

# Prise en charge thérapeutique des néoplasmes neuroendocrines métastatiques

## *Therapeutic management of neuroendocrine neoplasms*



É. Baudin

É. Baudin, J. Hadoux, L. Tselikas, L. Benhaim, D. Malka, F. Deschamps, D. Goere, C. Caramella, D. Elias, S. Hescot, V. Boige, P. Burtin, J. Lumbroso, S. Leboulleux, M. Terroir, D. Deandreis, J.Y. Scoazec, A. Al Ghuzlan, M. Schlumberger, C. Dromain, T. Debaere, D. Planchard, A. Berdelou, M. Ducreux; comité des tumeurs neuroendocrines de l'institut Gustave-Roussy\*

L'objectif thérapeutique du traitement des néoplasmes neuroendocrines (NEN) est double : le contrôle du volume tumoral et des sécrétions hormonales. Il s'adapte à la diversité pronostique, identifiée par les classifications OMS (Organisation mondiale de la santé), *Tumor, Node, Metastasis* et par la qualité du contrôle sécrétoire (**tableau I, figure 1**). Le traitement combine les approches thérapeutiques générales et locorégionales. Le traitement des carcinomes neuroendocrines (CNE) peu différenciés est une urgence médicale. Au stade de maladie métastatique, la prise en charge des NEN est palliative. Cependant, la mise en place des essais de phase III dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives a permis la validation

de l'effet antitumoral, puis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de nouvelles options médicales comme les analogues de la somatostatine, l'évérolimus, le sunitinib ou une demande d'AMM pour la radiothérapie interne vectorisée à base d'octréotate marqué au lutécium. Le bénéfice sur la survie de ces options médicales reste discuté. Les essais de phases II et III débutent dans le domaine des TNE bronchiques.

Les NEN sont traités au sein des centres experts des réseaux RENATEN et TENpath, regroupant une expertise multidisciplinaire. Dans cet article, les termes TNE ou CNE désignent respectivement les néoplasmes bien ou peu différenciés selon l'OMS ; le terme "néoplasme" est employé pour identifier indifféremment les 2 situations.

© Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition 2016;XX(7):185-94.

\* Centre de référence en oncologie endocrinienne, institut Gustave-Roussy, Villejuif.

Tableau I. Les grandes questions avant de traiter.

1. Le néoplasme est-il bien différencié (tumeur neuroendocrine) ou peu différencié (carcinome neuroendocrine) ?
2. S'agit-il d'une tumeur fonctionnelle ?
3. Le volume tumoral, incluant le primitif, est-il :
  - faible ou intermédiaire, macroscopiquement résecable par chirurgie et/ou par approches locorégionales multiples, ou de volume élevé ?
  - à risque local de compression ?
4. Le grade OMS est-il faible (grade 1 : mitoses  $\leq 2$ , Ki 67  $< 2$ ) ou élevé, puis la pente évolutive est-elle supérieure ou inférieure à 20 % selon les critères RECIST sur une période estimée de 1 an ?
5. Le primitif est-il pancréatique ou extrapancréatique ?
6. L'intensité de la fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est-elle élevée sur la majorité des cibles ?
7. Les comorbidités du patient ou les séquelles des précédents traitements induisent-elles des contre-indications ?

## Traitement des sécrétions hormonales

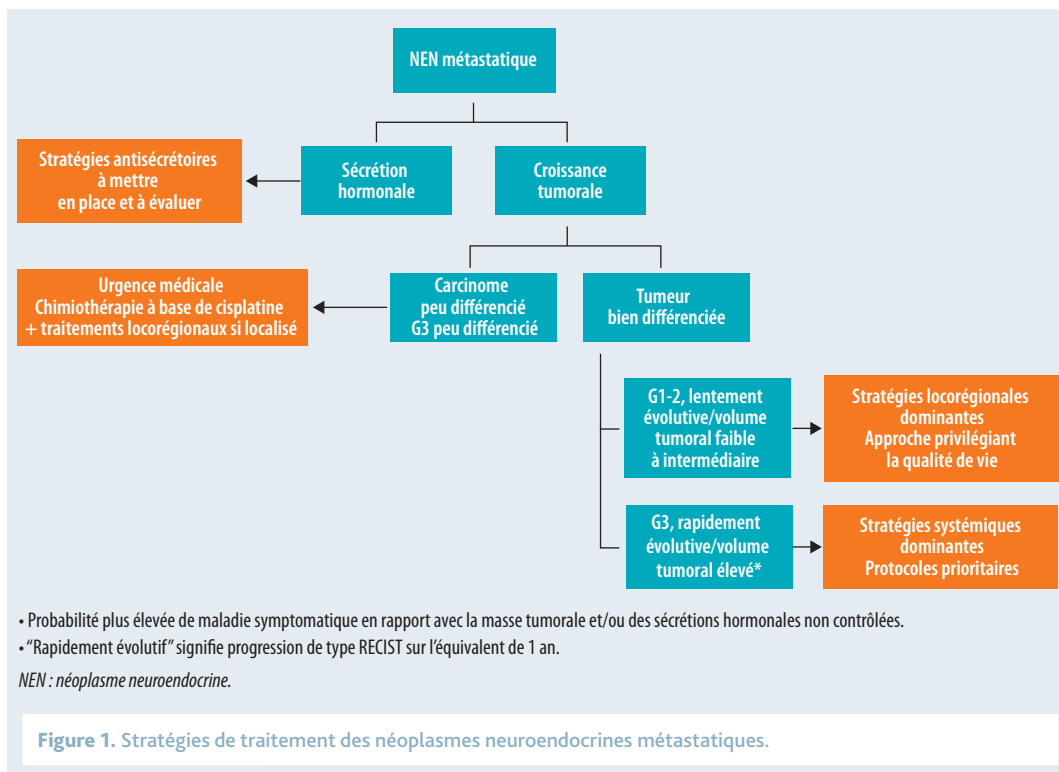
Il est systématiquement discuté en première intention en cas de TNE fonctionnelle, d'autant qu'une exploration ou un traitement invasif sont planifiés (**tableau I, figures 1 et 2**). Le dépistage systématique des TNE fonctionnelles, puis leur traitement, ont transformé la qualité de vie de ces patients et probablement permis d'améliorer leur survie. Le traitement antisécrétoire combine différentes techniques au sein d'une approche antitumorale plus globale. En l'absence de facteur prédictif d'efficacité identifié, le traitement antisécrétoire s'adapte au bénéfice symptomatique observé lors des premiers mois de traitement.

# Points forts<sup>++</sup>

- » La qualité de la caractérisation au sein des réseaux RENATEN et TENpath fait la qualité du traitement.
- » L'hétérogénéité pronostique guide l'agressivité thérapeutique.
- » Le traitement au stade métastatique reste palliatif.
- » La mise en place d'études de phases III a permis la mise en place de standards thérapeutiques.
- » La découverte de nouvelles options thérapeutiques est un objectif majeur.

## Mots-clés

Néoplasme  
Carcinome  
Tumeur  
Neuroendocrine  
Métastase  
Chimiothérapie  
Thérapies ciblées  
Traitements locorégionaux

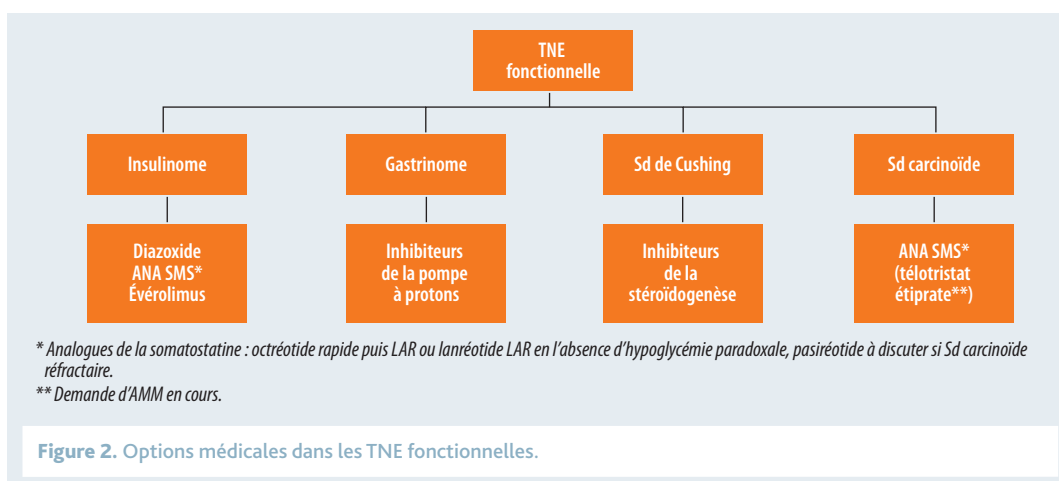


## Highlights

- » Expert characterization is the basis of care.
- » Prognostic heterogeneity is guiding therapeutic aggressiveness, early sequelae should be avoided.
- » At the metastatic stage, therapy remains palliative.
- » Standards have been established thanks to the recent phase III trial implementations.
- » Discovery of new therapeutic options is major goal for the future.

## Keywords

Neoplasm  
Carcinoma  
Tumor  
Neuroendocrine  
Metastasis  
Chemotherapy  
Targeted therapy  
Locoregional therapy.



## Thérapeutiques spécifiques (figure 2)

Les thérapeutiques spécifiques utilisées sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de gastrinome (oméprazole per os, 60 à 120 mg/j,

en 2 à 3 prises), le diazoxide (per os, 150 à 600 mg/j) ou l'évérolimus (per os, 5 à 10 mg/j) en cas d'insulinome, mais aussi les antisérotoninergiques ou antihistaminiques en cas de TNE dérivées de l'intestin antérieur. En cas de glucagonome, une prise en

charge nutritionnelle (alimentation riche en acides aminés et oligo-éléments) et une anticoagulation préventive seront discutées, tout comme la réhydratation hydro-électrolytique en cas de VIPome (tumeur sécrétant du peptide vasoactif). Un cathéter central et 2 voies veineuses fonctionnelles sont recommandés en cas d'insulinome non contrôlé.

### Thérapeutiques d'action antisécrétoire générales (1-6)

Il s'agit des analogues de la somatostatine en cas de syndrome carcinoïde ou autres sécrétions hormonales ectopiques associées. La voie sous-cutanée d'action rapide (octréotide, 150-900 µg/j) peut être utilisée lors de l'initiation du traitement (obligatoire en cas d'insulinome pour dépister d'éventuelles hypoglycémies paradoxales) ou en dose de confort journalière, puis les analogues d'action retardée par voie sous-cutanée (somatuline® Autogel, 60 à 120 mg/mois) ou par voie intramusculaire (sandostatine® LP, 10 à 30 mg/mois) sont introduits. Une administration intraveineuse est proposée en cas de crise carcinoïde (50-500 µh/h). Il s'agit du traitement le plus efficace du syndrome carcinoïde : il améliore dans 40 à 80 % des cas la symptomatologie clinique en diminuant de 25 à 50 % les diarrhées et/ou bouffées de chaleur, mais sans réponse complète néanmoins. Bien qu'il n'existe pas d'objectif précis consensuel, on rappellera que le maintien à moins de 4 diarrhées et/ou flushs journaliers en moyenne est associé à une meilleure qualité de vie. La progression clinique est fréquente, en moyenne 18 à 33 mois après l'initiation du traitement, et doit être activement traitée pour prévenir le cœur carcinoïde.

En cas de contrôle sécrétoire insuffisant, la réduction du volume tumoral par approches locorégionales multiples, incluant la chirurgie, est recommandée en première intention et doit être anticipée (1, 2). La chirurgie de la tumeur primitive et des sites métastatiques, notamment ganglionnaire et hépatique, est alors discutée. La durée de réponse symptomatique est d'autant plus grande que l'exérèse tumorale macroscopique est proche des 100 % et que la maladie est lentement évolutive. L'apport de l'embolisation hépatique est majeur dans cette indication, puisque les réponses symptomatiques observées sont identiques, en pourcentage, à celles obtenues par les analogues de la somatostatine. La meilleure stratégie locale sera discutée en fonction du volume de la tumeur et de sa localisation anatomique, macroscopique notamment. Ce traitement

sera pratiqué en milieu spécialisé, compte tenu de sa morbidité significative. Les toxicités rénale, biliaire ou gastrique font l'objet d'une prévention adaptée et d'une surveillance spécifique. La radiofréquence hépatique est également susceptible d'apporter un bénéfice symptomatique, dans un nombre limité de cas, en raison du caractère le plus souvent diffus des métastases hépatiques.

En cas de syndrome carcinoïde réfractaire sont discutés, en troisième ligne, l'augmentation des posologies d'analogues de la somatostatine ou l'interféron. L'interféron alpha (IFNα) [9 millions d'unités en 3 injections par semaine ou une injection hebdomadaire dans sa forme pégylée à libération prolongée (LP) 50-180 µg/semaine] permet des réponses cliniques et biologiques dans 25 à 63 % des cas, mais sa tolérance est moins bonne que celle des analogues de la somatostatine (7). De nouvelles stratégies sont en cours de développement dans le syndrome carcinoïde réfractaire. Deux études de phase III récentes ont analysé le pasiréotide (analogue de la somatostatine de deuxième génération) ou le télotristat étiprate (inhibiteur de la tryptophane hydroxylase). Dans la première étude, le pasiréotide 40 mg/mois permettait 17 % de contrôle symptomatique, comparables aux 23 % de contrôle symptomatique obtenus avec l'octréotide LP 40 mg/mois, suggérant un bénéfice chez un sous-groupe de patients de ces 2 stratégies (8). Dans la seconde étude, le télotristat étiprate, comparé au placebo sur 12 semaines, réduisait significativement le nombre de diarrhées, sans bénéfice sur les flushs. Des données complémentaires sont attendues pour mieux préciser la place de ces 2 stratégies (9).

Le bénéfice antisécrétoire des options médicales antitumorales reste mal étudié. Seule la radiothérapie interne vectorisée à base d'octréotide radiomarqué par l'yttrium a fait l'objet d'une étude spécifique de phase II. L'analyse de 90 patients présentant un syndrome carcinoïde montre la réduction des diarrhées et/ou des flushs chez 50 % des patients (10). Cette approche est discutée lorsqu'une réduction tumorale est souhaitée.

## Traitements antitumoraux locorégionaux

### Chirurgie

#### ◆ Tumeurs neuro-endocrines bien différenciées

La chirurgie au stade métastatique est surtout discutée en cas de tumeur bien différenciée,

peu ou pas évolutive. Elle nécessite un binôme chirurgien-anesthésiste entraîné (1-3). Au stade métastatique (1-3), la chirurgie palliative est envisagée lorsque plus de 95 % de la masse tumorale macroscopique peut être extirpée, d'autant plus si le volume tumoral laisse supposer un échappement rapide aux traitements antisécrétoires et/ou en cas de complications mécaniques, notamment d'occlusion intestinale ou d'ischémie intestinale, en rapport avec la tumeur primitive. Lorsque la morbidité est acceptable, la chirurgie de la tumeur primitive est recommandée. La sous-estimation du volume tumoral microscopique reste la règle. Plusieurs temps opératoires pré- et per-opératoires seront parfois nécessaires. L'embolisation d'une branche portale préopératoire, l'échographie peropératoire, la radiofréquence hépatique constituent des gestes classiques lors de la chirurgie. Les indications de la chirurgie palliative, tout comme celles de la greffe hépatique, doivent bénéficier, dans le futur, de l'amélioration de la connaissance des facteurs pronostiques. La greffe est proposée aux patients présentant une extension tumorale hépatique majoritaire de plus de 70 à 80 %, avec primitif résécable et peu ou pas prétraitée, lentement évolutive. Les rechutes surviennent dans 75 % des cas à 10 ans, soulignant que l'exérèse n'est jamais microscopiquement complète. Le bénéfice sur la survie des chirurgies palliatives reste discuté. En dehors du foie, la chirurgie palliative des métastases s'applique également aux métastases ganglionnaires abdominales, péritonéales et/ou osseuses compressives. La place de la chirurgie palliative thoracique reste mal explorée. Au stade métastatique, le taux de mortalité de la chirurgie est de l'ordre de 1 à 5 %.

#### ◆ *Carcinome neuroendocrine*

##### *peu différencié (1, 11)*

La chirurgie est surtout envisagée en cas de CNE localisé, sans atteinte ganglionnaire au TEP FDG, et d'exérèse simple permettant de réaliser une chimiothérapie adjuvante dans un délai court. Si l'un de ces paramètres n'est pas respecté, une chimiothérapie néoadjuvante sera discutée, et la chirurgie et/ou la radiothérapie envisagées dans un deuxième temps.

### Chimioembolisation hépatique et autres traitements locorégionaux

C'est une approche essentielle des TNE bien différenciés. L'embolisation hépatique (EH) s'adresse essentiellement aux patients porteurs de TNE avec

atteinte hépatique dominante (1-3) afin de réduire le volume tumoral et/ou d'améliorer le contrôle sécrétoire. En fonction du volume tumoral et de la localisation des métastases, les modalités thérapeutiques sont différentes (1-4). Il y a, d'une part, les techniques d'ablation avec la radiofréquence, mais également de nouvelles technologies telles que le micro-onde ou la cryothérapie, utilisés pour le traitement de volumes tumoraux faibles. La morbimortalité significative est inférieure à 1 %, avec comme principaux facteurs prédictifs de réponse la taille et le nombre des cibles. Elles permettent le traitement des lésions hépatiques dont la somme est inférieure à 8 cm, la plus volumineuse mesurant jusqu'à 3 cm, mais également des lésions pulmonaires, osseuses et ganglionnaires. Les traitements intra-artériels, que ce soit l'embolisation artérielle (EA), la chimioembolisation (CHE) ou la radioembolisation à l'yttrium 90, reposent sur le caractère hyperartérialisé des métastases des TNE (6). Pour la CHE, le vecteur le plus utilisé est le Lipiodol®, les microsphères étant principalement réservées pour des approches hypersélectives quand elle sont possibles, du fait du risque de toxicité biliaire et/ou hépatique. Une efficacité antitumorale est obtenue dans 30 à 80 % des cas, d'autant que l'envahissement hépatique est limité (< 30 %) et/ou que la taille des nodules traités est inférieure à 5 cm. Pour diminuer la toxicité hépatique, plusieurs sessions de traitement espacées de 4 à 6 semaines peuvent être nécessaires si l'atteinte hépatique est importante. Avant chaque traitement, les fonctions hépatique et rénale sont évaluées, ainsi que la réponse aux précédentes sessions, fondées sur la captation lipiodolée et surtout sur la dévascularisation des métastases.

Il est important de rappeler que ces traitements locorégionaux hépatiques, à l'exception, pour le moment, de la radioembolisation, sont contre-indiqués quand il existe une anastomose ou une prothèse bilio-digestive, du fait de l'augmentation majeure du risque de complications infectieuses. Cette dernière technique, qui utilise des microsphères radiomarquées à l'yttrium 90, est actuellement en cours d'évaluation.

### La radiothérapie externe

Elle est indiquée en cas de localisations osseuses douloureuses ou instables, ainsi que de localisations cutanées et cérébrales (1-3). Elle est recommandée dans les CNE peu différenciés, dans le traitement

**Tableau II. Interventions médicales dans les TNE métastatiques : standards (AMM) ou recommandations. Essais pivots de phase III.**

	Bronche	Iléon/intestin moyen	Pancréas
Analogues somatostatine	Recommandation	AMM Études PROMID/CLARINET	AMM Étude CLARINET
Chimiothérapie	Recommandation	–	AMM Moertel CG et al., 1992 (25)
Radiothérapie interne vectorisée	Recommandation	Demande d'AMM NETTER 01	Recommandation
Évérolimus	AMM (non fonctionnelle) RADIANT 4	AMM (non fonctionnelle) RADIANT 4	AMM RADIANT 3
Sunitinib	–	–	AMM Essai-sunitinib

**Tableau III. Résultats des études de phase III dans les TNE iléales et autres (extrapancréatiques) métastatiques.**

Références	Traitement*	n	Réponse objective (%)	Survie sans progression (mois)	Survie médiane (mois)
Engstrom PF et al. 1984 (17)	STZ-FU	80	22	–	16
	DXR	81	21	–	12
Sun W et al. 2005 (18)	FU-DXR	85	16	4,5	15,7
	FU-STZ	78	16	5,3	24,3*
Rinke A et al. 2009 (12)	Octréotide LAR 30	42	2	14,3**	NA***
	Placebo	43	2	6	73,7
Caplin ME et al. 2015 (4)	Lanréotide 120	101	–	18**	NA
	Placebo	103	–	NA	NA
Pavel ME et al. 2011 (14)	Évérolimus	216	3	–	29,2
	Placebo	213	–	–	35,2
Yao J et al. 2015	Évérolimus	205	2	11**	NA
	Placebo	97	1	3,9	NA
Yao J et al. 2015	Bev –OC	200	12	16,6	NA
	Bev-IFN	202	4	15,4	NA
Strosberg JR et al. 2015 (26)	PRRT	116	19	NA***	NA
	Oc LAR 60	113	3	8,4	NA

\* Streptozotocine (STZ), 5-Fluorouracile (FU), chlorozotocine, doxorubicine (DXR); \*\* Statistiquement significatif; \*\*\* NA = médiane non atteinte.

**Tableau IV. Résultats des études de phase III dans les TNE du pancréas métastatique.**

Références	Traitement*	n	Réponse objective (%)	Survie sans progression (mois)	Survie médiane (mois)
Moertel CG et al. 1980	STZ	42	36	–	16,5
	STZ-Fu	42	63	–	26
Moertel CG et al. 1992 (25)	CZT	33	30	–	16,8
	STZ-Fu	36	45	–	16,8
	STZ-DXR	33	69	–	26,4**
Yao J et al. 2011 (23)	Évérolimus	207	5	11**	> 36
	Placebo	203	–	4,6	36,6
Raymond E et al. 2011 (24)	Sutent	86	9	11,4**	30,5
	Placebo	85	–	5,5	24,4
Caplin ME et al. 2015 (4)	Lanréotide	101	0	NA***	NA***
	Placebo	103	–	18	NA

\* Streptozotocine (STZ), 5-Fluorouracile (FU), chlorozotocine, doxorubicine (DXR); \*\* Statistiquement significatif; \*\*\* NA = médiane non atteinte.

des formes localisées, en association avec la chimiothérapie (11). Le bénéfice de la radiothérapie reste mal étudié à ce jour dans les tumeurs bien différenciées; à court terme, les stabilisations constituent la réponse tumorale la plus fréquente, mais des réponses objectives s'observent à long terme. Sa place dans le contrôle des tumeurs primitives, notamment pancréatiques et pulmonaires au stade métastatique, n'est pas connue. Le développement des nouvelles stratégies stéréotaxiques, notamment, a relancé l'intérêt pour cette modalité thérapeutique locorégionale, en particulier pour les gros volumes tumoraux symptomatiques non opérables et/ou d'accès anatomique difficile pour les autres stratégies locorégionales.

## Traitement systémique

En l'absence de facteurs prédictifs identifiés, les niveaux de preuve (tableau I, p. 64), les facteurs pronostiques (tableau II), le ratio bénéfice/risque de chacune des options (tableaux III et IV) et les comorbidités guident la prise en charge (figures 1 et 2, p. 65; figures 3 et 4; figures 5 et 6, p. 70). Dans tous les cas, le traitement systémique sera encadré d'une évaluation rigoureuse des cibles cliniques et morphologiques par scanner et résonance magnétique nucléaire hépatique, répétée au minimum tous les 3 mois en cas de tumeur bien différenciée et tous les 2 mois en cas de carcinome peu différencié.

## Carcinome neuroendocrine peu différencié localisé ou avancé

Sur la base des données issues du carcinome bronchique à petite cellule, le traitement recommandé est la chimiothérapie systémique, associant l'étoposide et le cisplatine. L'association étoposide-carboplatine ou cisplatine-irinotécan constituent des alternatives de première ligne. Le taux de réponse à la chimiothérapie est de 42 à 67 % (1, 11) mais les résistances secondaires sont la règle. Le bénéfice sur la survie est probable, puisque la médiane de survie sous traitement est de 12 à 18 mois alors que l'histoire naturelle est inférieure à 1 an. Les associations 5-fluorouracile-oxaliplatine ou 5-fluorouracile-irinotécan ou la reprise de la chimiothérapie à base de platine (en cas de bonne réponse initiale) sont recommandées en deuxième ligne. Les protocoles d'immunothérapie sont en cours d'étude dans cette indication.

## Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées

Le grade et la qualité du contrôle fonctionnel, les facteurs pronostiques, le siège de la tumeur primitive, le degré de fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine, les comorbidités et les séquelles sont analysés avant décision (*tableau I, p. 64*). En l'absence de facteur prédictif identifié, la qualité du contrôle tumoral et les caractéristiques des populations pour lesquelles les standards thérapeutiques ont été développés au sein des études de phase III dirigeant la prescription (*tableau II, p. 68*). L'ordre idéal des différentes interventions thérapeutiques reste inconnu. Le meilleur moment pour initier la prise en charge thérapeutique active reste également discuté.

### ◆ TNE digestives pancréatiques et extrapancréatiques : effet antitumoral des analogues de la somatostatine (*tableaux III et IV*)

Initialement utilisés à titre antisécrétoire, les analogues de la somatostatine ont ensuite démontré un effet antitumoral dans les TNE avancées de bon pronostic : TNE iléales de grade 1 (étude PROMID, octréotide LP 30 mg) ou TNE digestives peu évolutives (étude CLARINET, lanréotide 120 mg), définies par l'absence de progression selon les critères RECIST sur 3 à 6 mois. Plusieurs études rétrospectives ou prospectives, en comparaison de l'interféron, avaient suggéré un rôle antitumoral des analogues de la somatostatine (1-4, 7). Deux essais de phase III ont donc ensuite confirmé l'effet antitumoral des analogues de la somatostatine en comparaison du placebo, avec comme critère principal de jugement un gain statistiquement significatif en termes de temps jusqu'à progression sous analogues de la somatostatine (12, 13). Dans l'étude PROMID, réalisée chez des patients atteints d'une TNE iléale métastatique de grade 1, non ou peu fonctionnelle, le temps jusqu'à progression était en médiane de 14,3 mois sous octréotide LP 30 mg/mois contre 6 mois dans le bras placebo (12). Dans l'étude de phase III CLARINET, le lanréotide 120 mg/mois, comparé au placebo dans une population de TNE digestives incluant le pancréas, des grades 2 faibles (Ki67 < 10 %) et des volumes tumoraux hépatiques supérieurs à 25 % dans 33 % des cas mais peu évolutifs selon RECIST, permettait un allongement de la survie sans progression estimé à 32 mois contre 18 pour le placebo (13). Ces études ont conduit à une mise sur le marché de ces 2 analogues de la somato-

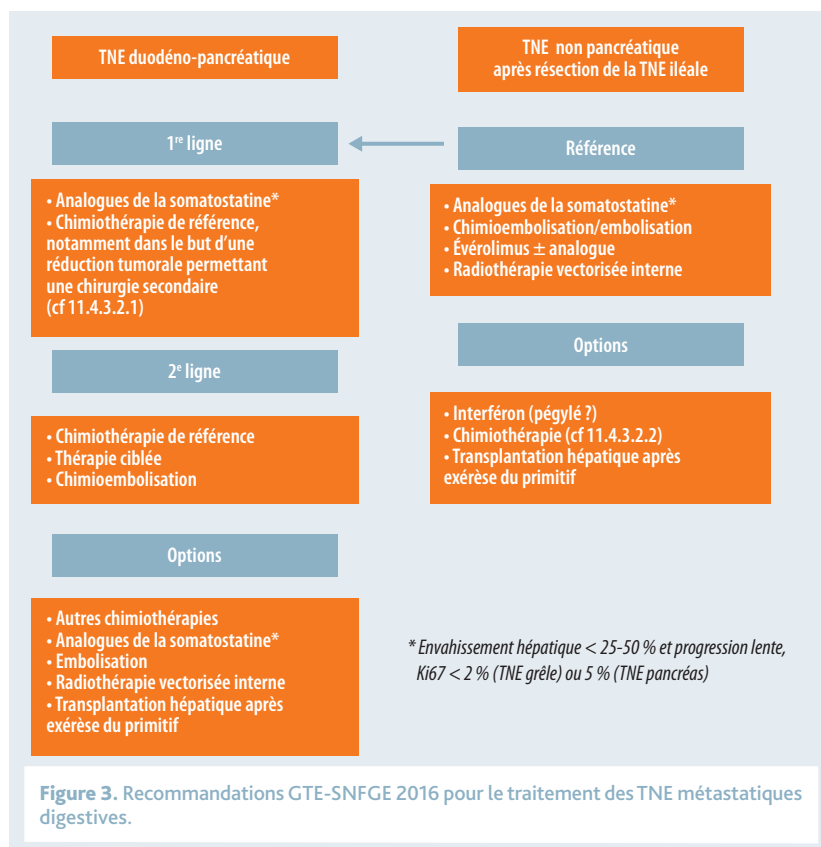


Figure 3. Recommandations GTE-SNFG 2016 pour le traitement des TNE métastatiques digestives.

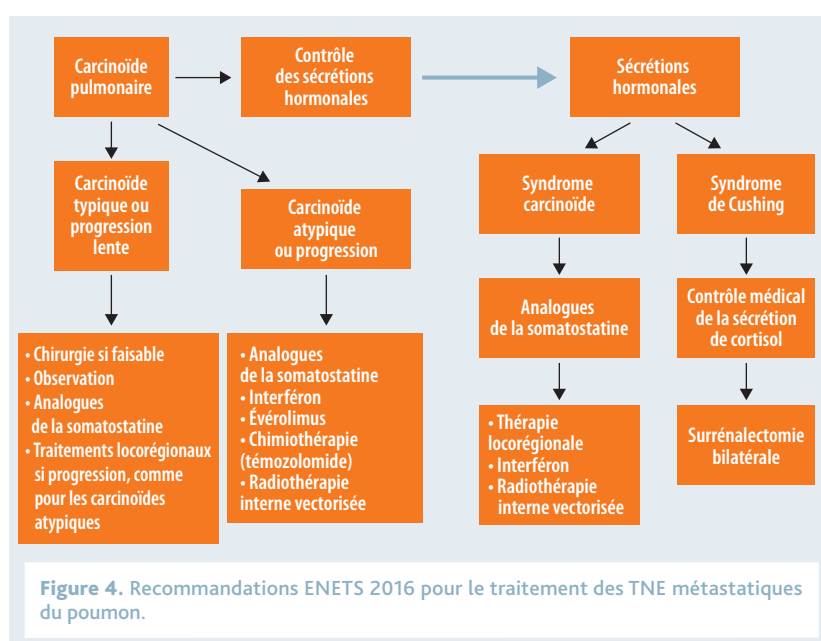


Figure 4. Recommandations ENETS 2016 pour le traitement des TNE métastatiques du poumon.

statine à titre antitumoral. En cas de progression selon les critères RECIST, un traitement de deuxième ligne est discuté. Il n'existe pas de données suggérant l'intérêt de maintenir les analogues de la somatostatine en l'absence de tumeur fonctionnelle.

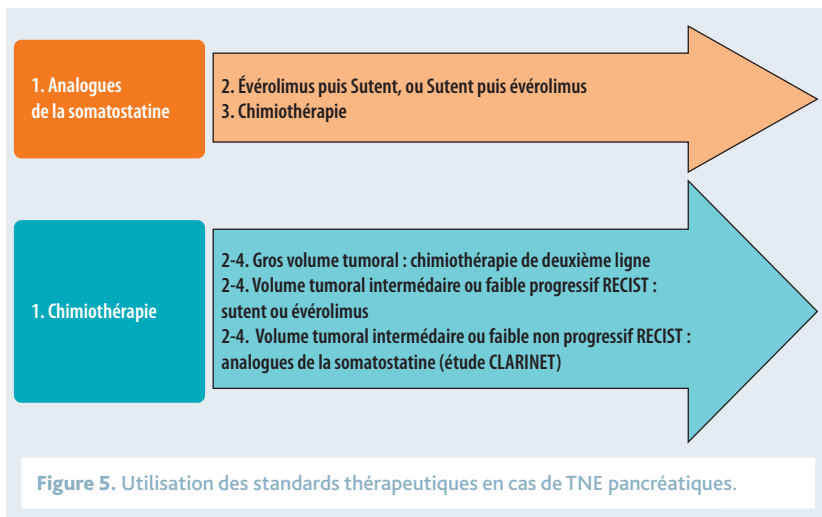


Figure 5. Utilisation des standards thérapeutiques en cas de TNE pancréatiques.

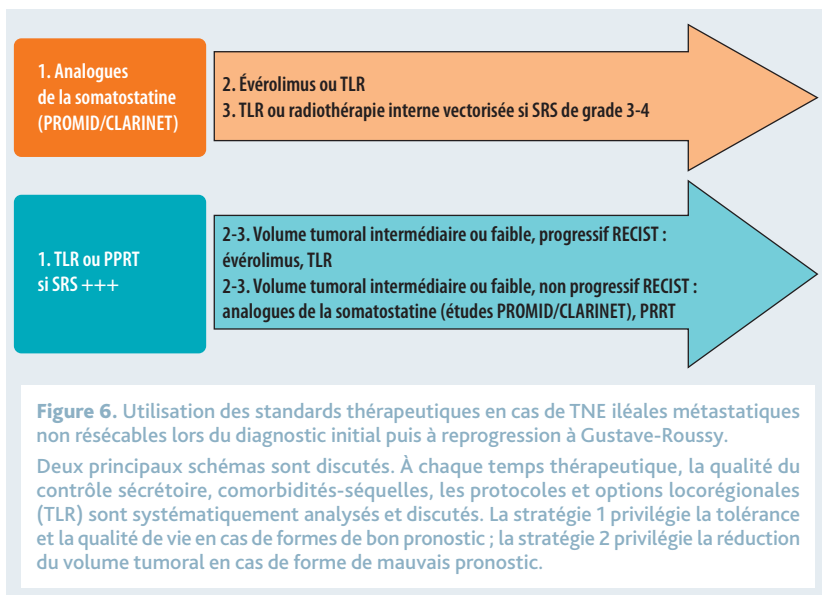


Figure 6. Utilisation des standards thérapeutiques en cas de TNE iléales métastatiques non résécables lors du diagnostic initial puis à reprogression à Gustave-Roussy.

Deux principaux schémas sont discutés. À chaque temps thérapeutique, la qualité du contrôle sécrétoire, comorbidités-séquelles, les protocoles et options locorégionales (TLR) sont systématiquement analysés et discutés. La stratégie 1 privilégie la tolérance et la qualité de vie en cas de bon pronostic ; la stratégie 2 privilégie la réduction du volume tumoral en cas de mauvais pronostic.

En dehors des analogues de la somatostatine, l'évérolimus bénéficie également d'une indication de prescription à visée antitumorale pour l'ensemble des TNE digestives, mais aussi bronchiques. Cependant, l'importance du siège de la tumeur primitive dans la stratégie thérapeutique nous amène à discuter la suite de la prise en charge thérapeutique en fonction du siège pancréatique ou extra-pancréatique de la tumeur primitive.

◆ **Traitement des TNE bien différenciées extra-pancréatiques digestives (tableau III, p. 68 ; figure 3, p. 69 ; figure 5)**

La stratégie thérapeutique repose sur plusieurs études de phase II, puis 3 études de phase III, qui ont permis de valider l'action antitumorale : d'abord,

de l'évérolimus, dans les TNE métastatiques digestives et bronchiques progressives non fonctionnelles ; ensuite, de la radiothérapie métabolique interne vectorisée dans les TNE digestives de l'iléon (ou intestin moyen) de haut grade de fixation à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. Au sein des études de phase II, l'évérolimus permet un taux de réponses objectives de 0 à 22 % et des survies sans progression de 6 à 33 mois. Deux études de phase III (RADIANT 2, puis RADIANT 4) randomisant l'évérolimus contre le placebo ont ensuite montré le bénéfice en termes de survie sans progression (RECIST, relecture centralisée) de l'évérolimus, permettant un gain de 5 à 7 mois de survie sans progression, statistiquement significatif uniquement dans l'étude RADIANT 4 (14, 15). Les patients inclus dans l'étude RADIANT 4 étaient caractérisés par des primitifs digestifs ou bronchiques (30 % des cas), des tumeurs non fonctionnelles et une maladie rapidement évolutive, définie par une progression selon les critères RECIST sur une durée de 6 mois. Sur cette base, l'évérolimus a obtenu une AMM dans le traitement des TNE digestives et bronchiques, non fonctionnelles, avancées progressives. L'étude NETTER01 est un essai de phase III randomisé qui a comparé le traitement par radiothérapie interne vectorisée associé à l'octréotide LP 30 mg/mois ou à l'octréotide LP "forte dose" 60 mg/mois (16). Un gain de survie sans progression statistiquement significatif a été démontré : survie sans progression non atteinte, estimée au-delà de 2 ans, dans le bras octréotate radiomarqué, contre 8,4 mois dans le bras octréotide "forte dose". Dans cet essai, le pourcentage de réponses objectives était de 19 % dans le bras octréotate radiomarqué. Les patients inclus dans cet essai présentaient une TNE digestive iléale (ou dérivée de l'intestin moyen), fixante à la scintigraphie des récepteurs, de façon intense dans 90 % des cas, sur l'ensemble des sites tumoraux. La chimiothérapie est discutée tardivement en troisième ou quatrième ligne. La streptozotocine, le déticène, le fluorouracile ou l'adriamycine donnent les résultats les plus intéressants en monochimiothérapie (tableau III, p. 68 ; figures 3 et 4, p. 69 ; figures 5 et 6) [1-4]. Cependant, le taux de réponse objective est décevant, de l'ordre de 5 à 20 %, et la durée des réponses le plus souvent inférieure à 6 mois. Les chimiothérapies de type cisplatine, carboplatine, étoposide, gemcitabine, paclitaxel, docétaxel, camptothécine ont des taux de réponses nuls ou faibles et ne doivent donc pas être utilisées dans ces tumeurs en dehors de protocoles. L'association standard combine le 5-fluorouracile et la

streptozotocine, sur la base de 2 études de phase III randomisées montrant l'absence de supériorité de l'association 5-fluorouracile-cyclophosphamide ou 5-fluorouracile-adriamycine par rapport à la combinaison 5-fluorouracile et streptozotocine (17, 18). La toxicité, essentiellement digestive et rénale, de cette combinaison doit faire l'objet d'une surveillance régulière. Les taux de réponse les plus élevés dans la littérature ont été observés avec l'association 5-fluorouracile-dacarbazine et un analogue de l'adriamycine (37 % de réponse objective, 21 mois de durée), ou la chimiothérapie alternée des 4 monochimiothérapies les plus efficaces citées ci-dessus avec une chimio-embolisation hépatique (75 % de réponses objectives, 24 mois de durée). Enfin, récemment, 18 à 30 % de réponses objectives et des médianes de SSP supérieures à 1 an ont été rapportées avec l'association 5-fluorouracile-oxaliplatine ou 5-fluorouracile-bévacizumab (19, 20). Des essais de phase III sont attendus pour valider ces propositions.

Les recommandations actuelles suggèrent l'utilisation des analogues de la somatostatine dans les TNE digestives de bon pronostic, puis de l'évérolimus, de la radiothérapie métabolique à progression et/ou des traitements locorégionaux (figure 3, p. 69) [1-3]. L'interféron, historiquement étudié en comparaison des analogues de la somatostatine ou de la chimiothérapie, permet de stabiliser à 1 an 30 à 50 % des TNE agressives, et reste recommandé lorsque les autres options ne sont pas disponibles, ou en cas de syndrome carcinoïde réfractaire (21, 22). Une étude de phase III récente comparant les combinaisons octréotide-interféron ou octréotide-bévacizumab montre des survies sans progression comparables, de 15,5 ou 16,6 mois (22). La positivité de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine n'est pas un prérequis absolu à la prescription des analogues de la somatostatine ; cependant, la négativité de celle-ci chez un patient à fort volume tumoral incite à la prudence. Dans ce cas, mais aussi chez les patients de pronostic péjoratif, une stratégie de première ligne plus agressive sera discutée. La place des antiangiogéniques dans les TNE extrapancréatiques est encore inconnue et fait actuellement l'objet de plusieurs protocoles. La figure 6 montre un exemple de séquençage des standards thérapeutiques utilisé à l'institut Gustave-Roussy. Les TNE bronchiques restent peu étudiées, et aucun standard n'est identifié à ce jour (4). Les données issues de l'étude des TNE digestives mais aussi les données précliniques servent de base aux recommandations sur le traitement des TNE bronchiques.

En cas de carcinoïde typique et/ou de tumeur lentement évolutive, la surveillance simple en l'absence de progression démontrée, les analogues de la somatostatine et les traitements locorégionaux sont recommandés. En cas de carcinoïde atypique et/ou de tumeur rapidement évolutive, l'évérolimus constitue l'agent thérapeutique le plus étudié et bénéficie d'une AMM dans la prise en charge des TNE bronchiques agressives. En troisième ligne ou en cas de contre-indication à l'évérolimus, la chimiothérapie à base de témozolomide ou d'oxaliplatine ou la radiothérapie métabolique vectorisée en cas de scintigraphie nettement positive des récepteurs de la somatostatine sont discutées. La figure 4 (p. 69) montre les recommandations de l'ENETS pour la prise en charge des carcinoïdes bronchiques métastatiques.

◆ **TNE bien différenciée du pancréas (figure 3, p. 69 ; figure 5 ; tableau IV, p. 68)**

Les études de phase II puis de phase III récentes ont d'abord validé l'action antitumorale de l'évérolimus, puis celle du sunitinib dans les TNE métastatiques progressives. Ces options s'ajoutent à la chimiothérapie, qui garde une place importante en raison de taux de réponse objective non égaux à ce jour. L'étude RADIANT 3 a montré un gain statistiquement significatif de 5,5 mois de survie sans progression pour les patients traités par évérolimus en comparaison du placebo (23). Les patients inclus dans cette étude présentaient une TNE du pancréas avancée morphologiquement progressive. L'étude de phase III-sunitinib a montré un gain statistiquement significatif identique de 5,5 mois de survie sans progression comparativement au bras placebo chez des patients présentant une tumeur progressive selon les critères RECIST (24). Ces 2 molécules bénéficient d'une AMM pour le traitement des TNE du pancréas avancées et progressives. Les taux de réponse objective restent cependant faibles, de 5 ou 9 % respectivement avec l'évérolimus ou le sunitinib. De ce fait, sur la base d'études randomisées historiques, la chimiothérapie conserve une place importante dans les TNE du pancréas. L'ensemble des chimiothérapies citées dans le paragraphe "Traitement des TNE bien différenciées extrapancréatiques digestives" permettent un taux de réponse objective plus élevé en cas de primitif pancréatique. Historiquement, la chimiothérapie de référence associe l'adriamycine et la streptozotocine (25). Elle entraîne en moyenne 35 % de réponses objectives (extrêmes de 14 à 69 % dans la littérature) dans les séries rétrospectives et prospectives, sans réponse



complète cependant. Une amélioration significative de la survie, avec une médiane à 2,2 ans, a été rapportée dans l'étude initiale, mais n'a jamais été confirmée depuis. Dans ces conditions, une approche moins cardiotoxique, remplaçant l'adriamycine par le 5-fluorouracile, est proposée comme standard alternatif. Plus récemment, des travaux ont montré des résultats intéressants avec les combinaisons capécitabine-témzolomide ou 5-fluorouracile-oxaliplatine ou bévacizumab-5-fluorouracile-streptozotocine (26-28). La validation de l'intérêt des combinaisons est en cours. Une première étude de phase II randomisée montre une supériorité de la combinaison bévacizumab-témzolomide sur le témzolomide seul (29).

L'index de prolifération ne constitue pas un facteur prédictif de réponse tumorale à la chimiothérapie. Dans ce contexte, il n'existe pas de seuil strict d'index de prolifération justifiant le recours à la chimiothérapie, qui est préférentiellement employée quand une réduction du volume tumoral est souhaitée. Le statut MGMT est prometteur comme facteur prédictif de la réponse aux alkylants comme la streptozotocine ou le témzolomide (27).

La place de la radiothérapie métabolique dans les TNE du pancréas n'est pas démontrée et fait l'objet de protocoles en cours. Elle permettrait, tout comme la chimiothérapie, des réponses objectives chez 20 à 40 % des patients.

Les recommandations actuelles proposent les analogues de la somatostatine, sur la base de l'étude CLARINET, ou la chimiothérapie comme premières lignes, en fonction de l'agressivité tumorale faible ou forte définie par : une progression de la maladie sur une durée d'un an selon les critères RECIST, ou

un fort volume tumoral, défini par un foie envahi à plus de 50 %, ou de nombreux sites métastatiques incluant le primitif, les ganglions et les métastases osseuses (*figure 3, p. 69*) [1-3]. Les thérapies ciblées sont recommandées en deuxième ligne ou en cas de contre-indications aux options de première ligne, ou en cas d'insulinome pour l'évérolimus. La chimiothérapie à base d'oxaliplatine constitue une alternative de deuxième ligne après l'emploi d'alkylants en première ligne, tout comme les options locorégionales. Les rares TNE bien différenciées à index de prolifération très élevé, supérieur à 20 % pour le Ki67, sont traitées comme les tumeurs bien différenciées. La *figure 5 (p. 70)* montre un exemple de séquençage des standards thérapeutiques utilisé à l'institut Gustave-Roussy.

## Conclusion

La multidisciplinarité des équipes prenant en charge ces patients au sein des réseaux RENATEN et TENpath constitue un préalable indispensable au traitement de ces tumeurs. Dans tous les cas, la qualité de la caractérisation initiale permet l'optimisation de la prise en charge thérapeutique. La recherche d'une réponse complète antitumorale et/ou antitumorale, la poursuite des essais randomisés et la mise en place d'études de phase III sur les stratégies locorégionales incluant la chirurgie palliative, puis la définition de la meilleure séquence thérapeutique constituent les enjeux des 10 prochaines années. La découverte de nouvelles options thérapeutiques est indispensable. ■

É. Baudin déclare avoir des liens d'intérêts avec Ipsen, Novartis, Pfizer, AAA, Roche.  
Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

1. Cadiot G, Baudin E, Couvelard A et al. Tumeurs neuroendocrines. Thésaurus National de Cancérologie Digestive©, sur le site: "Tumeurs neuroendocrines digestives (dernière mise à jour le 10/03/2016)". <http://www.tncd.org>
2. Pavel M, O'Toole D, Costa F et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):172-85.
3. Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al.; Barcelona Consensus Conference participants. 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(2):157-76.
4. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P et al. ENETS consensus conference participants. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26(8):1604-20.
5. Vinik AI, Wolin EM, Liyanage N, Gomez-Panzani E, Fisher GA; ELECT Study Group. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr Pract* 2016 May 23. [Epub ahead of print]
6. Rubin J, Ajani J, Schirmer W et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17(2):600-6.
7. Faiss S, Pape UF, Bohmig M et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alpha, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2689-96.
8. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5075-86.
9. Kulke MH, 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(5):705-14.
10. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS et al. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010;28:1652-9.



Retrouvez l'intégralité  
des références bibliographiques  
sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

Références bibliographiques (suite de la p. 72)

11. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E et al.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103(2):186-94.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4656-63.
13. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB et al.; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371(3):224-33.
14. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al.; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378(9808):2005-12.
15. Yao J, Fazio N, Singh S et al. Everolimus in advanced non-functional neuroendocrine tumours (NET) of lung or gastrointestinal (GI) origin: efficacy and safety results from the placebo-controlled, double-blind, multicentre, phase 3 RADIANT-4 study. *ESMO 2015, abstract LBA 5.*
16. Strosberg J, Wolin E, Chasen E et al. 177-Lu-Dotatate significantly improves progression-free survival in patients with midgut neuroendocrine tumours: Results of the phase III NETTER-1 trial. *ESMO 2015, abstract LBA6.*
17. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG et al. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984;2:1255-9.
18. Sun W, Lipsitz S, Catalano P et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4897-904.
19. Bajetta E, Catena L, Procopio G et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(5):637-42.
20. Mityr E, Walter T, Baudin E et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETS) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(18):3107-15.
21. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P et al.; Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD); Digestive Tumors Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(4):1351-61.
22. Yao J, Guthrie K, Moran C et al. SWOG S0518: Phase III prospective randomized comparison of depot octreotide plus interferon alpha-2b versus depot octreotide plus bevacizumab (NSC #704865) in advanced, poor prognosis carcinoid patients (NCT00569127). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.): abstract 4004.
23. Yao JC, Shah MH, Ito T et al.; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;10;364(6):514-23.
24. Raymond E, Dahan L, Raoul JL et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
25. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S et al. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.
26. Strosberg JR, Fine RL, Choi J. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268-75.
27. Dussol AS, Joly MO, Vercherat C et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer* 2015;121(19):3428-34.
28. Ducreux M, Dahan L, Smith D et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50(18):3098-106.
29. Kulke M, Niedzwiecki D, Foster NR et al. Randomized phase II study of everolimus (E) versus everolimus plus bevacizumab (E+B) in patients (Pts) with locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET), CALGB 80701 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.): abstract 4005.