

# Histoire naturelle des TNE : épidémiologie, pronostic, traitement

Réunion  
Patient ARC

GTE

—

Session ARC



Région  
Hauts-de-France



Faculté de Médecine Les cordeliers, Paris

07 Octobre 2022

**Dr Vincent HAUTEFEUILLE**

Hépatogastroentérologie et Cancérologie digestive

Hôpital Sud - CHU Amiens Picardie



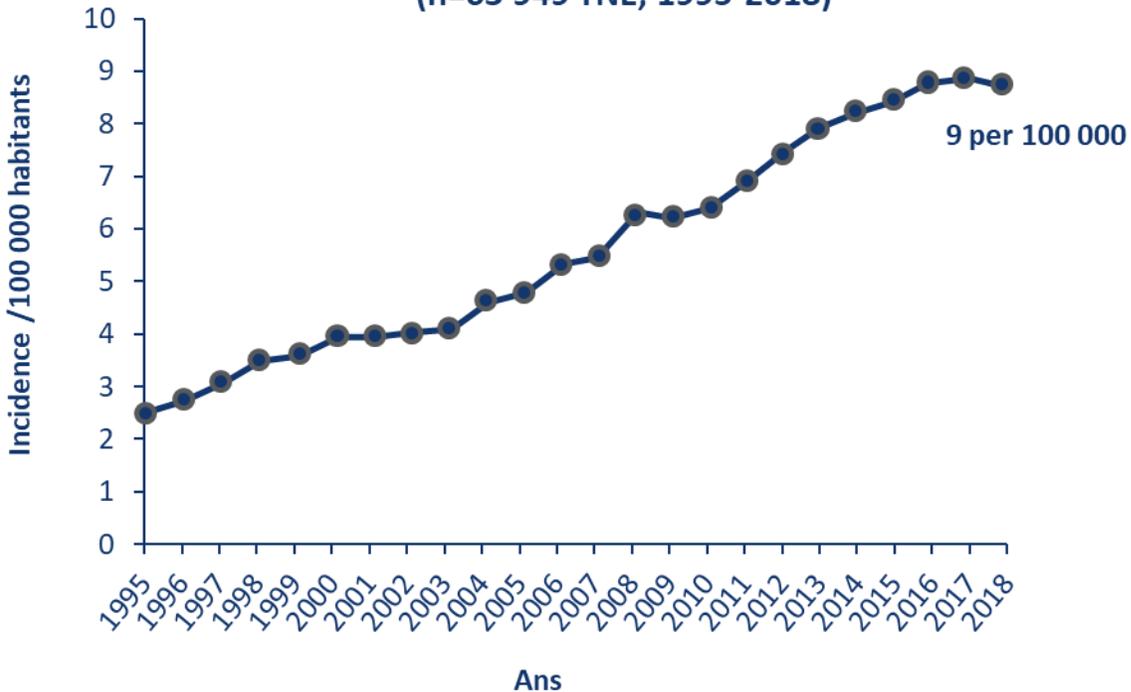
# Introduction



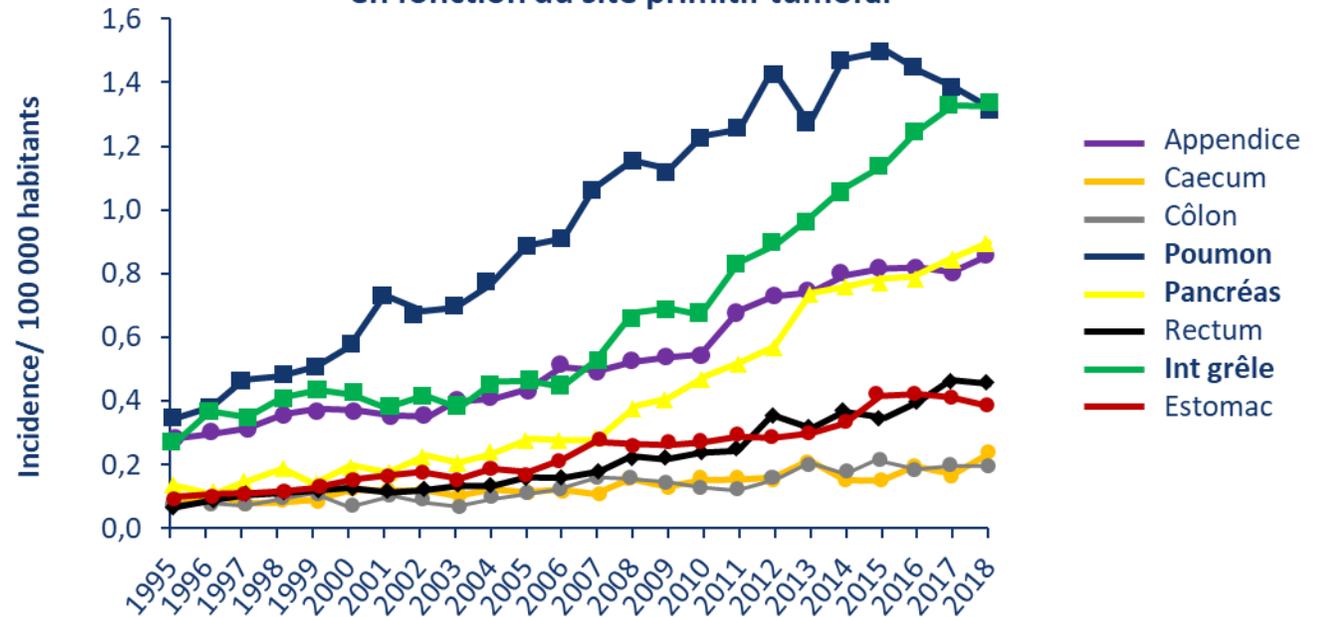
Analyse 1995-2018

- Augmentation similaire en UK qu'aux USA (Dasari A – JAMA Oncol 2017)

Incidence standardisée sur l'âge des TNE en Angleterre (n=63 949 TNE; 1995-2018)



Incidence standardisée sur l'âge en fonction du site primitif tumoral

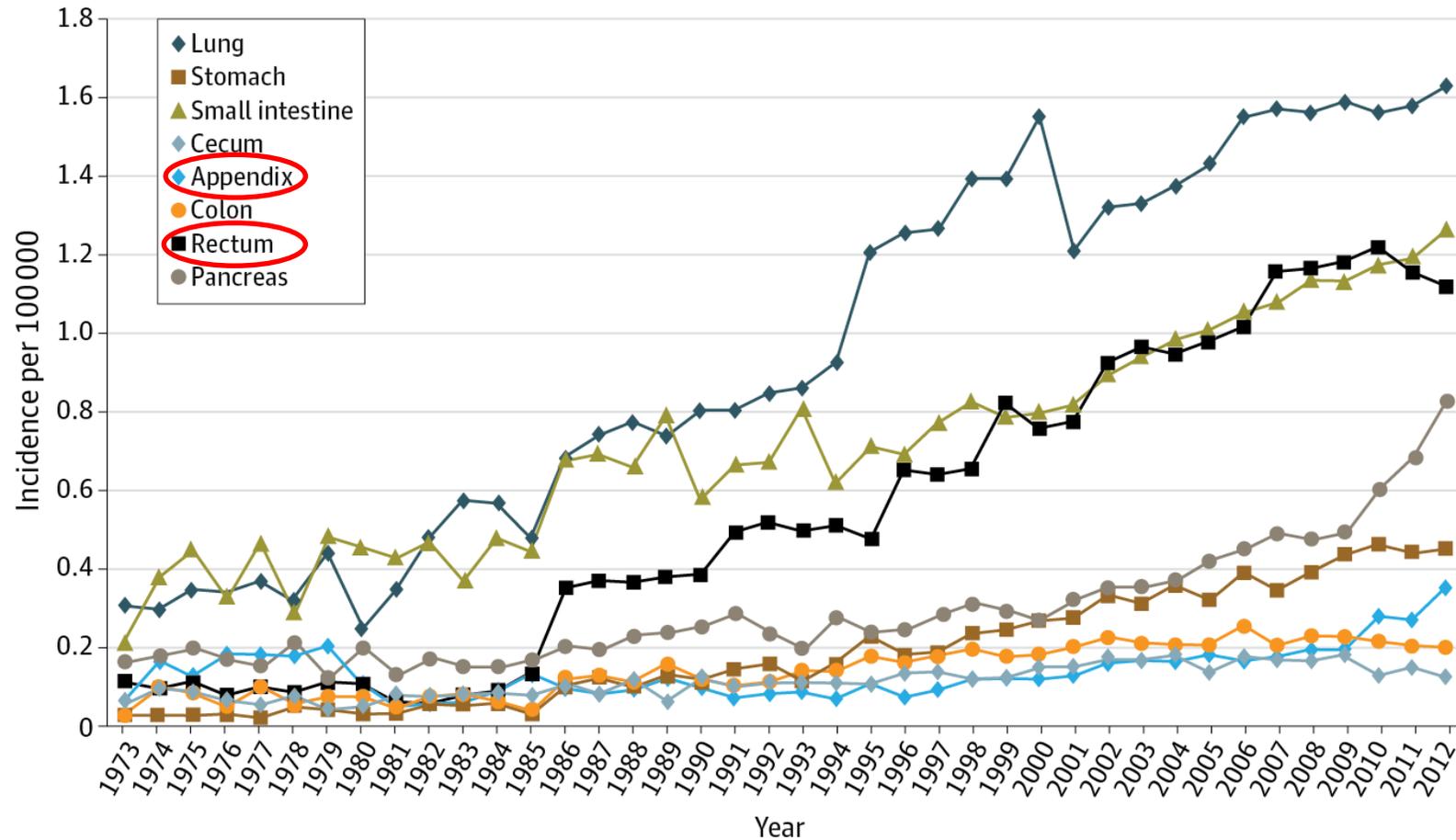


Year	Append.	Caecum	Côlon	Poumon	Pancréas	Rectum	Int. grêle	Estomac
1995	0,31	0,08	0,07	0,37	0,14	0,07	0,31	0,09
2018	0,95	0,23	0,21	1,47	1,00	0,49	1,46	0,43
% variation	304 %	305 %	287 %	393 %	705 %	725 %	466 %	453 %

- Analyse 1973-2012 :

- Augmentation similaire en UK qu'aux USA (Dasari A – JAMA Oncol 2017)

**B** NETs by site



Confirmation de l'augmentation des TNEp

Incidence des rectums supérieure aux US ?

- **OMS 2019** : éléments importants pour la PEC
  - Différenciation
  - Grade

	Différenciation	Index mitotique (pour 10 CFG)	Indice de prolifération Ki67 (%)
TNE bien différenciée G1	Bien à moyennement différenciée	0-2	< 3 %
TNE bien différenciée G2		2-20	3-20 %
TNE bien différenciée G3		> 20	> 20 %
Carcinome peu différencié G3	Peu différencié	> 20	> 20 %
MINEN	Association d'un contingent adénomateux ou adénocarcinomateux et d'un contingent neuro-endocrine qui peut être bien ou peu différencié		

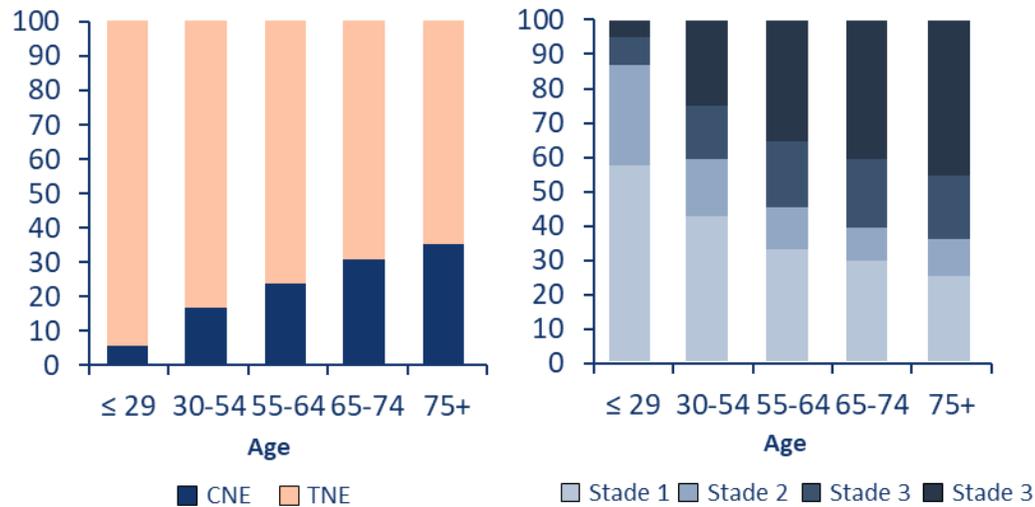
TNE : tumeur neuroendocrine ; MINEN : *mixed neuroendocrine-non neuroendocrine neoplasm*.



## NNE :

- Plus de CNE à mesure que l'âge s'élève

### NNE : morphologie et stade en fonction de l'âge

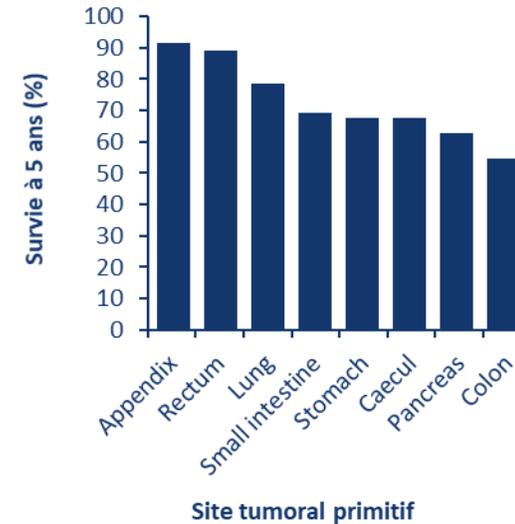


n = 14 834 NNE (2012-2018 by

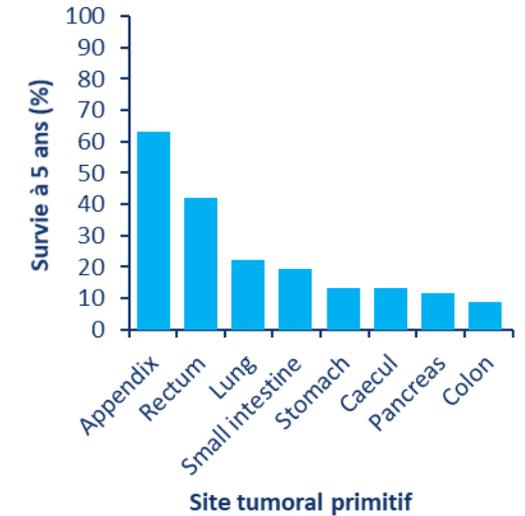
Morphologie (A) et stade (B) en fonction de l'âge. Source : NCRAS

### Survie en fonction du site tumoral (Kaplan Meier à 5 ans)

(A)

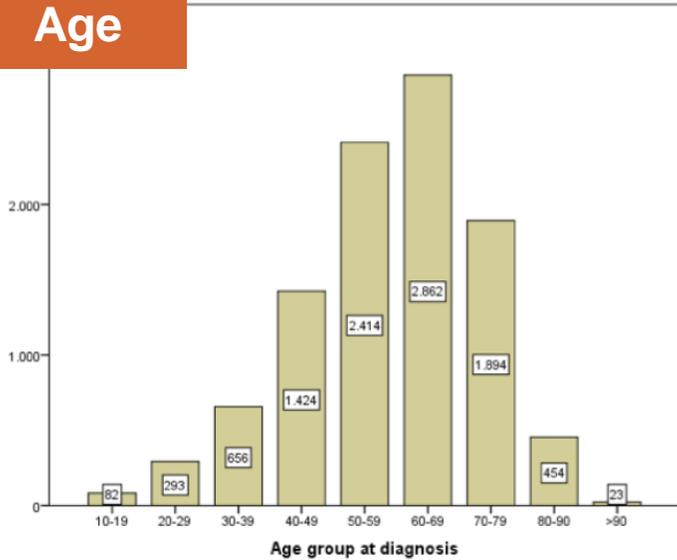


(B)



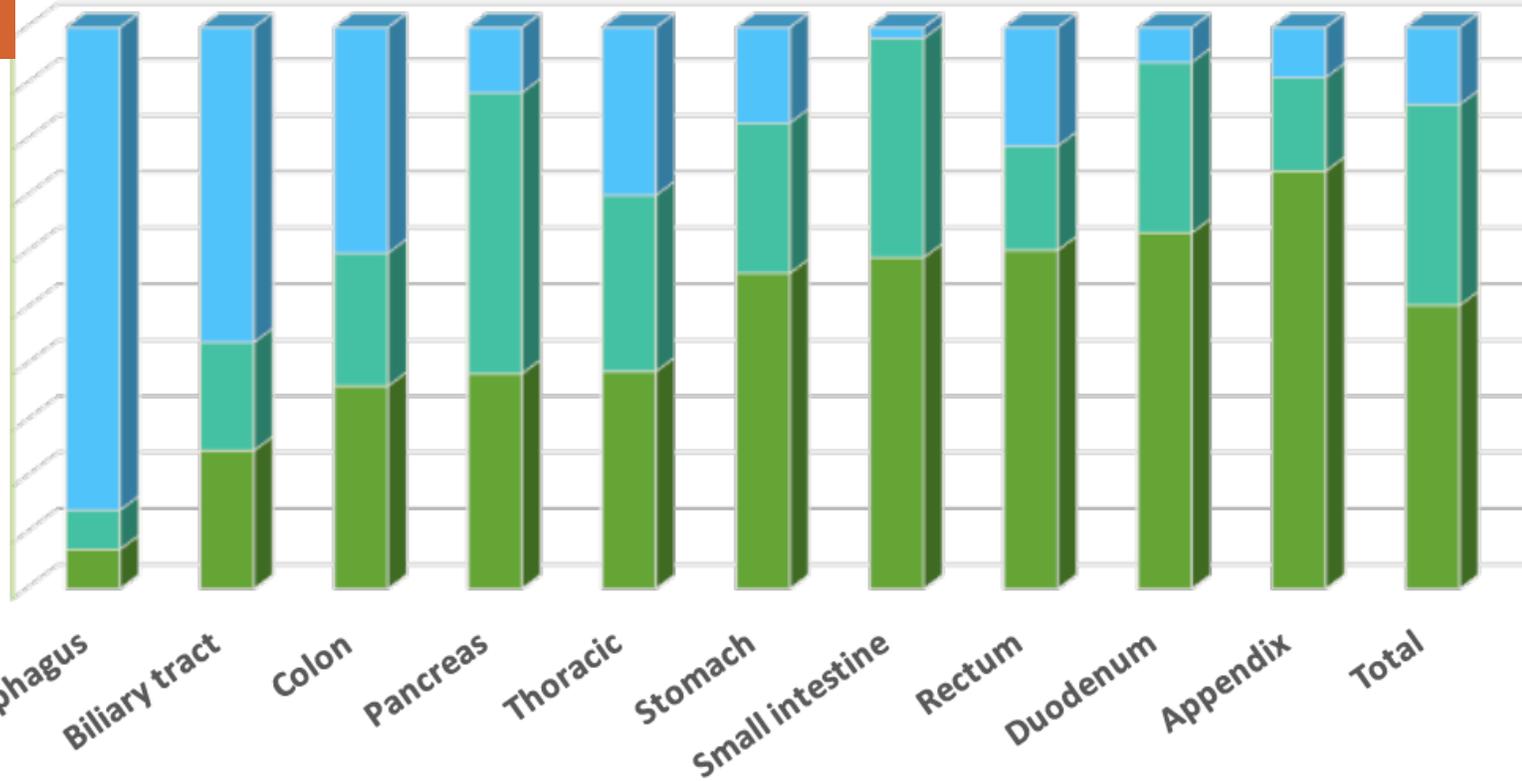
Taux de survie à 5 ans (Kaplan-Meier) des TNE (A : n=11 800) et des CNE (B : n=3 754) entre 2012 et 2018 en Angleterre. Source : NCRAS.

## Age

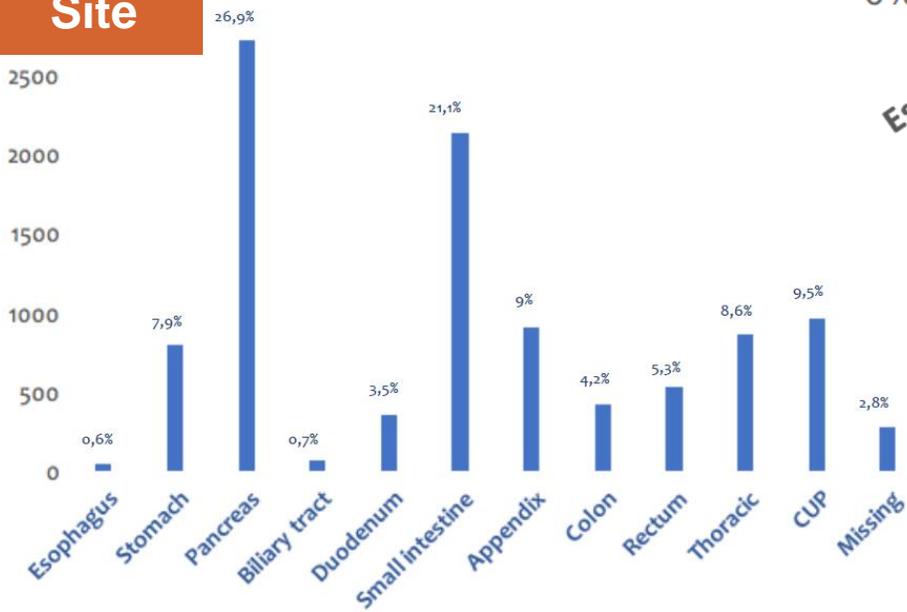


## Grade

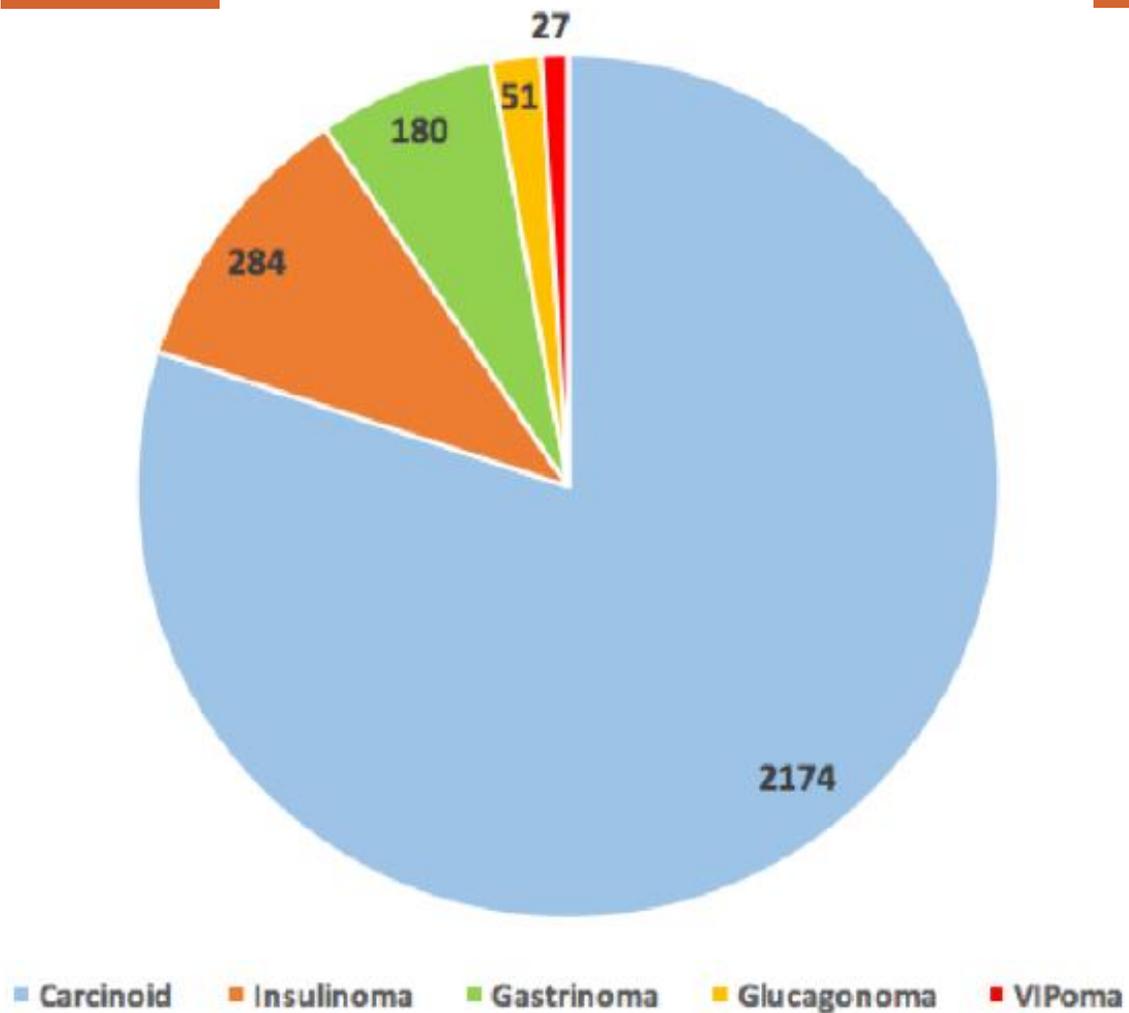
90%  
80%  
70%  
60%  
50%  
40%  
30%  
20%  
10%  
0%



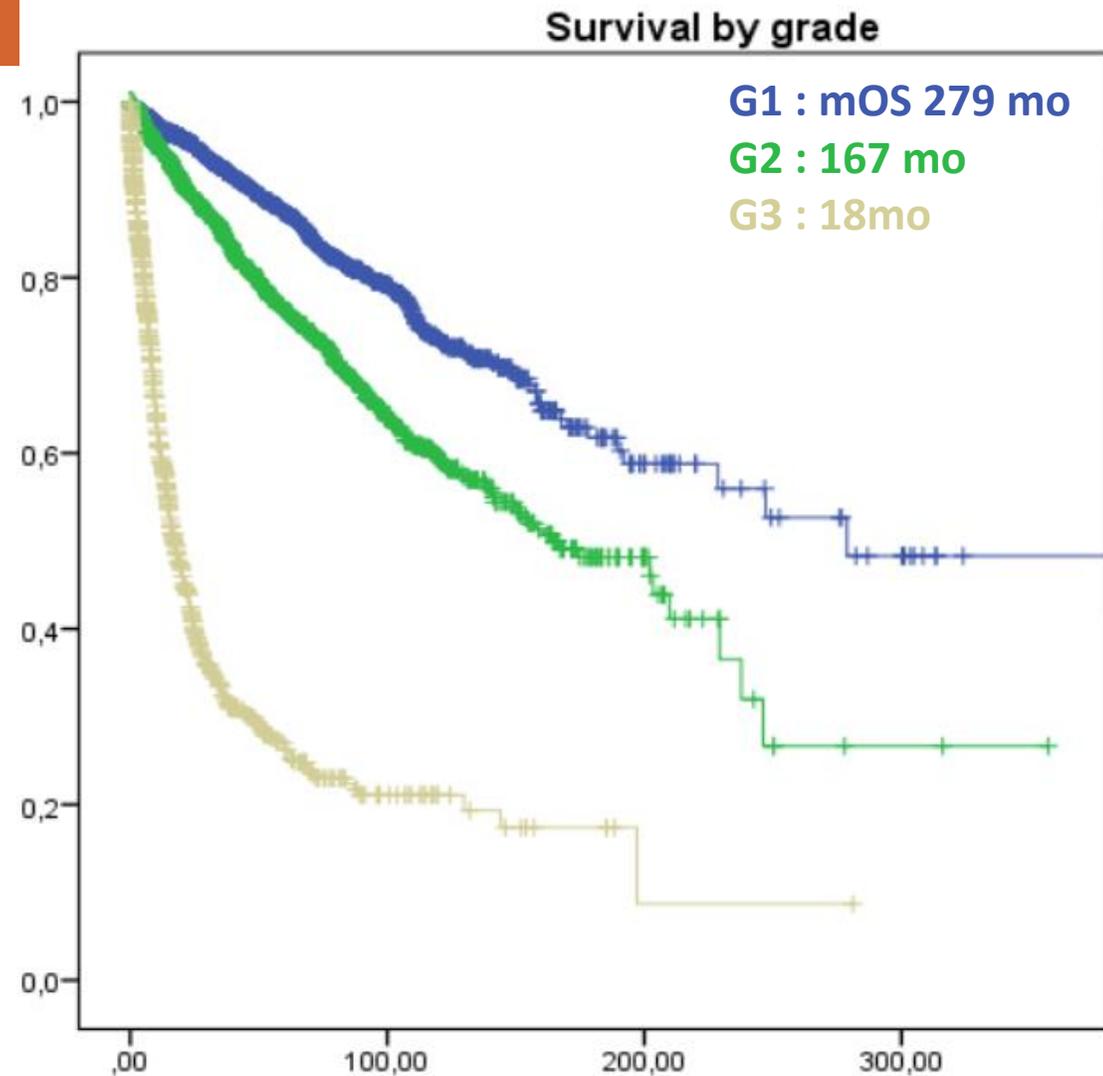
## Site



Secret°



Grade



- Attention à la fausse stabilité !! :**

- Bien prendre le TDM baseline +++



- Mesure RECIST :**

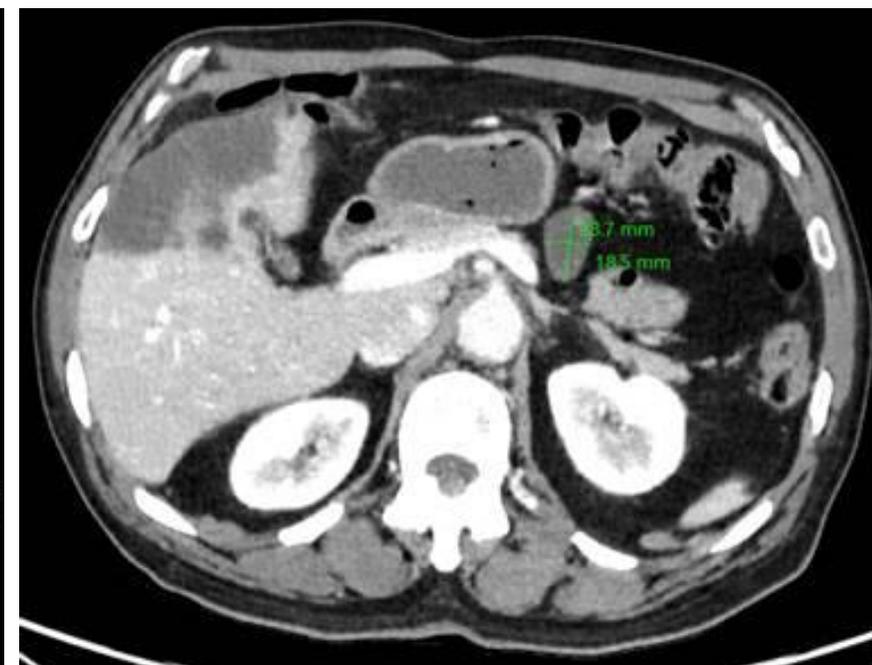
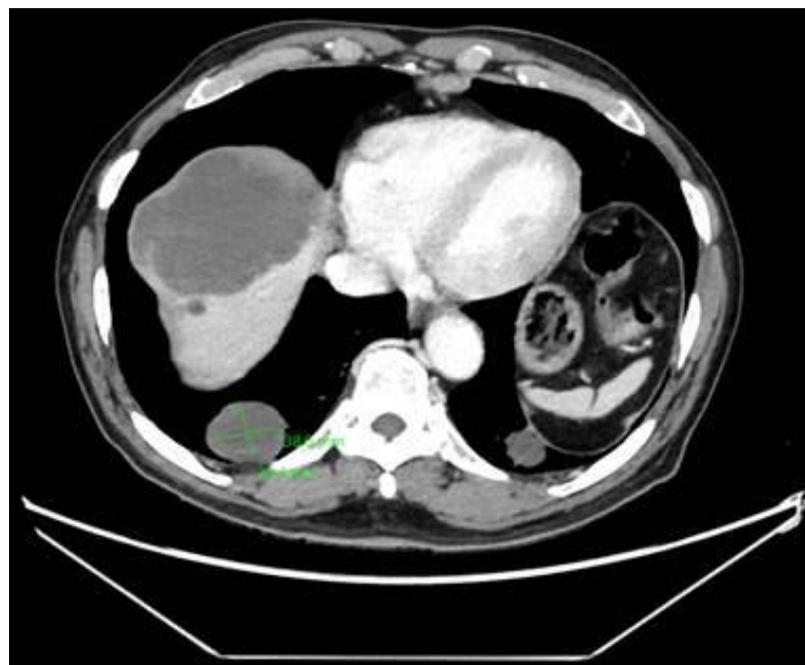
- Lésion : grand axe
- Adénopathie : petit axe ++

**Progression =  $\Delta \Sigma \varnothing > + 20\%$**

**Stabilité =  $- 30 \% < \Delta \Sigma \varnothing < + 20\%$**

**Réponse partielle =  $\Delta \Sigma \varnothing < - 30\%$**

**Réponse complète = plus de lésion**





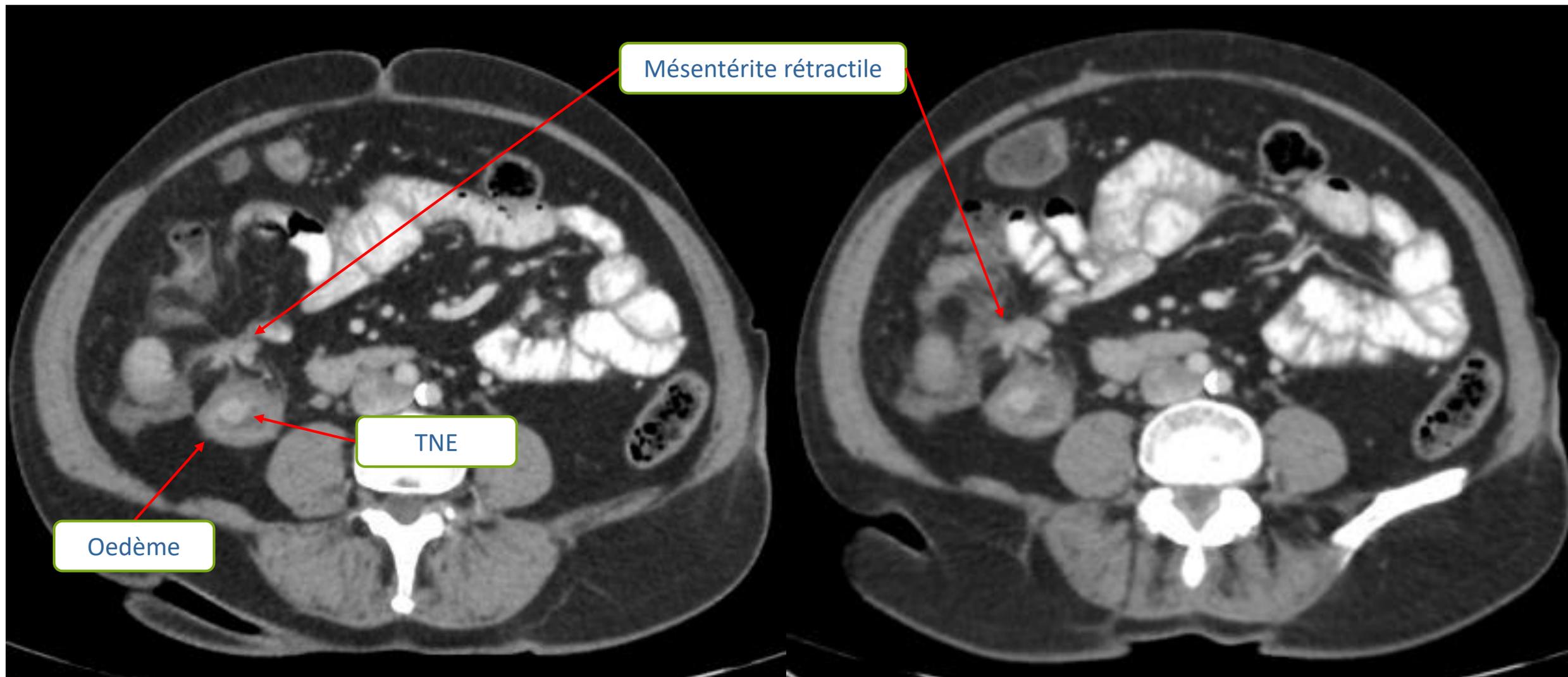
# TNE du grêle



- **Bilan initial** :
  - Syndrome sécrétant : syndrome carcinoïde : diarrhée et flushs
  - Imagerie complète :
    - TDM TAP + IV et IRM hépatique
    - Imagerie métabolique : TEP-F-DOPA ou TEP-<sup>68</sup>Ga-DOTATOC
- **Dosages** :
  - Chromogranine A
  - 5HIAA urinaires sur les urines de 24h + créatininurie
  - NT-proBNP
- **ETT** :
  - Dépister la cardiopathie carcinoïde, longtemps totalement asymptomatique
  - Truc : flush et importance de l'envahissement du foie +++

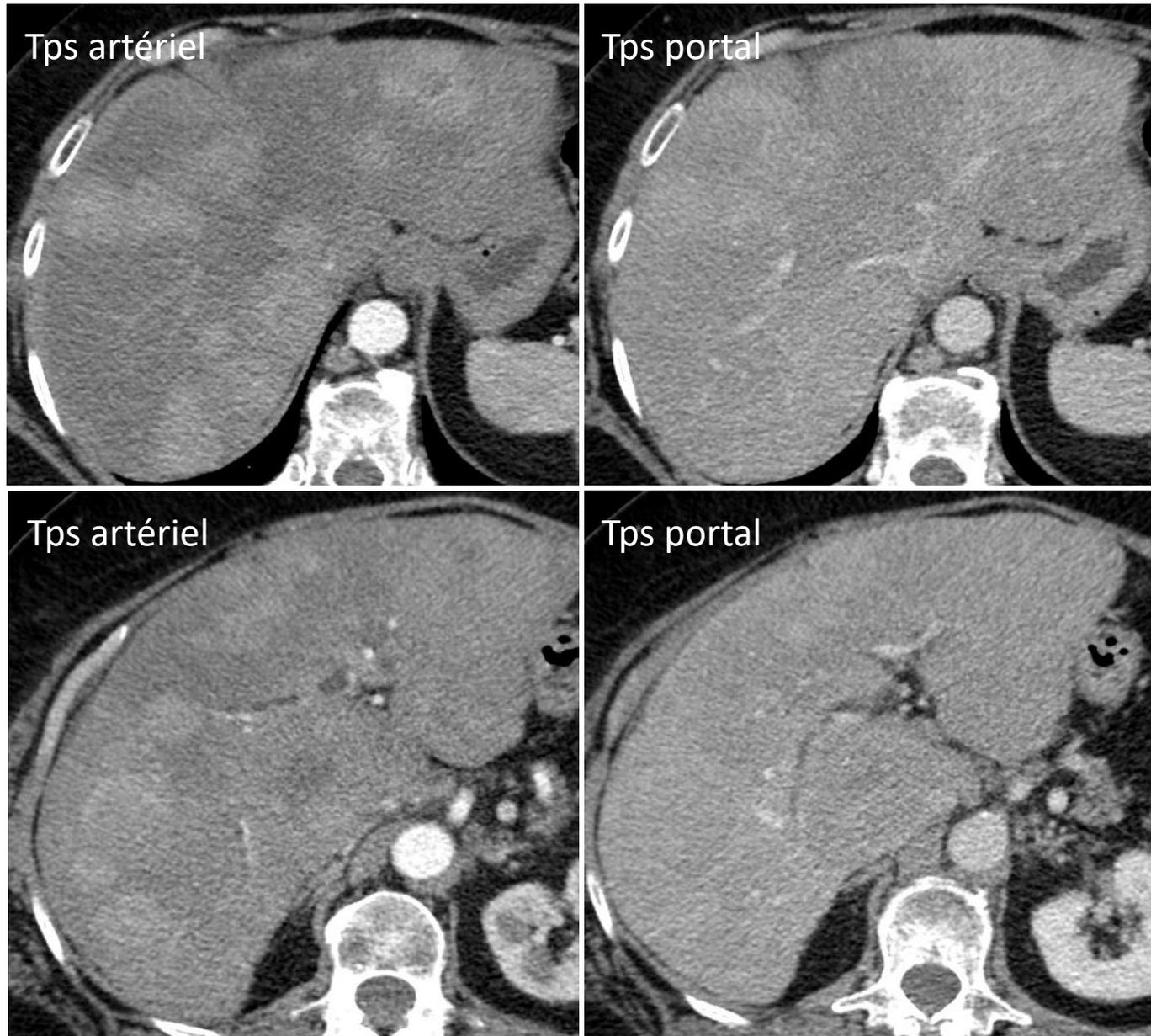


- **Aspect** : des éléments très évocateurs dès la TDM



- **Injection** : Impact du temps d'injection sur la détection des lésions

Nécessité d'un temps artériel  
et d'un temps portal



- **En pratique** : 3 imageries disponibles

## Octréoscan

Référence pour le  
Krenning ++

Imagerie peu précise

Bcp de bruit de fond

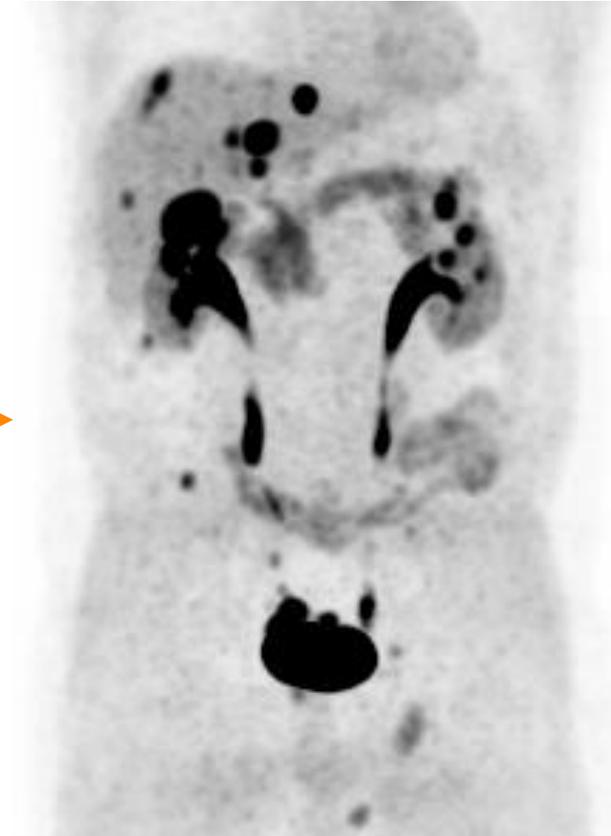
Lésions de petite  
taille mal vues

## TEP-F-DOPA

Meilleure imagerie  
pour le grêle

Meilleure résolution  
spatiale

Ne renseigne pas sur  
les r.SST



- **En pratique** : 3 imageries disponibles

**Octréoscan**

Référence pour le  
Krenning ++

Imagerie peu précise

Bcp de bruit de fond

Lésions de petite  
taille mal vues

Retraité ?

**TEP-F-DOPA**

Meilleure imagerie  
pour le grêle

Meilleure résolution  
spatiale

Ne renseigne pas sur  
les r.SST

Pré/postop

Récidive

**TEP-<sup>68</sup>Ga-DOPA**

Meilleure imagerie  
pour les TNE en  
général

Renseigne sur les  
r.SST

Récidive

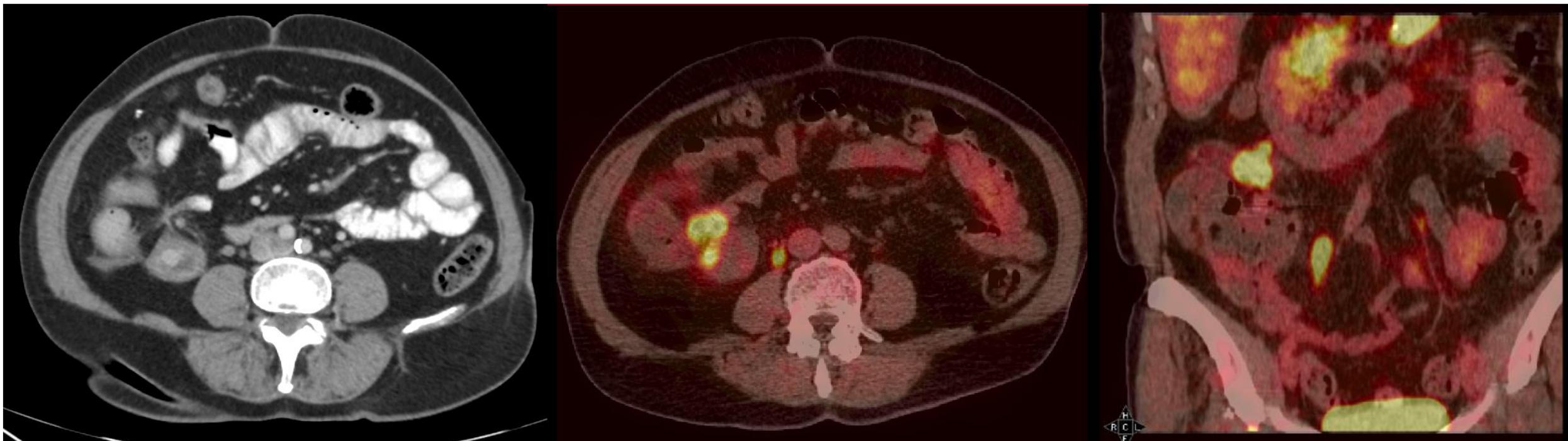
**TEP-FDG**

Moins d'intérêt pour  
le grêle

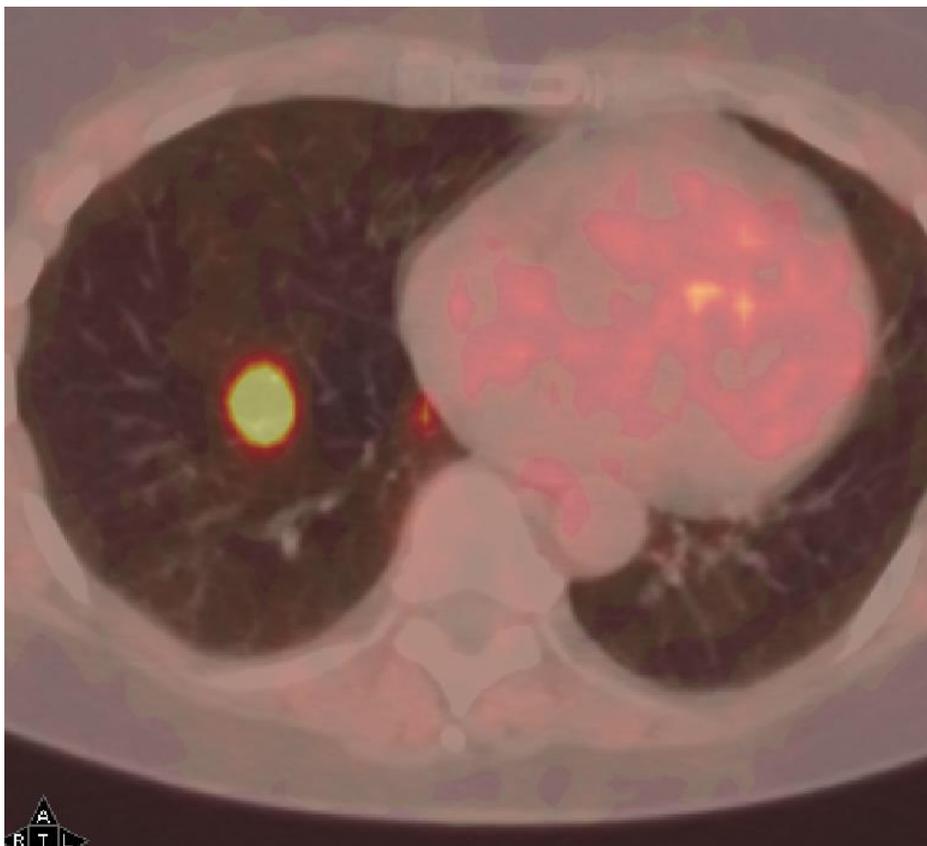
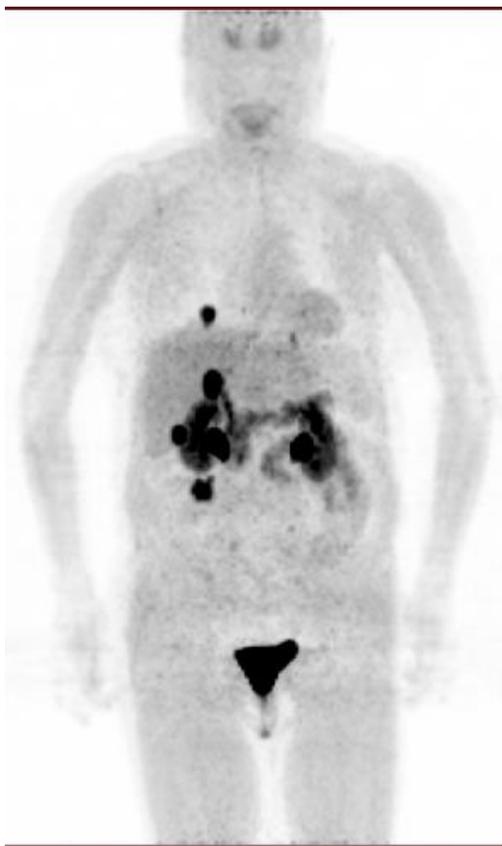
Utile dans les TNE de  
haut grade (Ki67 >  
10% ?)



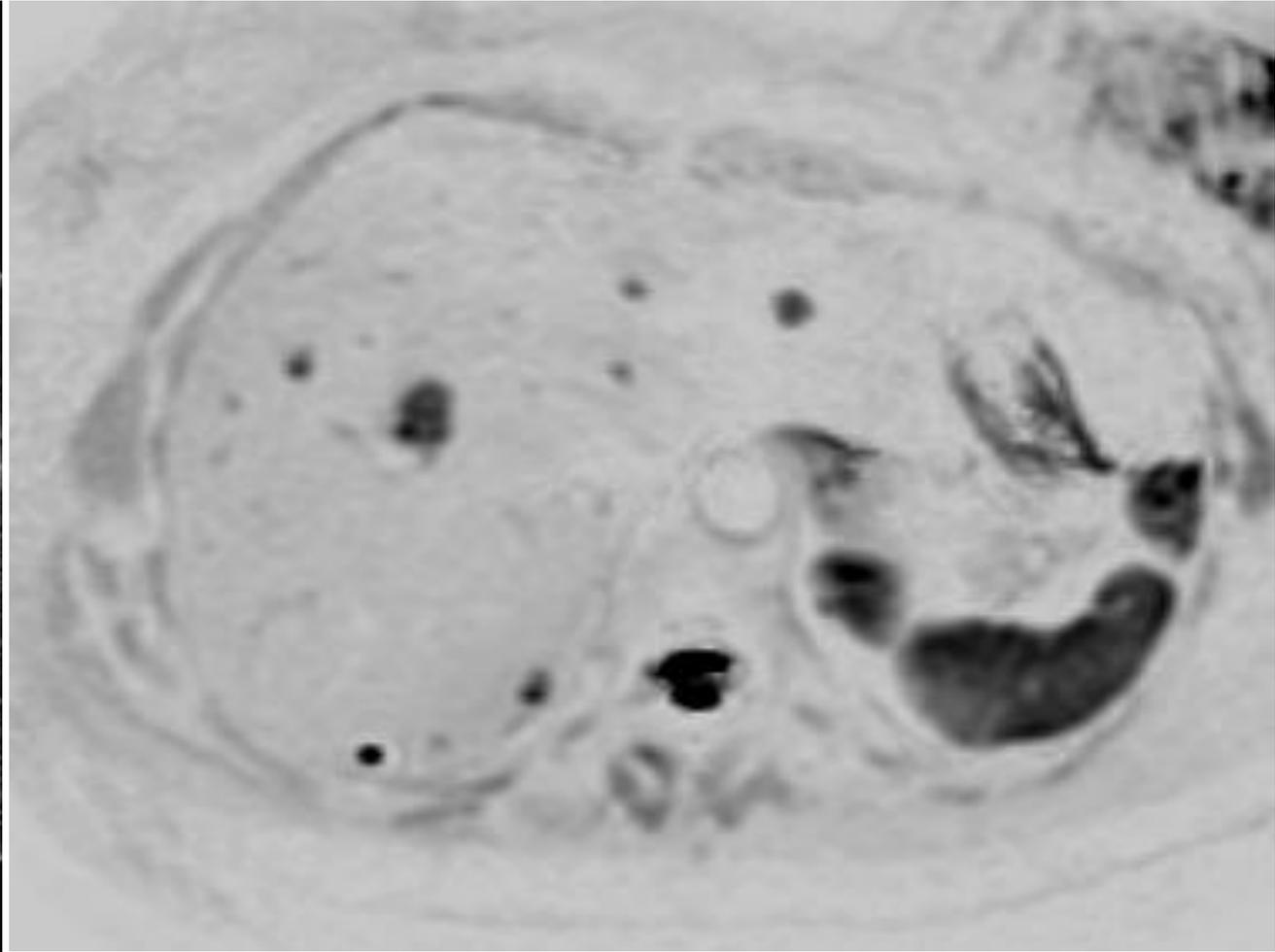
- **Référence** : très bonne précision pour les TNE du grêle



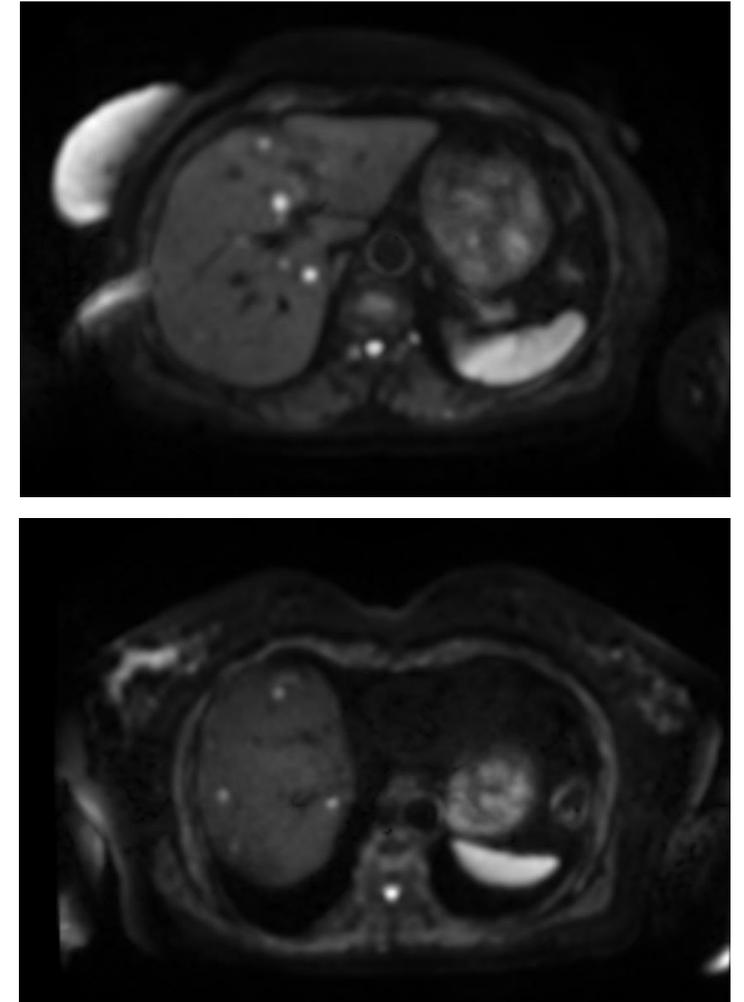
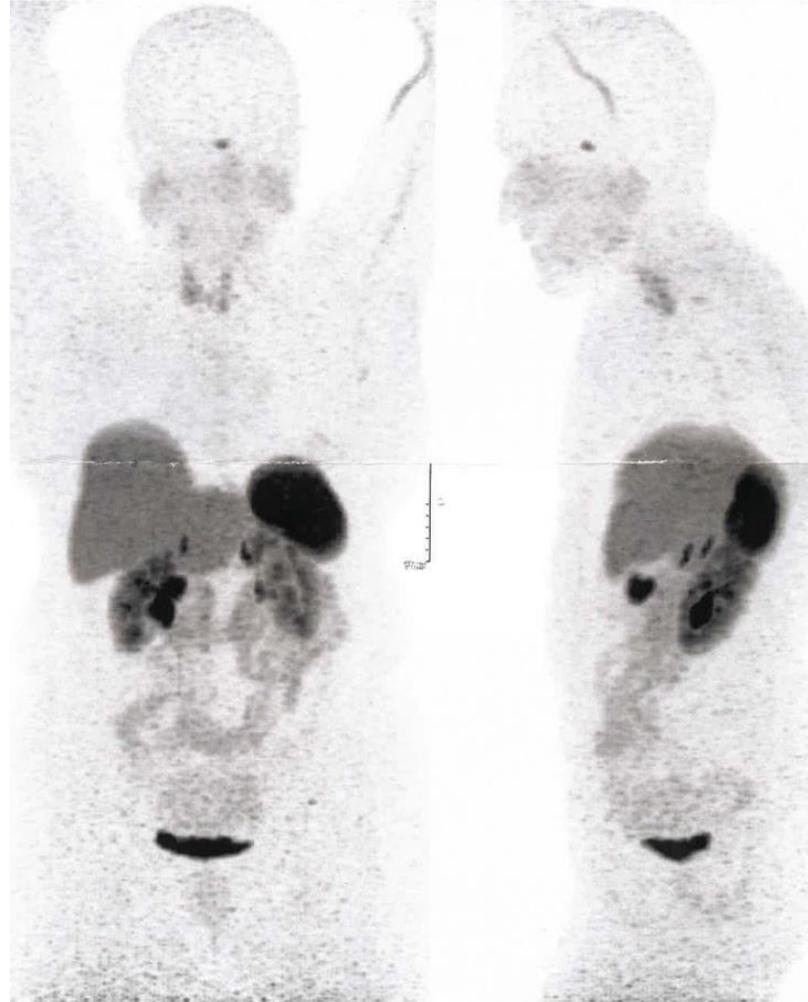
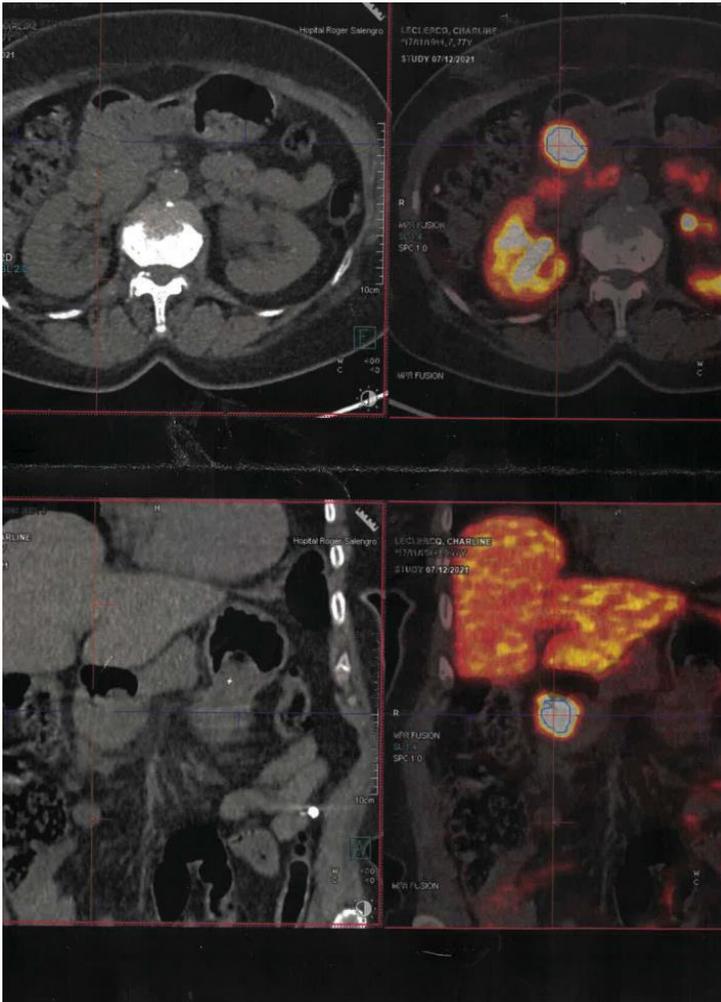
- **Référence** : très bonne précision pour les TNE du grêle



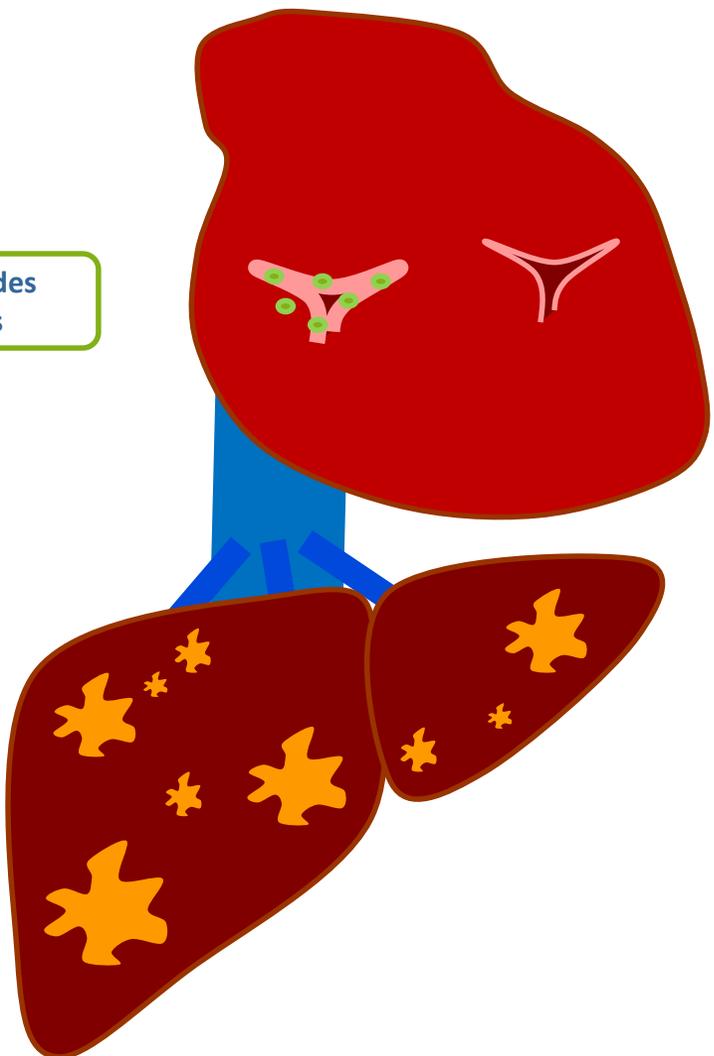
- **IRM** : Un examen qui reste indispensable dans le bilan préop



- IRM : même quand le TEP-F-DOPA est négatif...



- Physiopath



Fibrose des valves

The diagram illustrates the pathophysiology of carcinoid syndrome. It shows a red heart with a blue base, where the tricuspid valve is affected by fibrosis (green dots). Below the heart, the liver is shown with several yellow star-shaped metastases. To the right, a pink, coiled small intestine is shown with a yellow star-shaped metastasis and green dots representing the secretion of 5HT.

Cardiopathie carcinoïde :  
Valvulopathie tricuspide +/- pulmonaire

Crise carcinoïde =  
Flush, hTA, wheezing  
Tachycardie avec tb du rythme

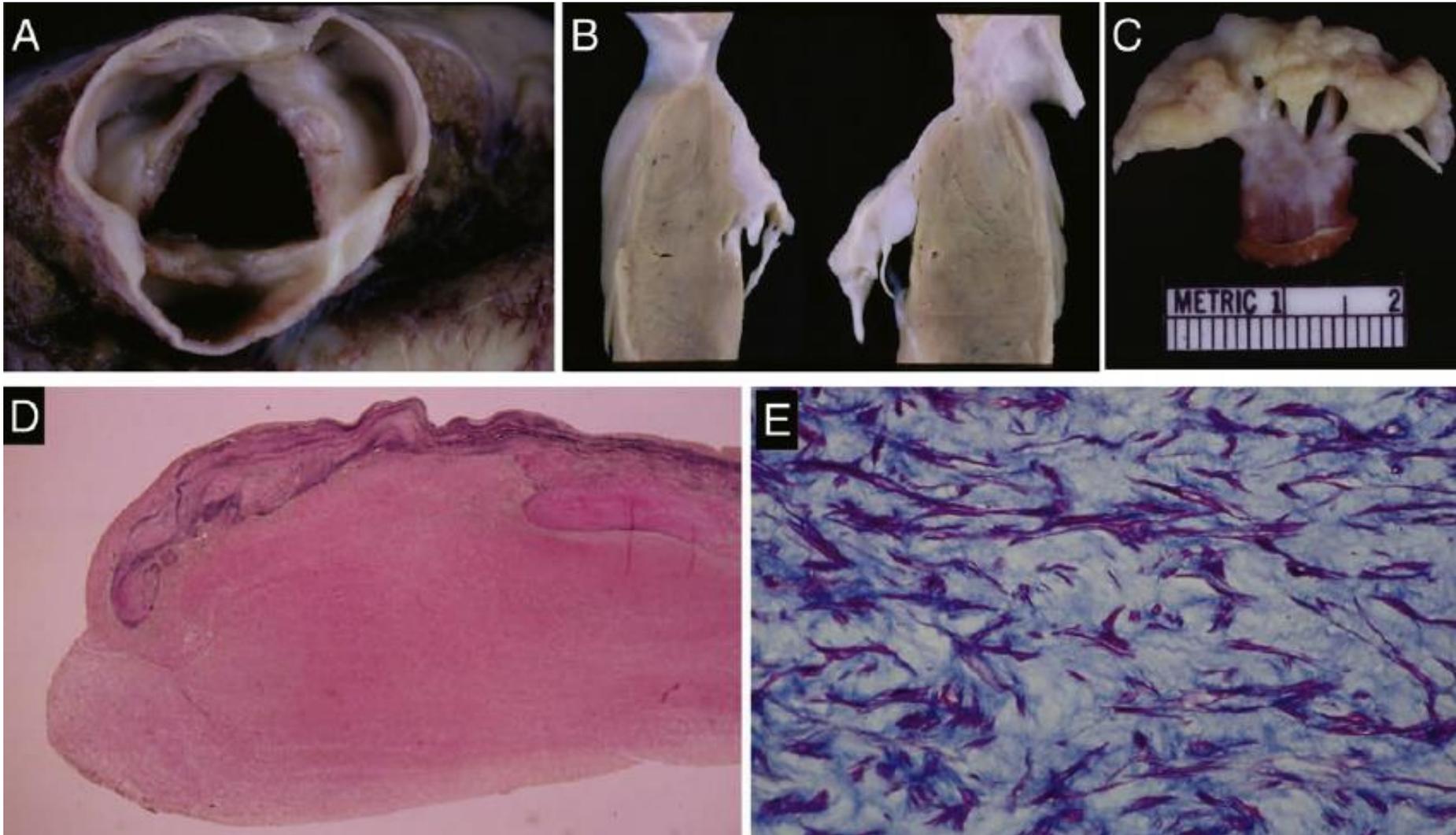
Flush  
Diarrhée

Fibrose : mésentérite rétractile

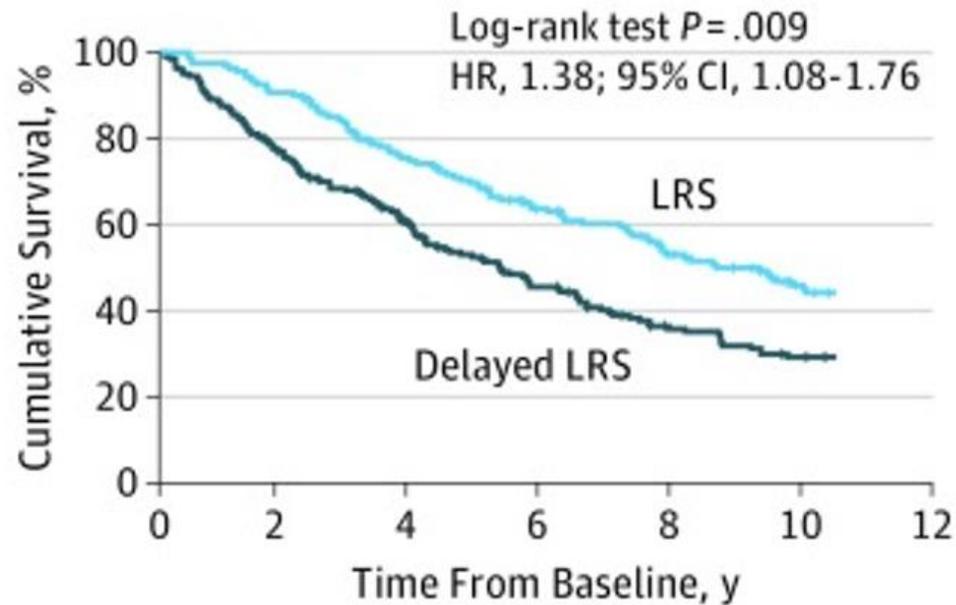
Sécrétion de 5HT

ETT préop  
dès sécrétion de 5HIAu ou  
signe d'ICard D +++

- Conséquences valvulaire

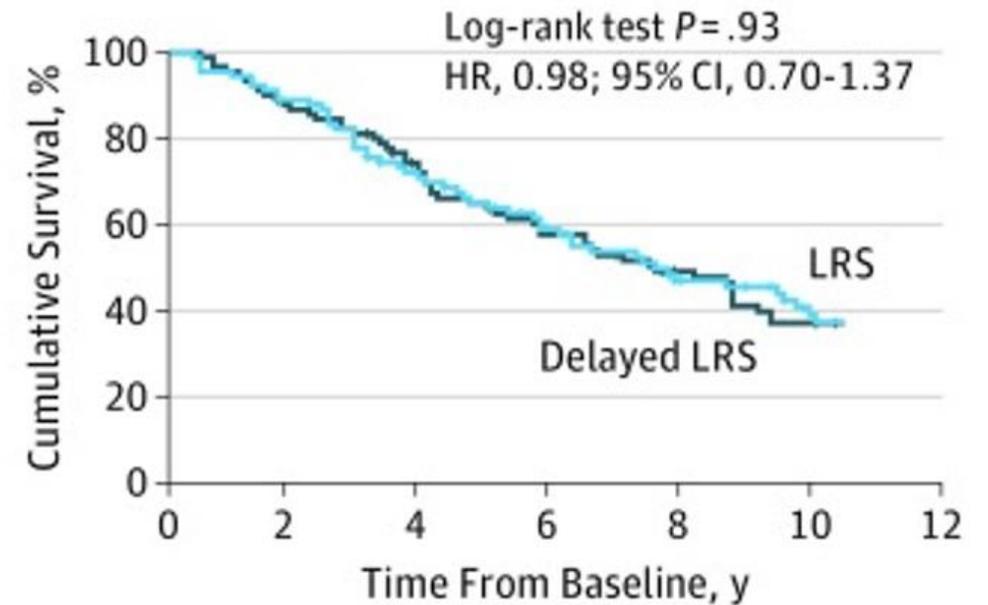


- **Etudes rétrospectives** : faible niveau de preuve
  - Série appariée (n=363) : exclusion des patients symptomatiques dans les 6 mois

**A** Unmatched groups

No. at risk

LRS	161	146	116	93	71	53
Delayed LRS	202	150	104	79	55	44

**B** Propensity score-matched groups

No. at risk

LRS	91	81	61	46	33	24
Delayed LRS	91	78	61	48	37	28

- Opérabilité** :

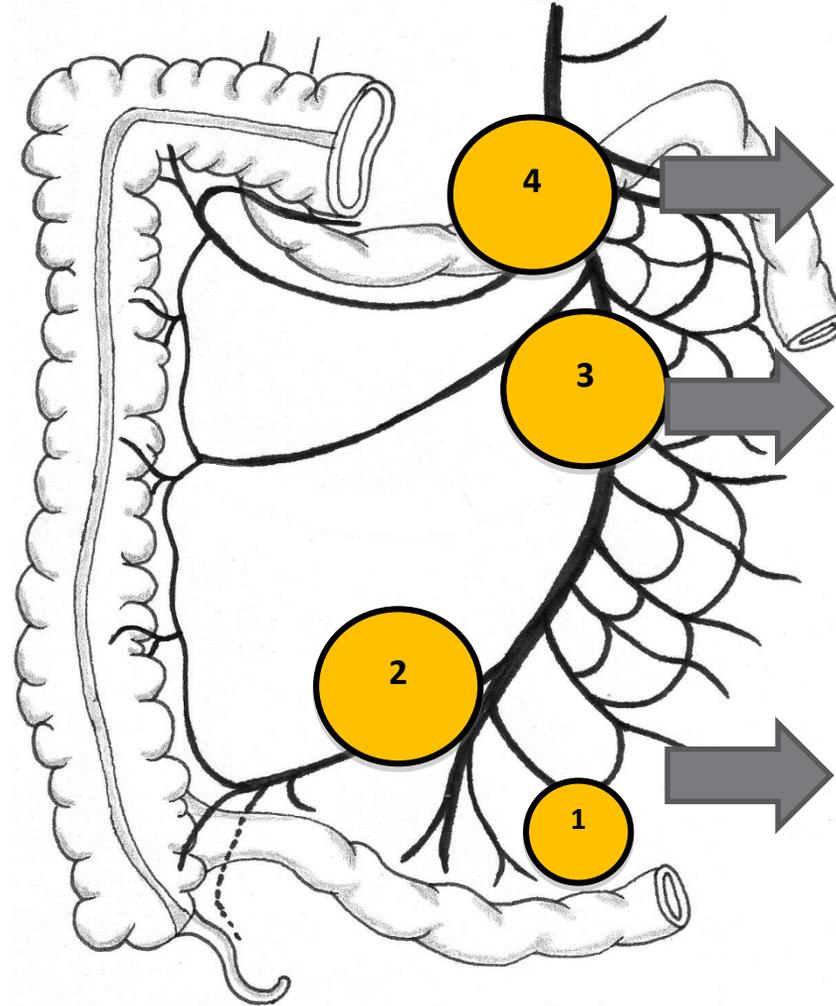
## Original Paper

Neuro  
endocrinologyNeuroendocrinology  
DOI: 10.1159/000441423Received: May 14, 2015  
Accepted after revision: September 27, 2015  
Published online: October 8, 2015

### Toward a Preoperative Classification of Lymph Node Metastases in Patients with Small Intestinal Neuroendocrine Tumors in the Era of Intestinal-Sparing Surgery

Sophie Lardièrre-Deguelte<sup>a</sup> Louis de Mestier<sup>b</sup> François Appéré<sup>a</sup>  
 Marie-Pierre Vullierme<sup>d</sup> Magaly Zappa<sup>d</sup> Christine Hoeffel<sup>c</sup> Marleny Noaves<sup>e</sup>  
 Hedia Brixib<sup>b</sup> Olivia Hentic<sup>f</sup> Philippe Ruszniewski<sup>f</sup> Guillaume Cadiot<sup>b</sup>  
 Yves Panis<sup>e</sup> Reza Kianmanesh<sup>a</sup>

**Lésion primitive et adénopathies :  
localisation / vaisseaux**



4

Non résécable

3

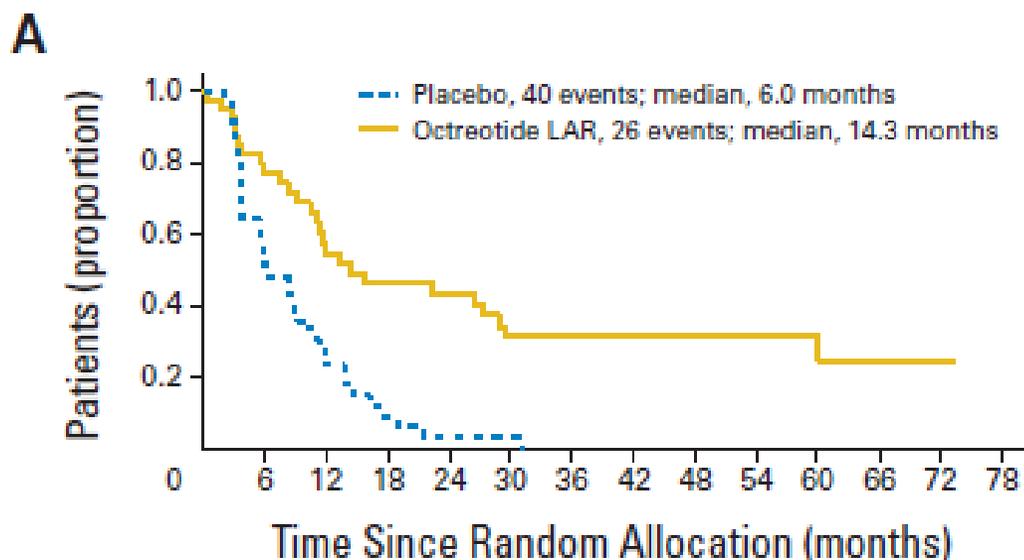
Difficilt résécable

0

1-2

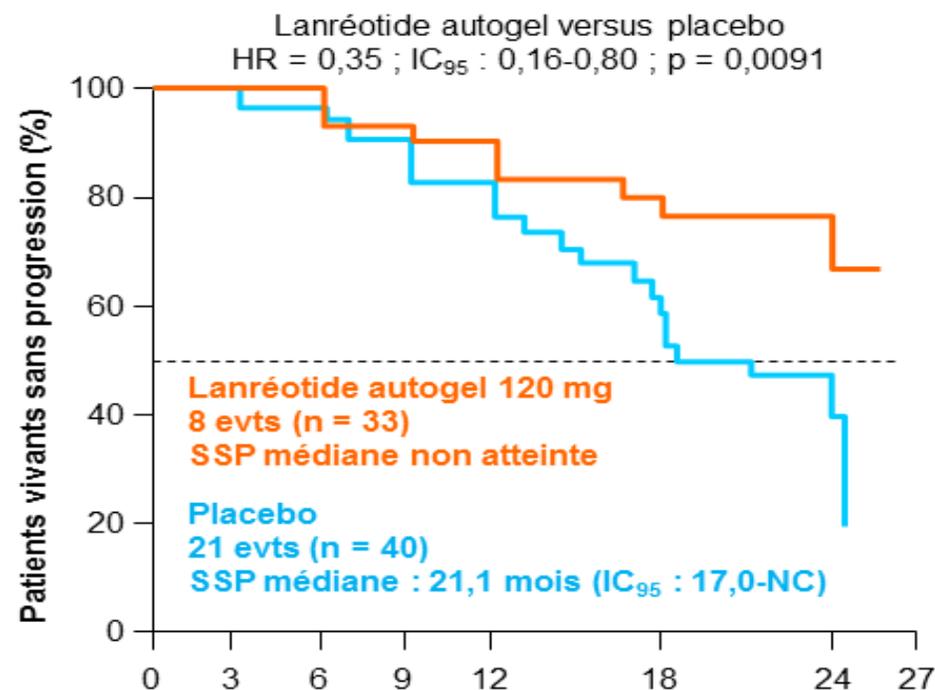
Facilement résécable

- **Analogues** : très bien tolérés ++
  - Indication antisécrétoire : octréotide LP 20 mg (IM) ou lanréotide 90 mg (SC profonde) / 28 jours
  - Antitumorale : toutes les TNE du grêle (abstention pour TNE G1 faible masse tumorales et non sécrétantes ?)

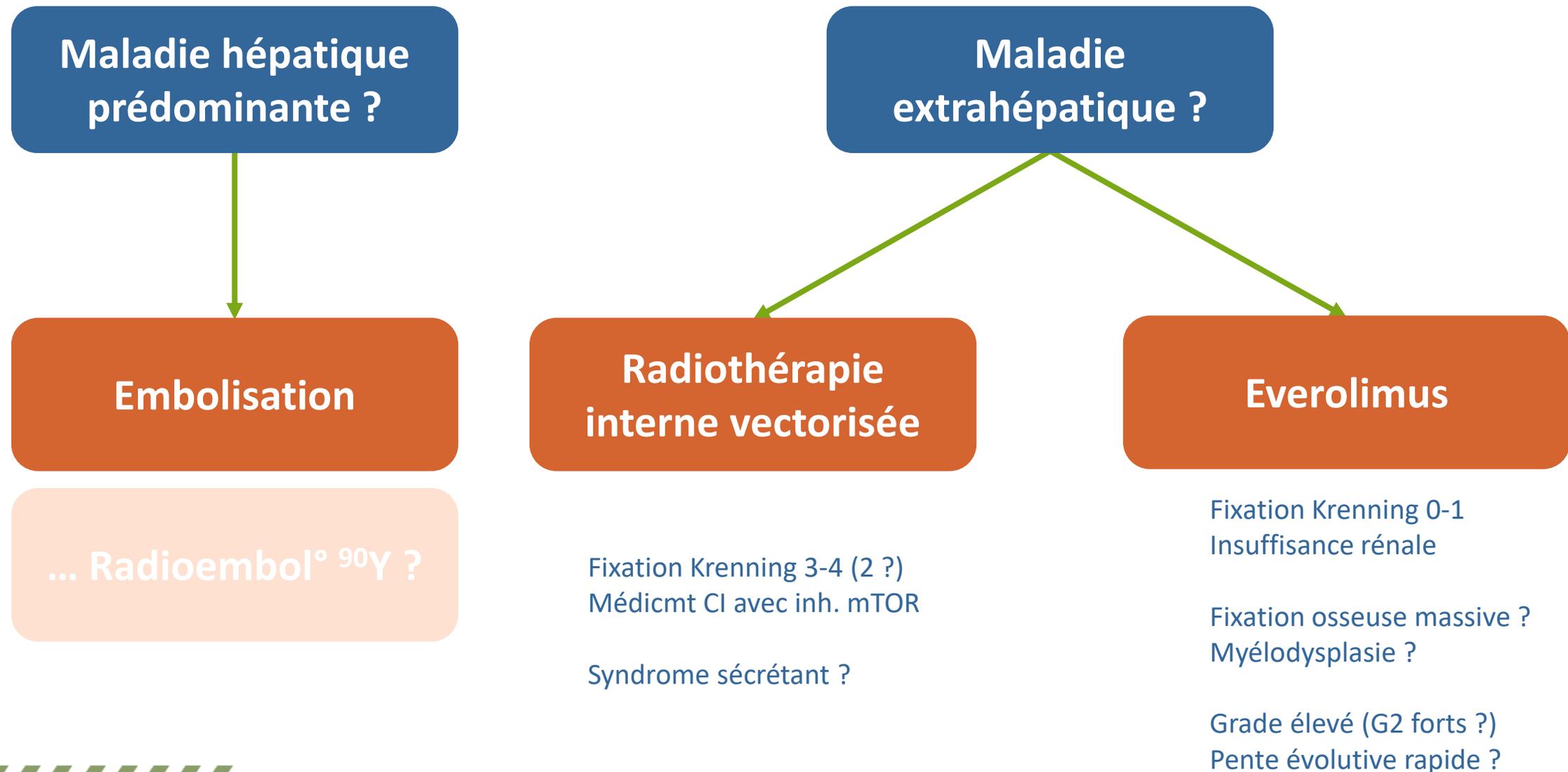


No. of patients at risk

Placebo	43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Octreotide LAR	42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1

Log-rank test stratified by functional activity:  $P = .000072$ , HR = 0.34 (95% CI, 0.20 to 0.59)**PROMID****Intestin grêle (n = 73)****CLARINET**

- Plusieurs options dépendant de la situation...



- NETTER-01 :

- Phase III

- TNE "midgut" (grêle / caecum)
  - bien différenciées G1/G2
  - Progressives sous octréotide 30 mg

- Fixation Krenning 3-4

- n=223 patients

R

- $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 7,4 GBq / 4 cycles

- Octréotide 60 mg /28 jours

4 cycles : 76%  
3 cycles : 8%

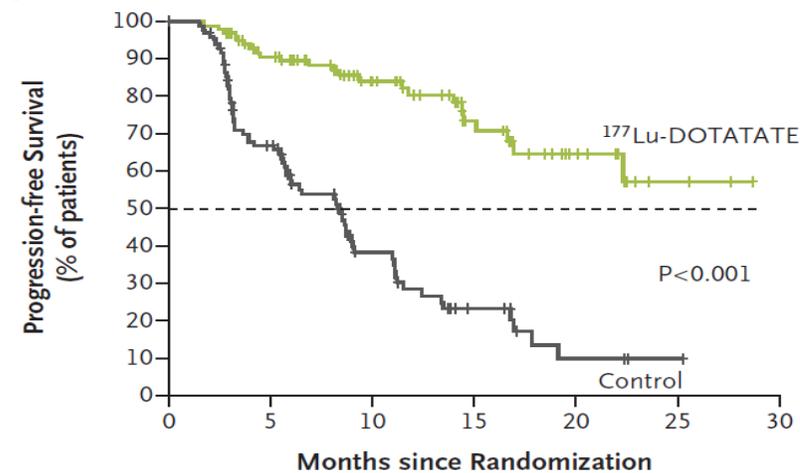
- Objectif principal :

- Survie sans progression
  - Objectif atteint avec

HR à 0.18 (IC95 : 0.11 – 0.29)

mPFS : 28.4 mois vs 8.5 mois

A Progression-free Survival



No. at Risk

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

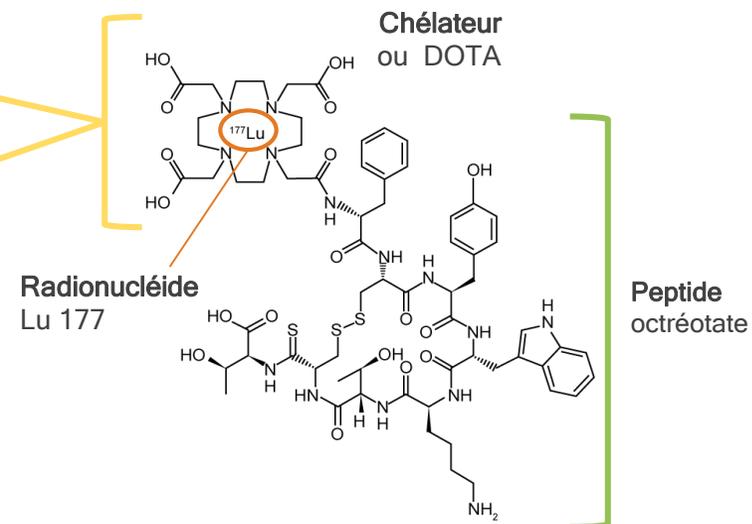
- Principe



Irradiation

 $\beta^-$ 

Image

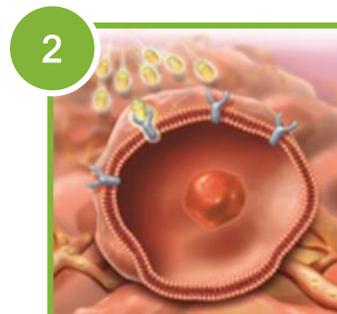
 $\gamma$ 

Fixation sur r. SST

Krenning 3/4



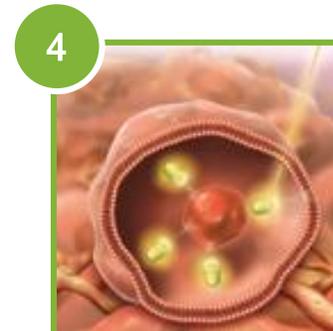
1  
Injection dans une veine



2  
Fixation sur les r. de la somatostatine de type 2, surexprimés par les TNE



3  
Internalisation de LUTATHERA® dans les cellules des TNE



4  
LUTATHERA® émet des radiations à l'intérieur des cellules tumorales



5  
Les cellules tumorales sont détruites par les radiations



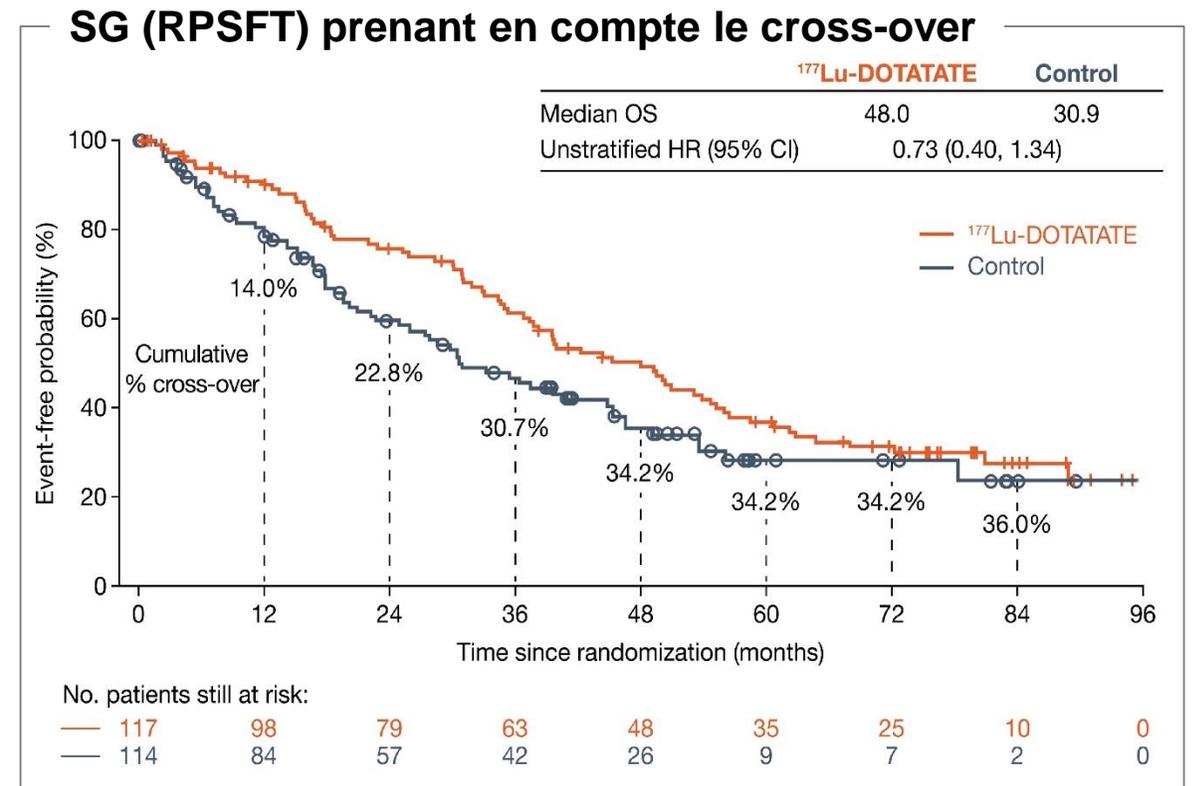
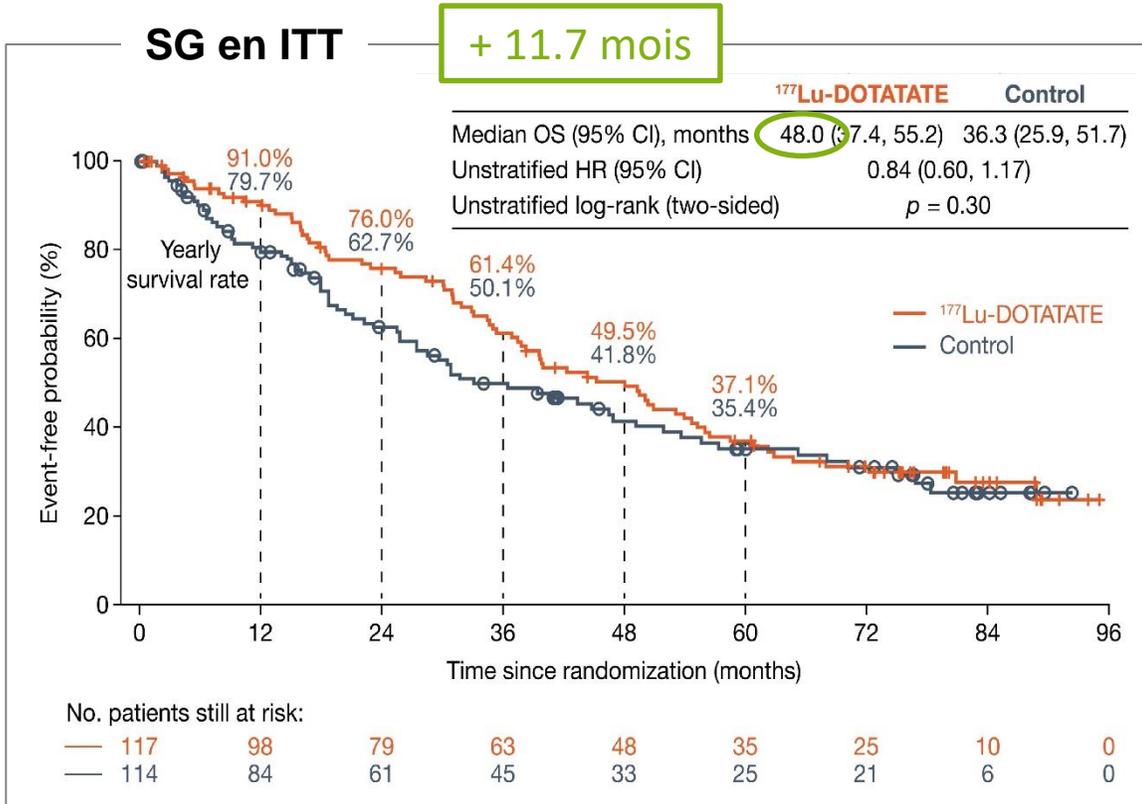
- **NETTER-01** :
  - Préplanifiée



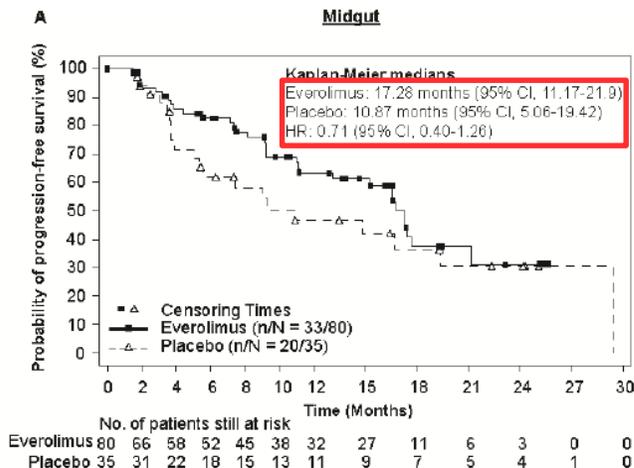
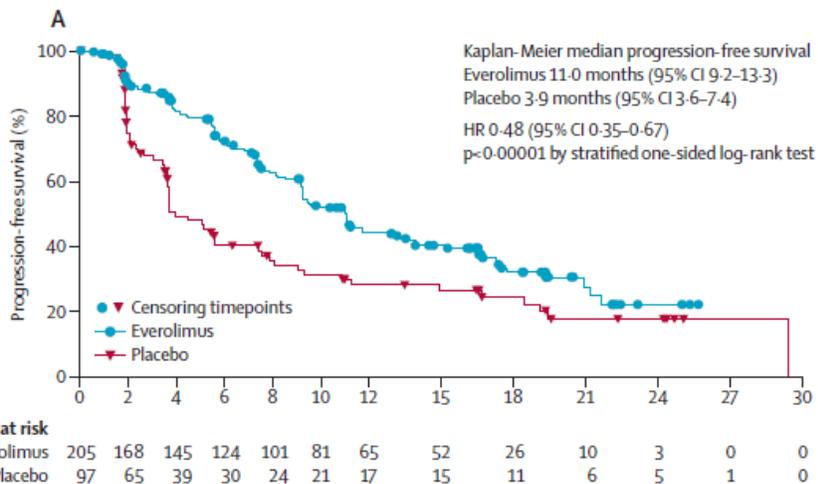
<sup>177</sup>Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial

36% de cross over  
12% de retraitement  
dans bras RIV

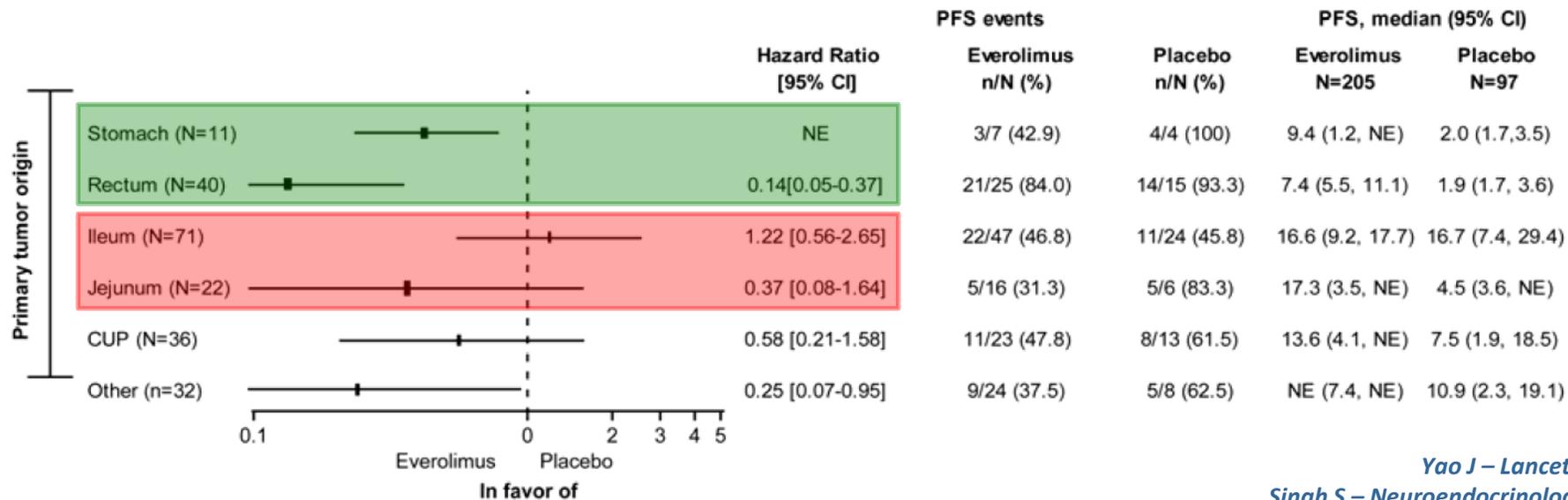
*Jonathan R Strosberg, Martyn E Caplin, Pamela L Kunz, Philippe B Ruzsiewicz, Lisa Bodei, Andrew Hendifar, Erik Mittra, Edward M Wolin, James C Yao, Marianne E Pavel, Enrique Grande, Eric Van Cutsem, Ettore Seregni, Hugo Duarte, Germa Gericke, Amy Bartalotta, Maurizio F Mariani, Arnaud Demange, Sakir Mutevelic, Eric P Krenning, on behalf of the NETTER-1 investigators\**

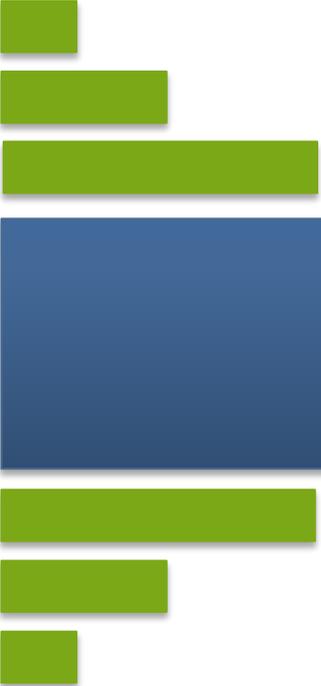


**RADIANT-04** : analyse de sous-groupes, petite efficacité positive ds sous-groupe GI



Midgut : ns





## TNE du pancréas



Chromogranine A

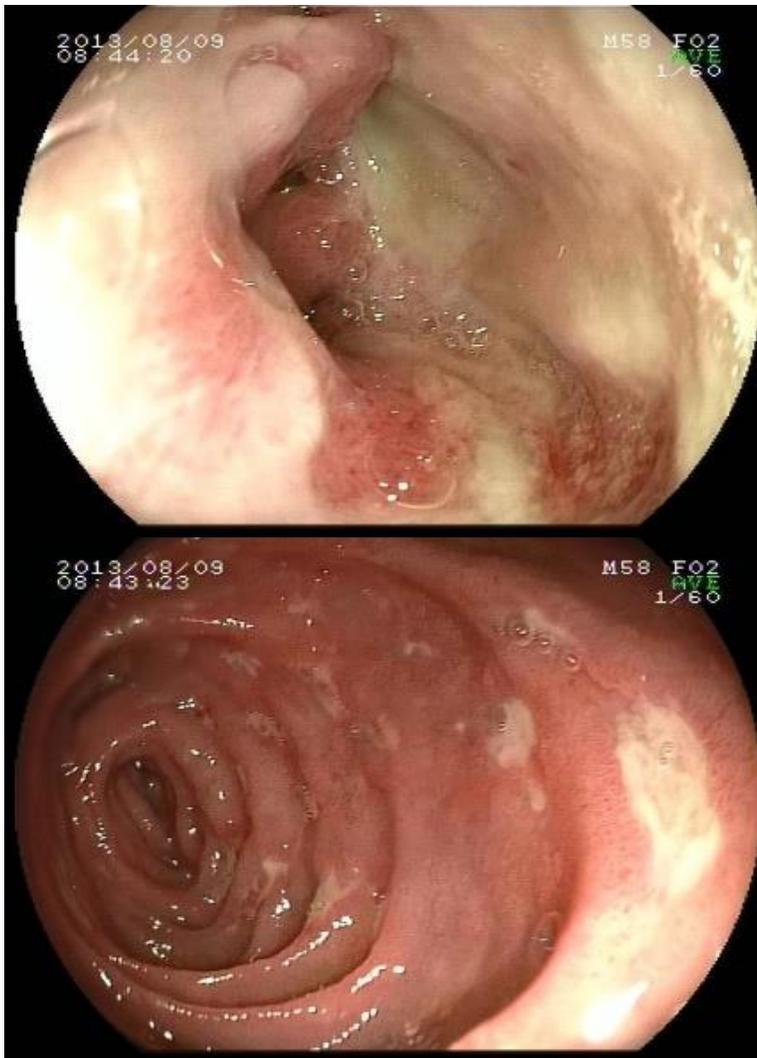
Dosage de l'hormone / sd sécrétant

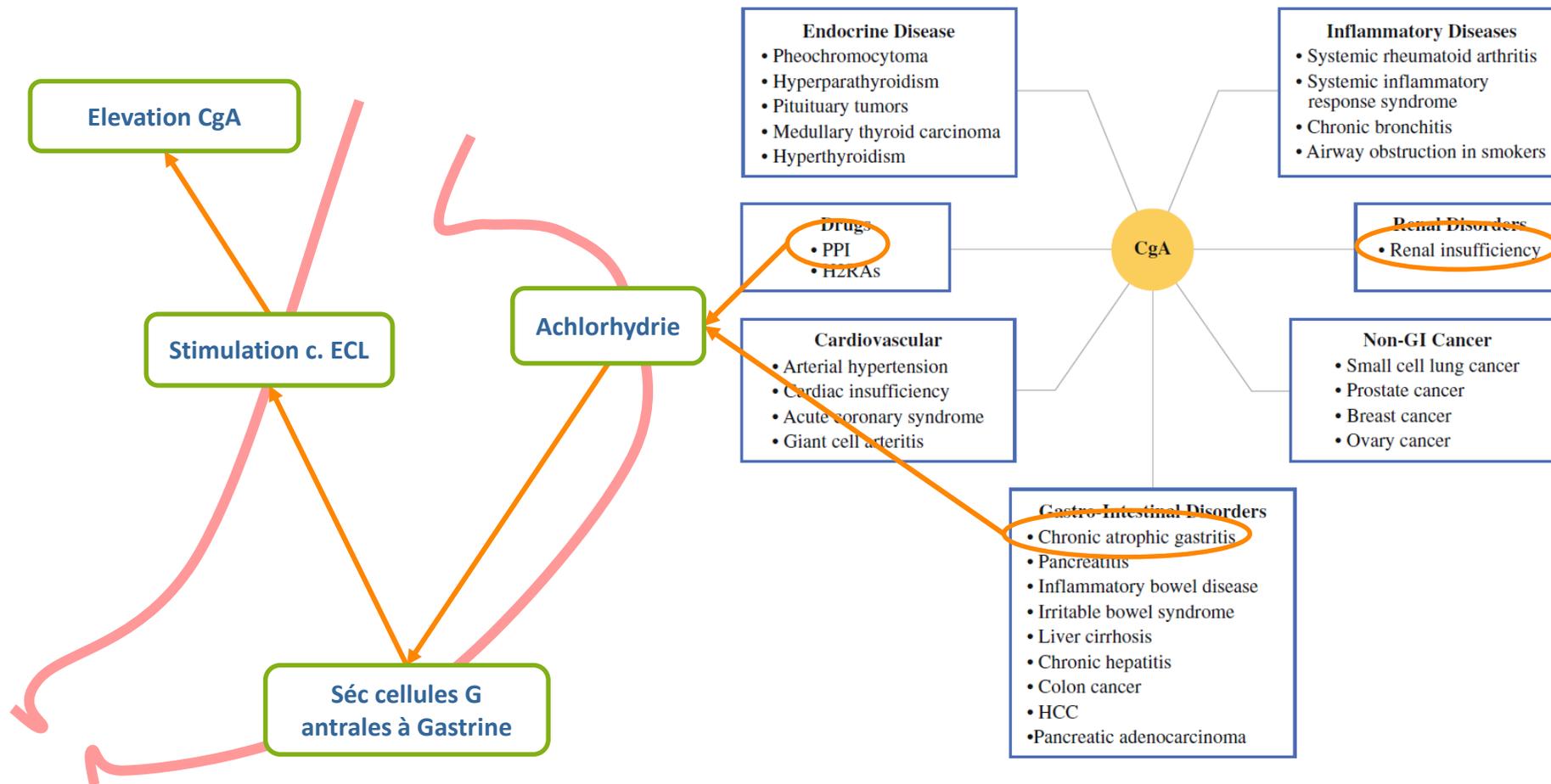
Gastrinome

Diarrhée +  
ulcérations  
oeso-  
duodénales

Insulinome

Hypo-  
glycémie  
organique





Marqueur général des TNE  
 ! Faux +  
 Intérêt de doser la gastrine ++



Chromogranine A

Dosage de l'hormone / sd sécrétant

Gastrinome

Diarrhée +  
ulcérations  
oeso-  
duodénales

Insulinome

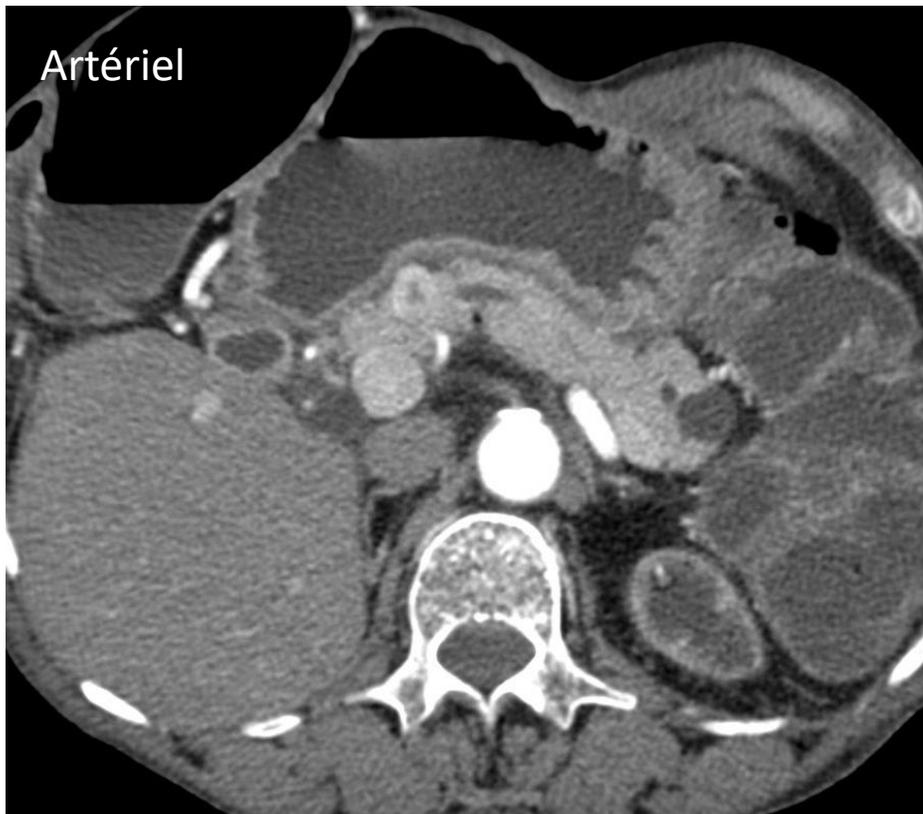
Hypo-  
glycémie  
organique

Glucagon

Dénutrition  
et érythème  
nécrolytique  
migrateur



- **TDM / IRM** : temps artériel et portal ++

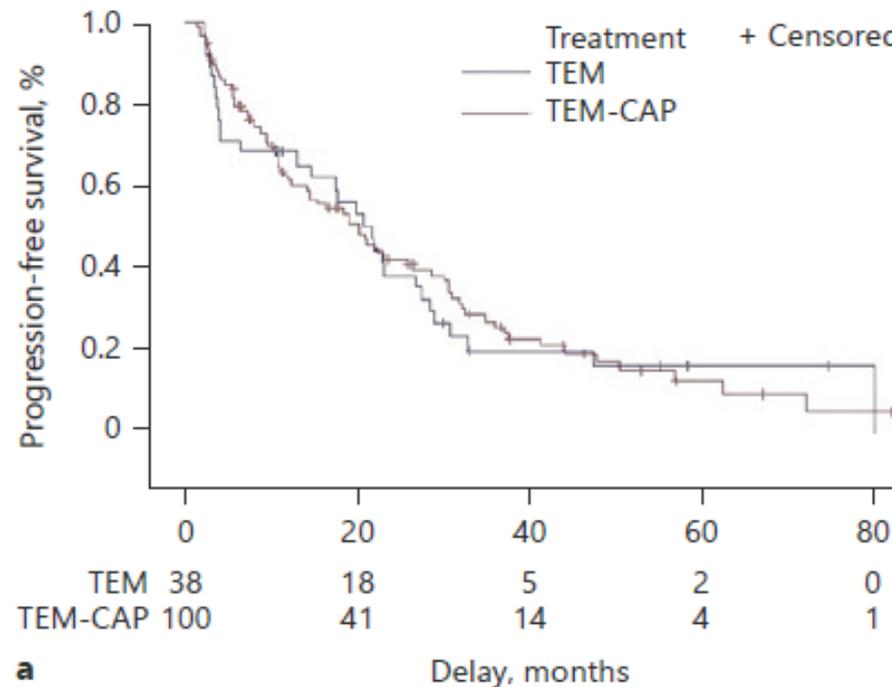


- **Imagerie métabolique**
  - TEP-<sup>68</sup>Ga-DOTA-peptides > TEP-F-DOPA ou

- Etude rétrospective appariée
- **Tolérance** : sensiblement identique

	TEM (n = 38)		TEM-CAP (n = 94)		p value
	grade 1-2	grade 3-4	grade 1-2	grade 3-4	
Nausea/vomiting	15 (39.5)	1 (2.6)	42 (44.7)	2 (2.1)	0.86
Diarrhea	4 (10.5)	0	9 (9.6)	2 (2.1)	0.66
Neutropenia	2 (5.3)	2 (5.3)	13 (13.8)	6 (6.4)	0.35
Thrombocytopenia	6 (15.8)	5 (13.2)	12 (12.8)	12 (12.8)	0.89
Anemia	6 (15.8)	0	16 (17)	1 (1.1)	0.80
Stomatitis	2 (5.3)	0	3 (3.2)	0	0.63
<b>Asthenia</b>	18 (47.4)	3 (7.9)	41 (43.6)	0	<b>0.017</b>
<b>Hand-foot syndrome</b>	0	0	13 (13.8)	3 (2.3)	<b>0.025</b>

- **Efficacité** :
  - Identique
  - Même après appariement



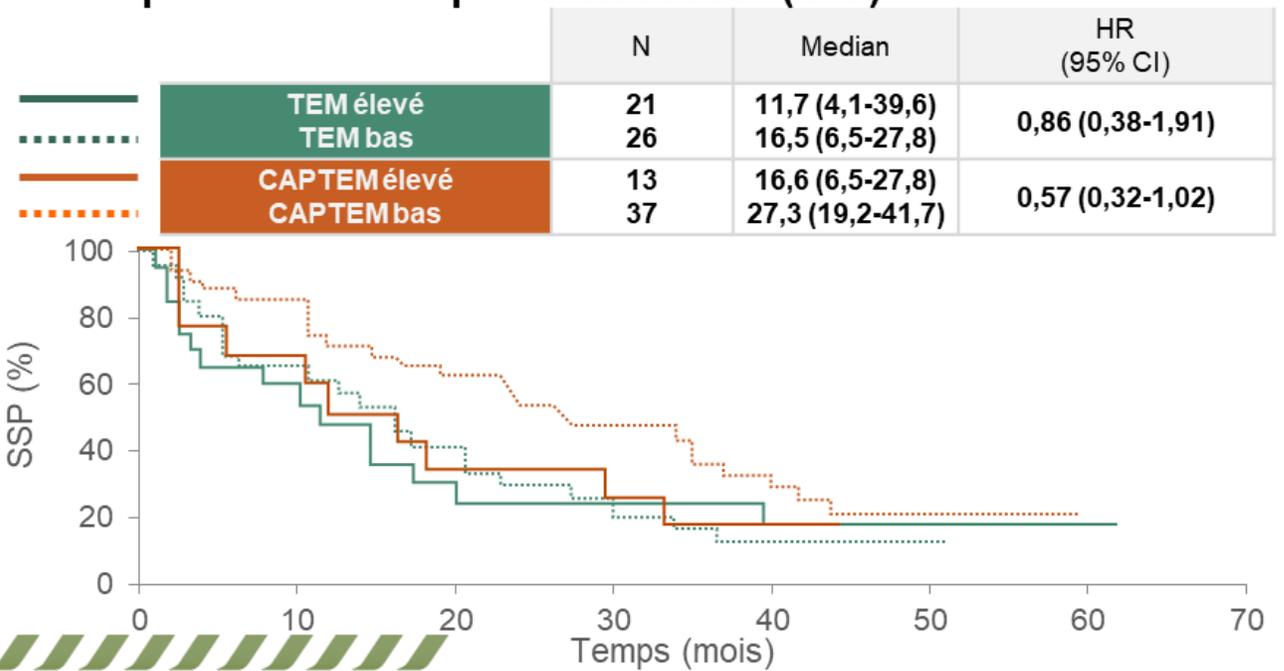
La capécitabine ne modifie pas la SSP ...

mais taux de réponse supérieur en association (51 vs 34 %)

- **Statut MGMT :**
  - MGMT déficiente :
    - ❖ IHC bas
    - ❖ ou gène méthylé

	MGMT (IHC, H-score)			MGMT (Methylation du promoteur)		
	1-2 faible	3 élevé	Total	Négative	Positif	Total
Réponse : non	30/63 (48%)	29/34 (85%)	59	31/50 (62%)	1/7 (15%)	32
Réponse : oui	33/63 (52%)	5/34 (15%)	38	19/50 (38%)	6/7 (85%)	25
<b>Total</b>	63	34	97	50	7	57
	OR (95%CI) = 6,38 (2,19-18,60); p=0,0004			OR (95%CI) = 9,79 (1,09-87,71); p=0,04		

### SSP par niveau d'expression MGMT (IHC)



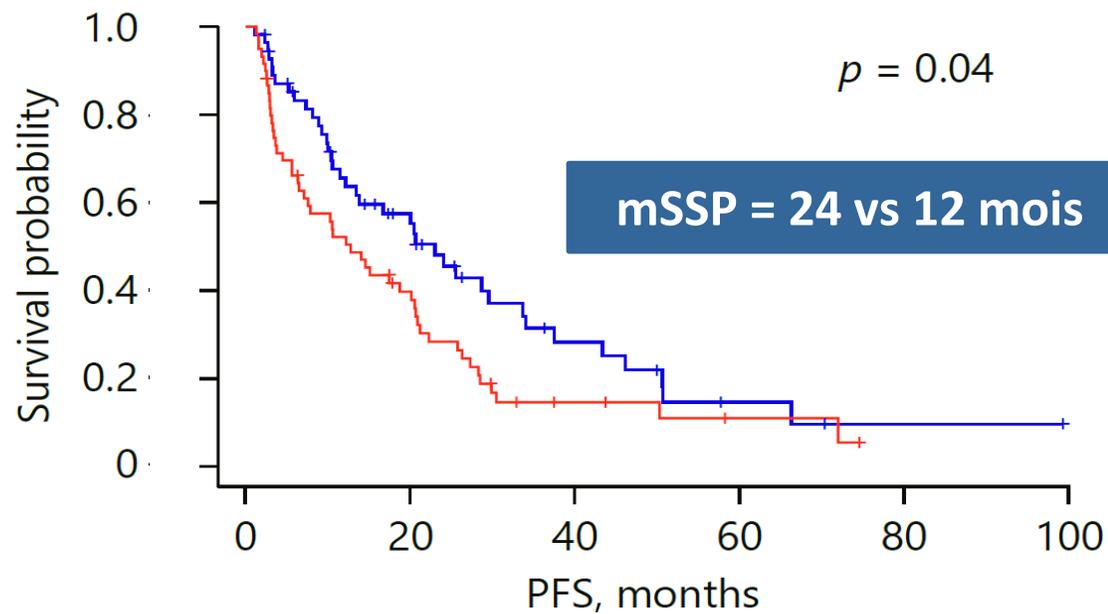
Marqueur d'efficacité intéressant

Si MGMT élevée = TEMCAP et pas TEM ?

A confirmer dans MGMT NET !!!

- **Rétrospectif** : GTE

- Analyse avec score de propension



— 5FU-DTIC	56	25	9	3	1	0
— TEM-CAP	60	21	5	2	0	

Observance de la forme orale ?

Equivalence des 2 schémas ?

- FOLFOX** :

- 88 TNEp

Primary tumor location	Pancréas (n=88)
Best response according to RECIST, n (%)	
<b>Objective response</b>	<b>27 (31)</b>
Stable disease	51 (58)
Progressive disease	10 (11)
<b>Progression Free Survival</b> in months, median (95% CI)	<b>9 (7-11)</b>
<b>Overall Survival</b> in months, median (95% CI)	<b>30 (23-37)</b>
2 years survival, n (%)	44 (50)
5 years survival, n (%)	9 (10)

*Touchefeu Y – ASCO 2019 – Abstr*



TEMCAP vs 5FU-STZ +/- bevacizumab :  
BETTER 2

- GEMOX** :

- 37 TNEp

	Pancreas
Patients, No.	37
Objective response, No. (%)	14 (38)
Stable disease, No. (%)	16 (43)
Progressive disease, No. (%)	7 (19)
Progression-free survival, median (95% CI), mo	7.3 (5.0-9.6)
Overall survival, median (95% CI), mo	25.7 (15.9-35.5)

*Dussol M – Cancer 2015*

- 5FU-STZ** :

- 133 patients
- RO 28%
- SSP 23 mois

*Dilz LM – Eur J Cancer 2015;51:1253-62*

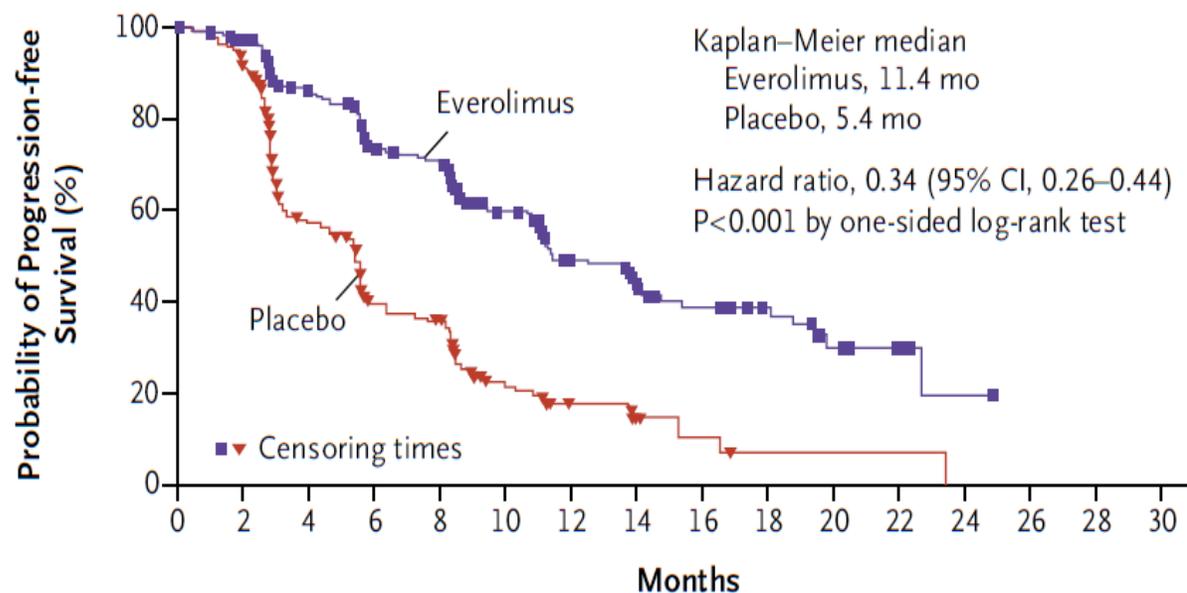
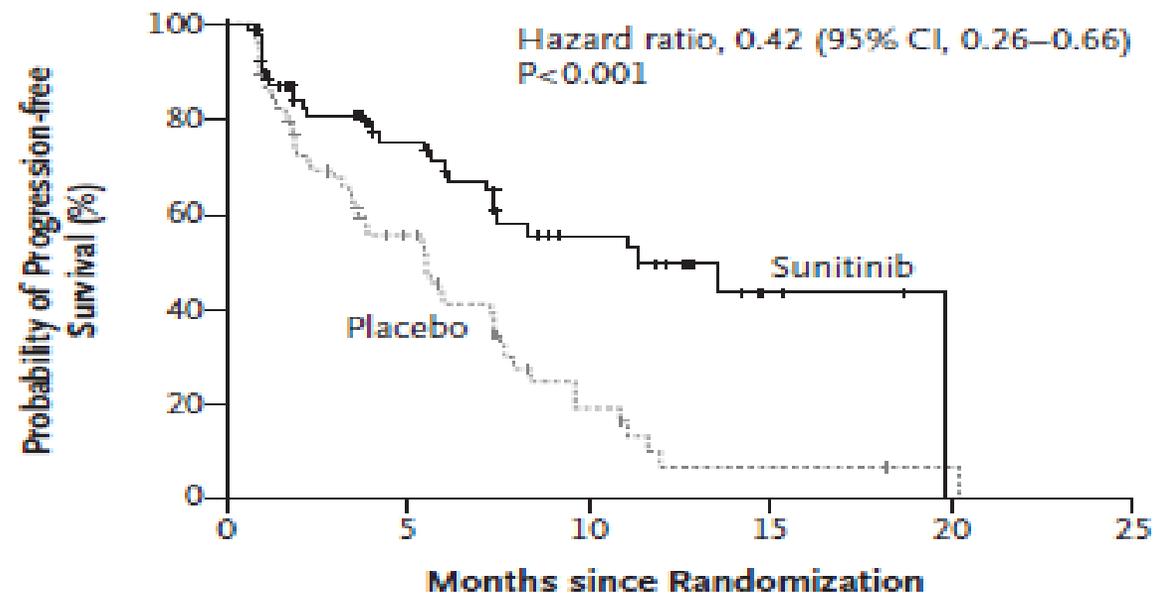
- 96 patients
- RO 43%
- SSP 19 mois

*Antonodimitrakis P – Neuroendocrinology 2016;103:345-53*

**Table 6.** Kidney toxicity according to Common Toxicity Criteria among patients with normal creatinine when therapy was started (n = 115)

		1-1.5N	1.5-3N	3-6N	>6N
Grade of toxicity	0	1	2	3	4
Number	84	28	2	1	0
Percentage	73	24.3	1.7	0.8	0

- **En 2<sup>ème</sup> ligne** : pas de comparaison
  - Gain comparable

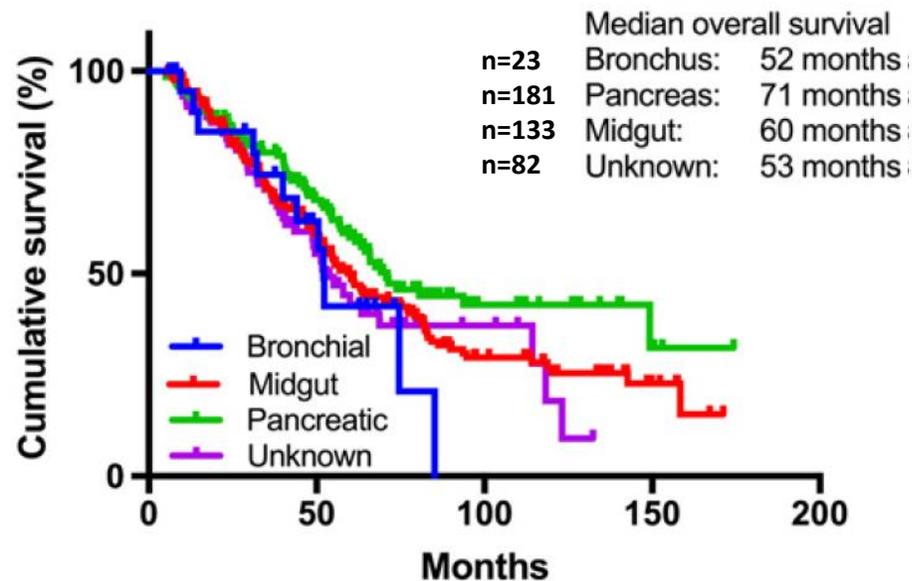
**B** Progression-free Survival, Adjudicated Central Review**Everolimus****A** Progression-free Survival**Sunitinib**

- **RIV** :
  - Données issues des cohortes rétrospectives européennes
    - Survie sans progression intéressante

- **Thérapies ciblées** :

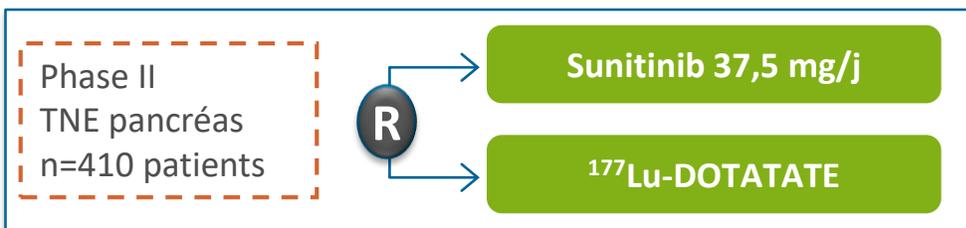
Everolimus L2  
11.4 mois

Sunitinib L2  
12.6 mois

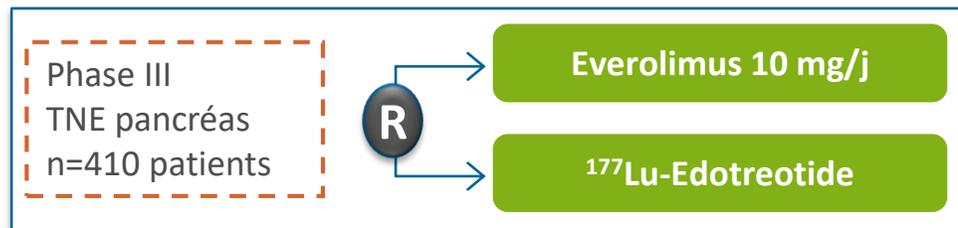


Primary NET location	Total no of pts	Median PFS (months)
Midgut	181	30
Non-PD	32	24
PD	94	29
Hindgut	12	29
<b>Pancreatic</b>	<b>133</b>	<b>30</b>
Non-PD	21	31
PD	66	31
Functional	21	30
Nonfunctional	112	30
Bronchial	23	20
Other foregut <sup>a</sup>	12	25
Unknown	82	29
Total	443	29

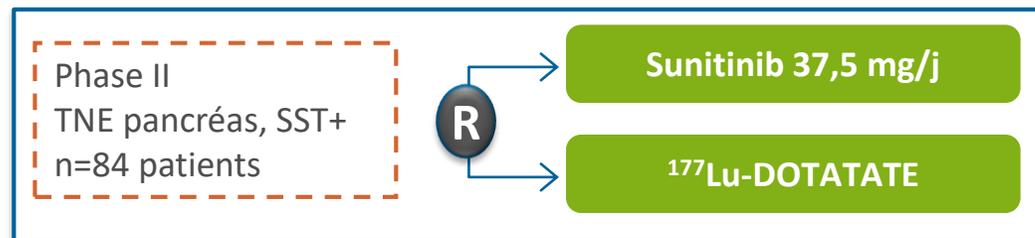
### OCLURANDOM



### COMPETE

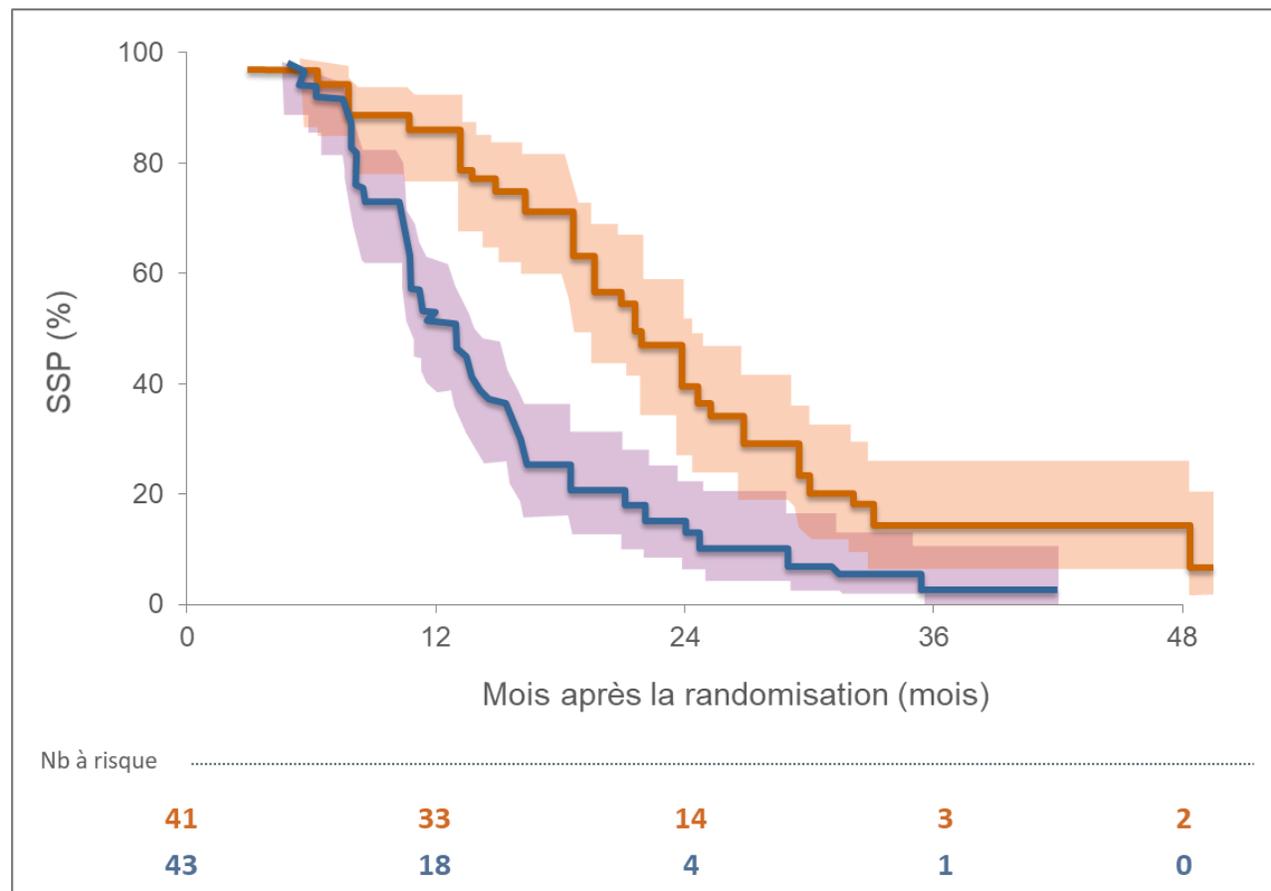


- **Essai positif** :
  - % de PFS à 12 mois :
    - ❖ RIV : 80.5 %
    - ❖ Sunitinib : 42 %



- **Toxicité** : grade 3/4
  - RIV : 44%
  - Sunitinib : 60%
    - Asthénie : 7 vs 12%

**mPFS = 20.7 mois vs 11 mois**





# CNE G3

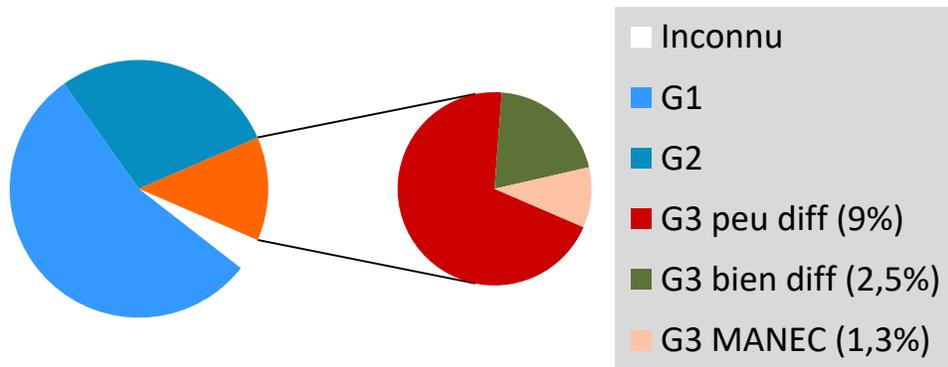


• **Clinique** : CNE G3 : quasi jamais fonctionnelles

• **Localisation** :

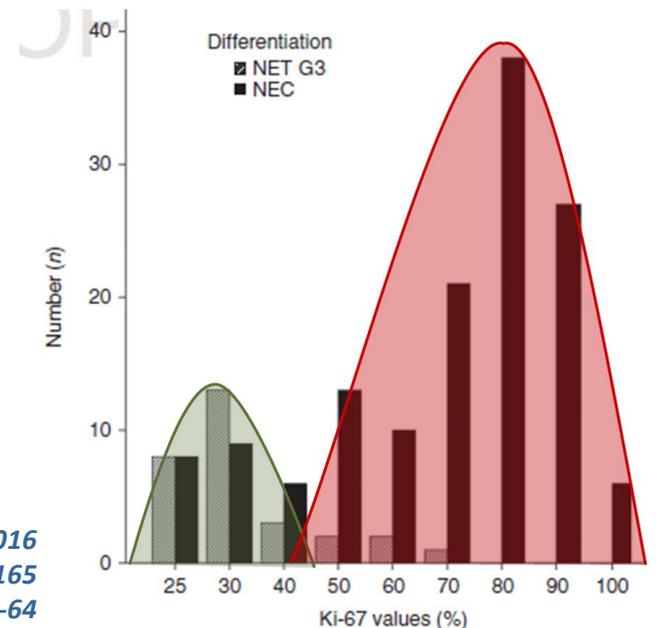
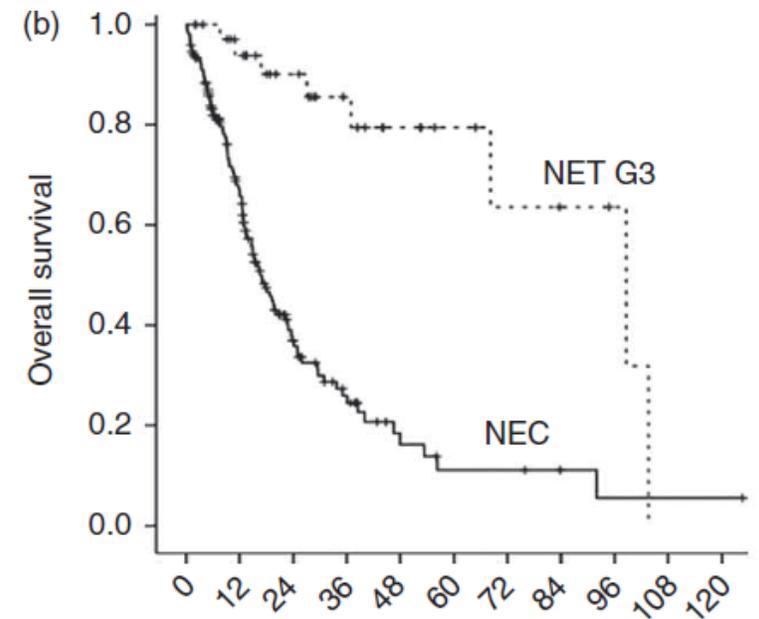
Primary tumour location, n (%)	n (%)
- Oesophagus	23 (9%)
- Stomach	22 (9%)
- Duodenum and ampulla of Vater	11 (4%)
- Pancreas	54 (21%)
- Biliary tract	11 (4%)
- Small bowel	9 (4%)
- Colon	32 (13%)
- Rectum	37 (15%)
- Anal canal	3 (1%)
- Unknown	51 (20%)

### Répartition des G3



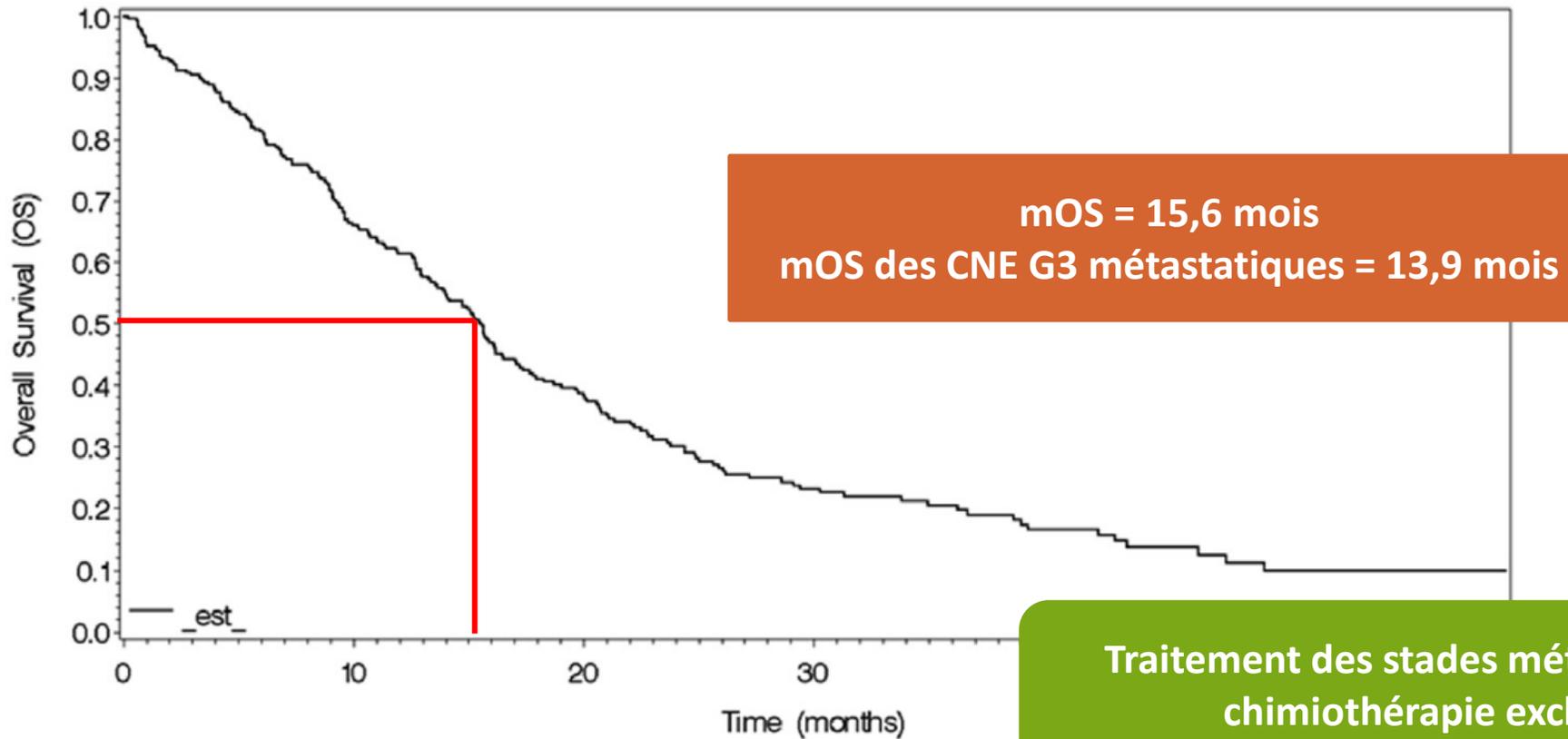
**G3 = 13 % de l'ensemble  
CNE peu différenciées G3 = 70  
% des G3**

PRONET – Scoazec JY – Neuroendocrinology 2016  
CEPD – Walter T – Eur J Cancer 2017;79:158-165  
Heetfeld M – Endoc Relat Cancer 2015;22:657-64



- Cohorte CEPD :**

- Les CNE G3 sont des cancers agressifs, chimiosensibles mais de mauvais pronostic



- **CNE peu différenciés G3** :

- Référence en L1 :

Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> J1 J2 J3

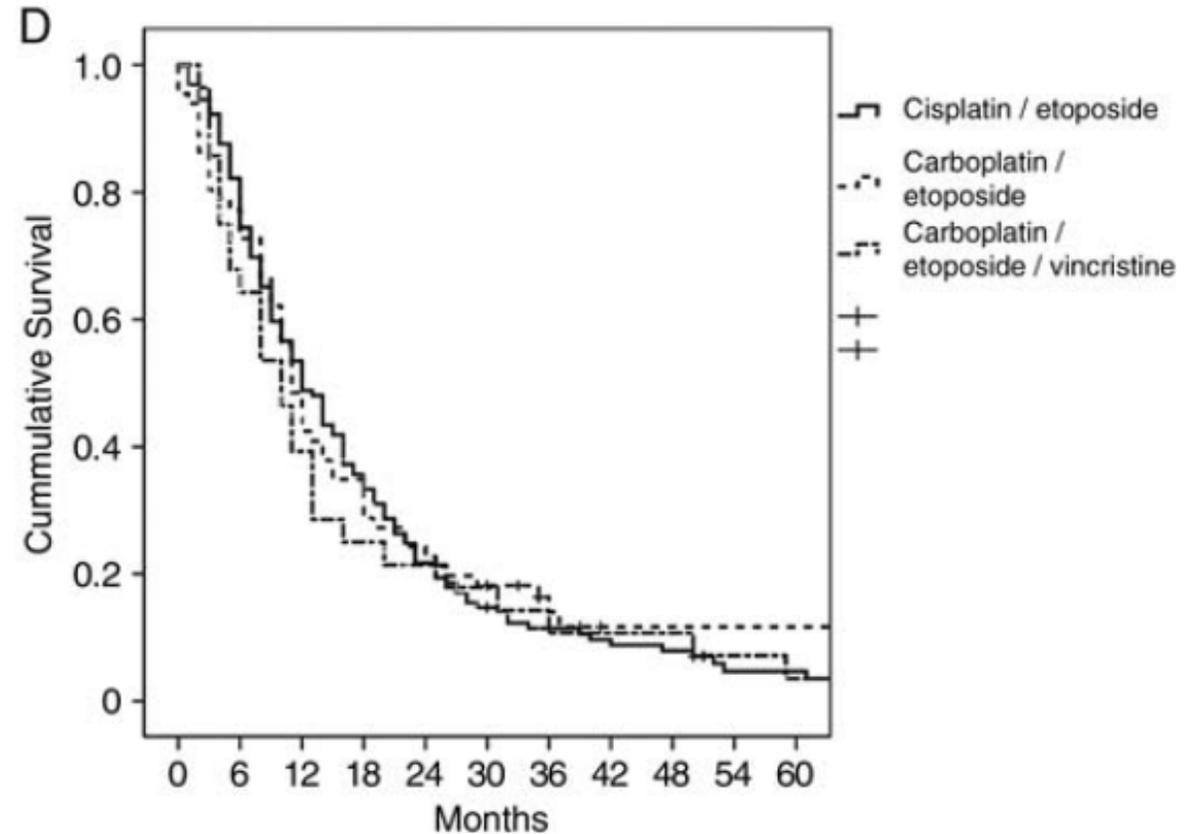
Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup> à J1  
ou  
Carboplatine AUC5 à J1

- mPFS entre 4 et 6.2 mois

- **Référence en L2** :

FOLFIRI

- Petites séries avec SSP < 3 mois et SG 6 mois



**BEVANEC**

CNE peu diff G3  
L2 après VP16-Platine  
Relecture TENpath

R

FOLFIRI

FOLFIRI + bevacizumab



**Caractéristiques** : équilibrées sauf pour

— Éléments influençant le bras FOLFIRI-bev

	n	Folfiri Bevacizumab (n=59)	Folfiri (n=67)
Performance status 0-1, n (%)	125	49 (83.0)	63 (95.4)
GI-NEC score, n (%)	113		
GI-NEC score A		29 (53.7)	42 (71.2)
GI-NEC score B		25 (46.3)	17 (28.8)

**GINEC score :**

**OMS, MH, PAL, LDH, Ki67**

A (0-2 pts) = SG de 19.4 mois

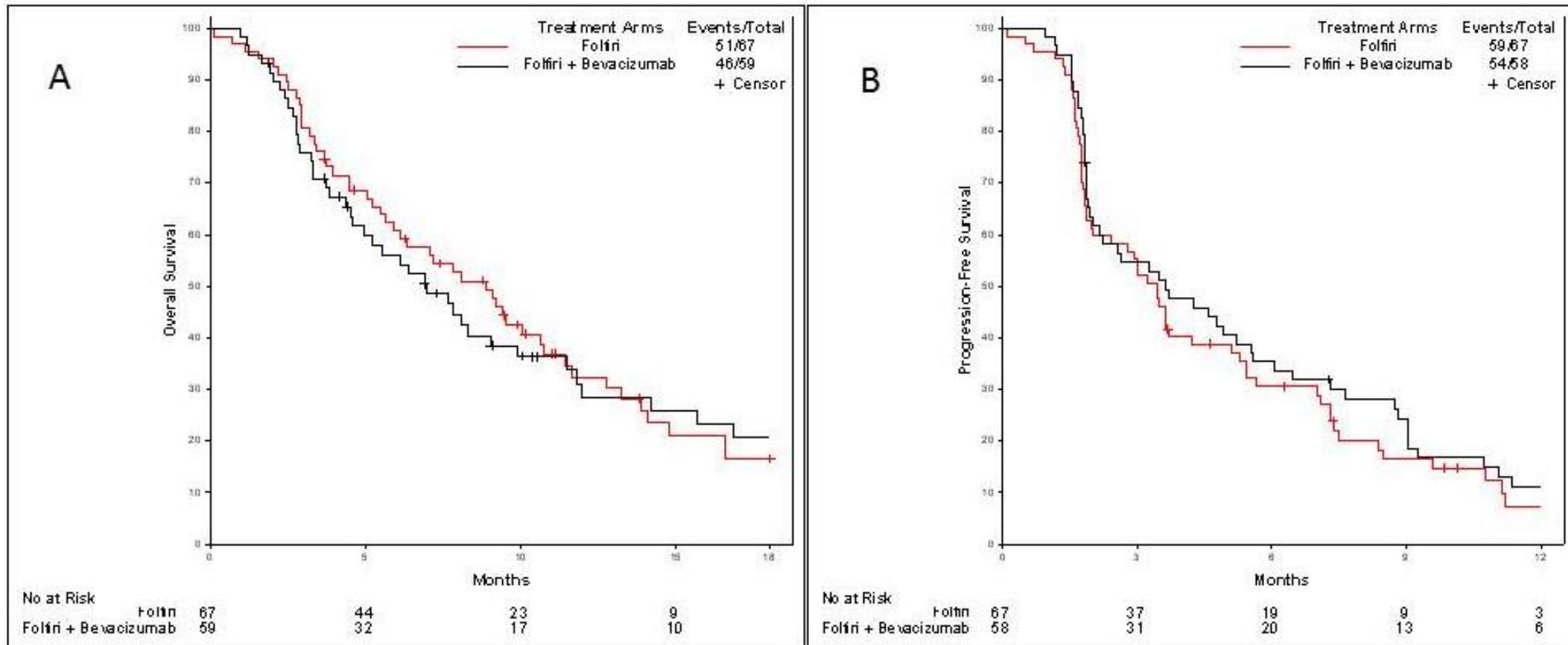
B (3-6 pts) = SG de 5.2 mois

**BEVANEC** :

- Pas d'amélioration de la survie...
- mPFS : 3.7 vs 3.5 mois

**FOLFIRI : standard de traitement en L2**

**Bras FOLFIRI-bev : plus de réponse mais patients plus graves**



Merci pour votre attention !

