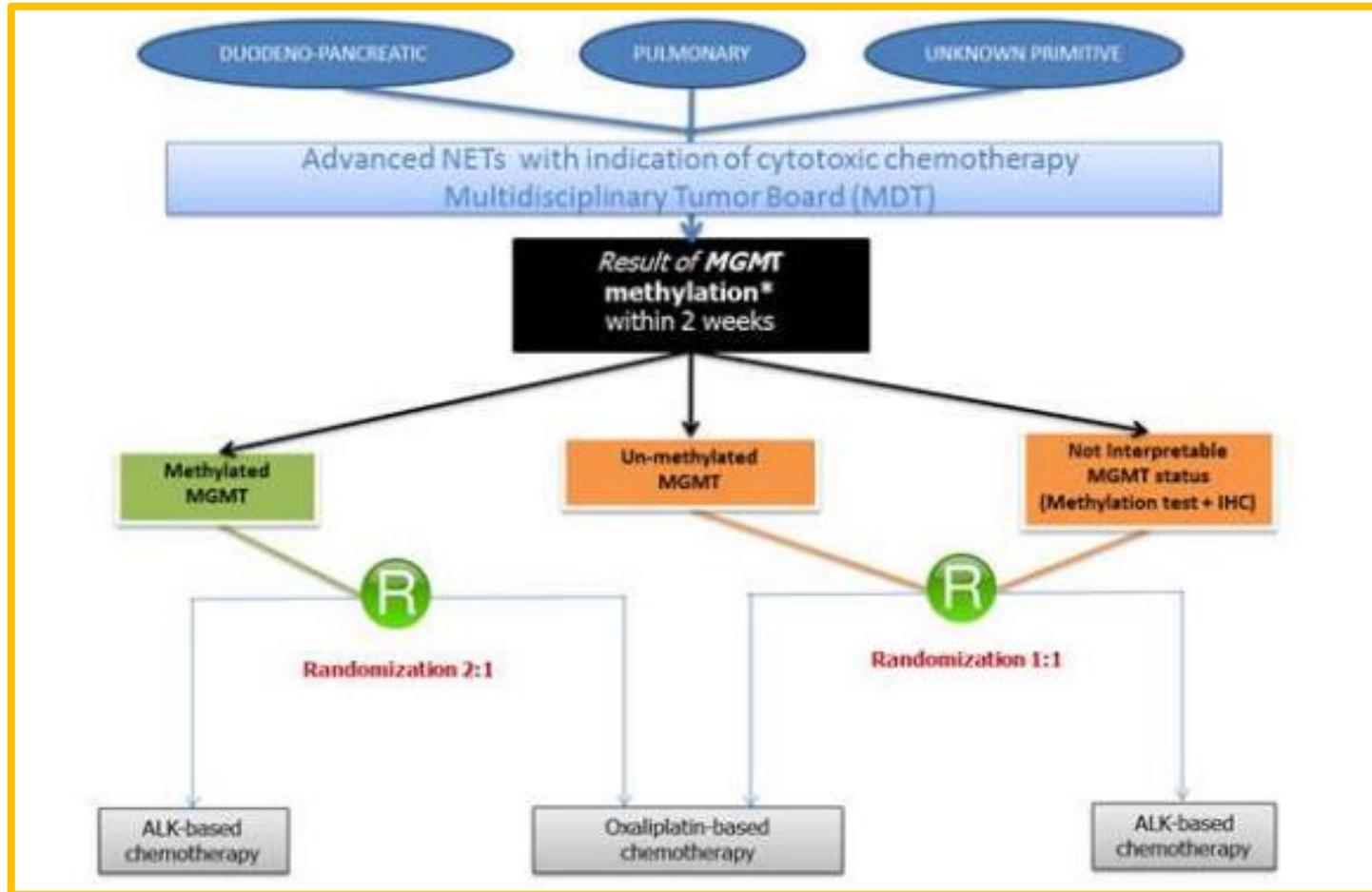
Essai [réf]	Design	Carcinoïdes bronchiques / effectif total (n/N)	Obj. Prin.	Tts antérieurs (ASM/CT)	SSP <u>mois</u>	Résultat
RADIANT 2 [22]	<u>EVE+octreotide</u> <u>vs</u> <u>placebo+octreotide</u>	33 / 216 <u>vs</u> 11 / 213	SSP	66% / 45%	13.6 <u>vs</u> 5.6	HR 0.72 <u>p= 0.22</u> <u>ns</u>
RADIANT 4 [23]	<u>Everolimus</u> <u>vs</u> <u>placebo</u>	63 / 205 <u>vs</u> 27 / 97	SSP	42% / 42%	9.2 <u>vs</u> 3.6	HR 0.5
LUNA [25]	<u>EVE+pasireotide</u> <u>vs</u> <u>Everolimus</u> <u>vs</u> <u>Pasireotide</u>	41(100%) <u>vs</u> 42(100%) <u>vs</u> 41(100%)	DCR à 9 mois	48% / ?	11.8 <u>vs</u> 12.5 <u>vs</u> 8.5	

Dansin E. Oncol., 21 5-12 (2019) 83-89



TNE pulmonaires - Traitements des stades métastatiques

- Essai dédié MGMT

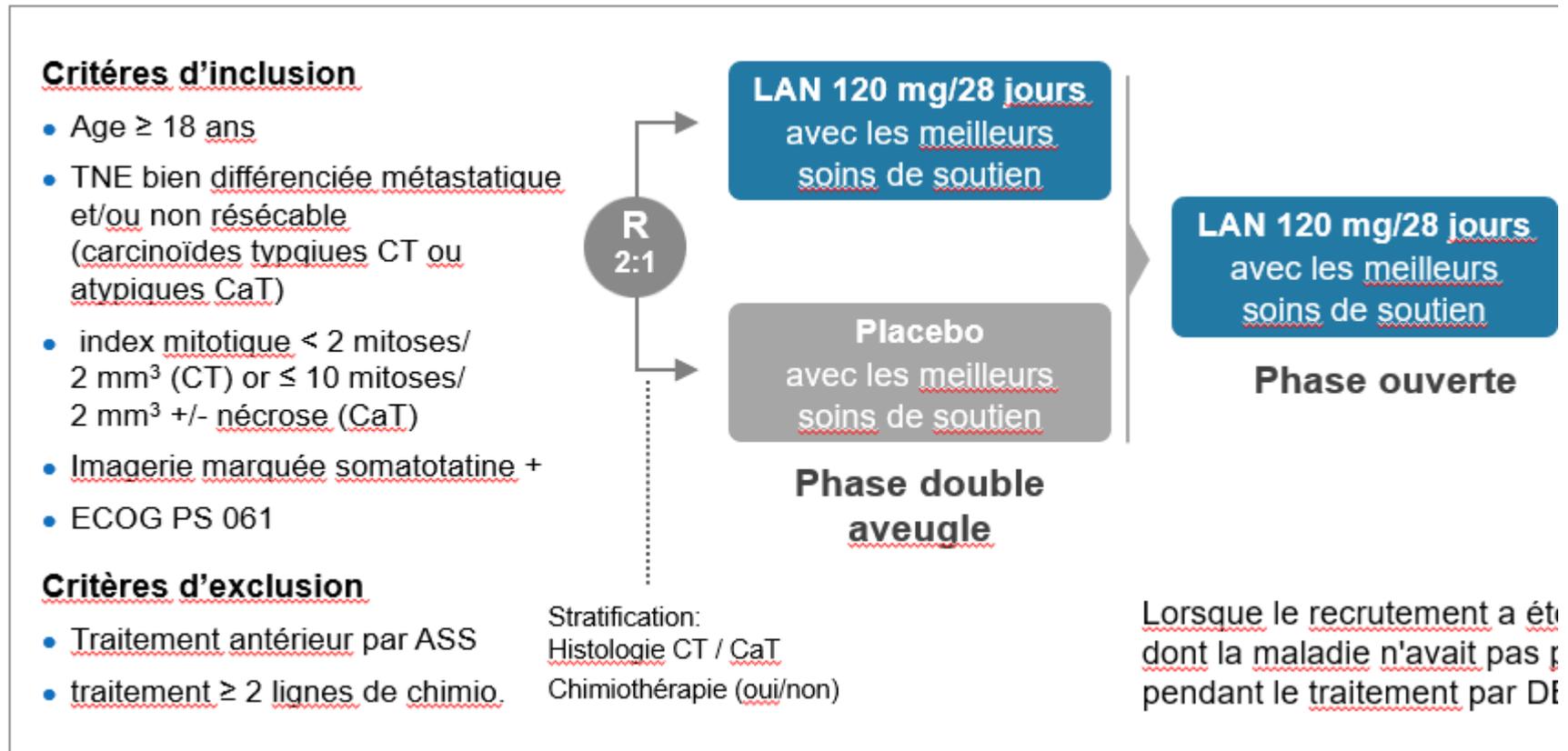


e 2019



TNE pulmonaires - Traitements des stades métastatiques

- Essai dédié SPINET (Lanreotide), design de l'essai



E. Baudin, et al., ESMO® 2021, Abs #1096O

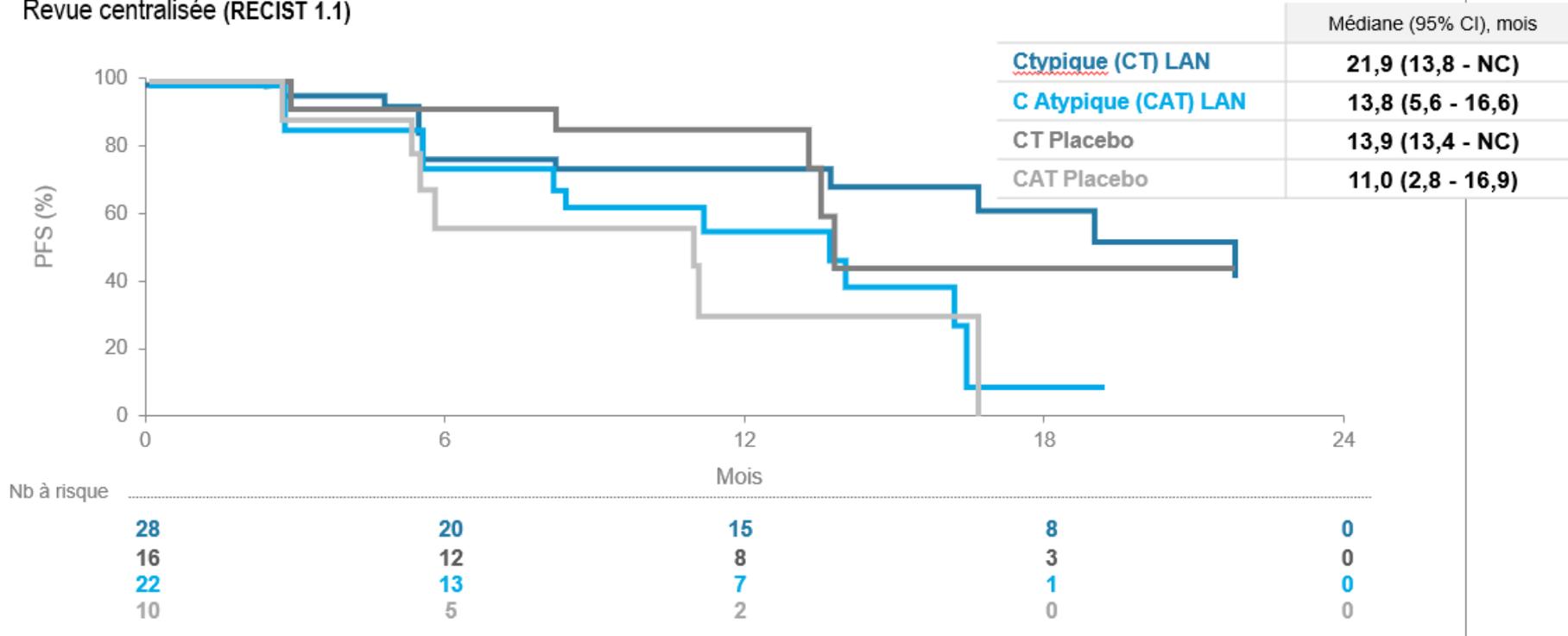


TNE pulmonaires - Traitements des stades métastatiques

- Essai dédié SPINET (Lanreotide), résultats de survie sans progression

Phase double aveugle traitement par LANREOTIDE ou placebo (ITT) selon l'histologie CT et CaT

Revue centralisée (RECIST 1.1)



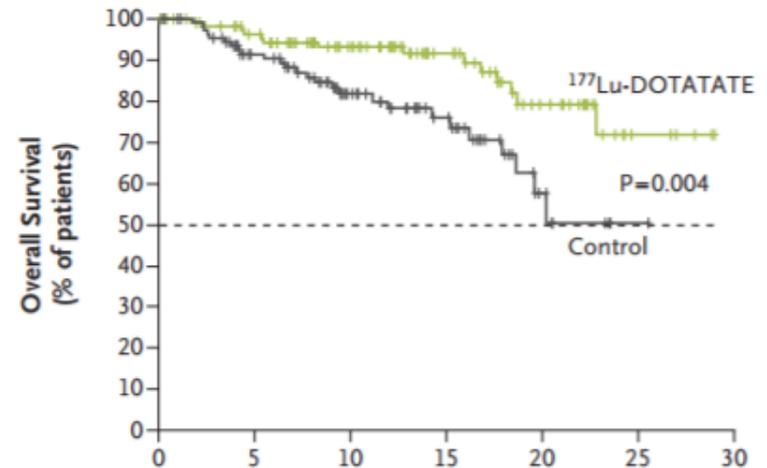
E. Baudin, et al., ESMO® 2021, Abs #10960

TNE pulmonaires et radiothérapie métabolique (RIV)

- Essai de phase III NETTER (TNE grêle)
177Lu-Dotatate + octreotide LAR
Vs
octreotide LAR

Strosberg J.N Engl J Med. 2017 Jan 12;376(2):125-135

B Overall Survival (Interim Analysis)



- **Pas de données de phase III pour les TNE bronchiques**
- **Etudes rétrospectives ou séries (avec évaluation difficile de la réponse après RIV)**
 - RO: 20% à 35%
 - SSP: 30 mois
 - SG: 40 à 72 mois
 - Tox: rénale et hématologique
- Perspectives: PPRT+chimio, rechallenge PPRT, PPRT en induction, autres isotopes..

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)

TNE pulmonaires - suivi



- Aucune étude prospective sur la surveillance des carcinoïdes bronchiques opérés.
- Risque d'apparition tardive de métastases hépatiques
- **Surveillance radio-clinique prolongée pendant plus de 10 ans pour les carcinoïdes**
 - CT-N0 : pas de surveillance systématique. Privilégier examens non irradiants (échographie abdominale) sur une période longue (> 10 ans)
 - CT N+ et CA : TDM thoraco-abdominal à 4 mois puis annuellement, à espacer progressivement



TNE pulmonaires – le réseau de soins de proximité

Centre de radiologie interventionnelle



RCP spécifiques selon métastases



Chirurgie hépatique ?

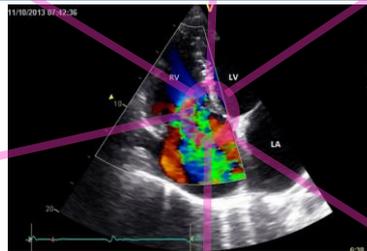


Ttt local des métas os ?

Equipe mobile de nutrition
Soins de support



RCP valvulopathies-Cardiologue référent



Centre de radiothérapie interne vectorisée



Equipe mobile d'oncogériatrie

Oncodage ou G8

8 items Patients âgés ≥ 75 ans

- Appétit
- Perte de poids (< 3 mois)
- Motricité
- Troubles neuro-psychologiques
- Indice de Masse Corporelle
- Plus de 3 médicaments
- Etat de santé perçu par le patient
- Age

Score > 14 Décision de traitement adapté
Score ≤ 14 Révèle une vulnérabilité / fragilité Evaluation gériatrique recommandée

Sites des essais cliniques

PROTOCOLES DU GTE

Essais thérapeutiques ouverts en France sur

Actualisation au 04/08/2018 (hors corticoïde)

Informations disponibles au niveau international sur www.reseau-gte.org

<http://www.reseau-gte.org>

Essais académiques	Essais industriels	Type d'étude	Promoteur	Etat actuel de l'étude
Titre de l'étude				
AcSs remobilisante		Phase II	UNICANCER	En cours de recrutement
BETTER: bevacizumab dans les TNE bien différenciés / 2 cohortes: synchronique et hétéro		Phase II	Roche	Terminée aux inclusions

Associations de patients

Journée patients
Soignants GTE

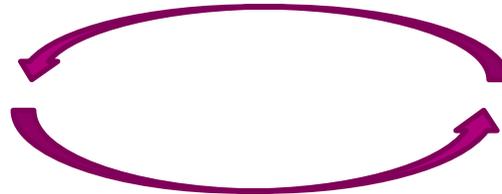


Diapositive du Dr. C. DoCao, CHU de Lille

TNE pulmonaires et thymiques – les réseaux nationaux



ENDOCAN
ENDOCAN-PATH



rythmic.org
Réseau tumeurs THYMIQUES et Cancer



TNE pulmonaires – particularités - conclusion



- Parcours des patients
 - Diagnostic
 - Soins
 - Suivi
 - Impact sur la qualité de vie
 - Obstacles
 - Pronostics différents selon le stade de la maladie
 - Progrès à faire
- Amélioration via une prise en charge multidisciplinaire
- Rôle de l'information, formation, expérience patient



TNE pulmonaires – particularités - conclusion

- **Parcours des patients**

- Diagnostic
- Soins
- Suivi
- Impact sur la qualité de vie
- Obstacles
- Pronostics
- Progrès à faire

- **Amélioration via pri**

- **Rôle de l'information, formation, exp**

