

ACTUALITÉS DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS ENDOCRINES DIGESTIVES. EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE.

R.Sai, K.Bouزيد

S.O.M E.H.S Centre P & M Curie, Alger

INTRODUCTION

- **Tumeurs Rares : 2 /100000 et de Diagnostic difficile**
- **Prise en Charge Thérapeutique Complexe**

Hétérogénéité des Vitesses de Progression

Hétérogénéité des Profils Evolutifs

Incurabilité au Stade Métastatique

Faible Chimio et Radiosensibilité

Importance des Protocoles et Essais Innovants

Thérapies Ciblées

Radiothérapie Métabolique

Définition des Tumeurs endocrines

Signes cliniques
d'hyperproduction hormonale

Tumeurs endocrines digestives

• Développées à partir des
cellules du système
endocrinien diffus caractérisées
par leurs
capacités sécrétoires
• 1 % des T. digestives

Symptômes
aspécifiques

Recherche
Systématique
(NEM)¹

Complication
(perforation, occlusion)

Découverte
fortuite
(imagerie)

De nombreuses options thérapeutiques

- Traitements symptomatiques
- Chirurgie
- Chimiothérapie
- Chimioembolisation
- Interféron
- Radiothérapie métabolique
- Analogues de la somatostatine (LP +++)
- Thérapies Ciblées

Traitement symptomatique des TEP

- Analogues de la somatostatine
- „«Contrôle l'hypersécrétion hormonale et stabilisation T
- 1. Octréotide :100 µg 3-4 fois/j, f intensité des symptômes en S/C
- 2. Octréotide retard: 10- 30mg/mois en IM
- 3. Lanréotide Autogel: 60- 120mg/ mois en IM
- - interdoses d'octréotide en S/C

Stratégie thérapeutique des TNE digestives

1- Patient opérable, tumeur non métastatique :

- Chirurgie adaptée à l'organe siège de la tumeur
- Précédée d'un TRT anti sécrétoire si indiqué.
- Pas d'indication à la chimiothérapie adjuvante

2-Tumeur métastatique bien différenciée :

- Résection de la tumeur primitive et des métastases (si possible)
- TRT anti sécrétoire si indiqué
- Chimiothérapie ou Immunothérapie seulement si tumeur évolutive
- Chimioembolisation

3-Tumeurs métastatiques peu différenciées

- Chimiothérapie palliative immédiate

Chirurgie

- **Toujours l'envisager**
- **Exérèse de la tumeur primitive et du complexe mésentérique (même en présence de métastases hépatiques)**
- **Résection hépatique en 1 ou 2 temps parfois possible; rares indications de transplantation**

CHIMIOThERAPIE

- **TNE bien différenciées du pancréas:**
Doxorubicine + Streptozotocine
Relais possible par Interferon α en S/C
- **TNE bien différenciées non pancréatiques:**
5 FU + Streptozotocine
Relais possible par interféron α en S/C
- **TNE peu différenciées :**
VP16 + Cisplatine

Essais thérapeutiques en cours :CT
Antiangiogéniques: sunitinib 1ere ligne TEP (2010)

Thérapies ciblées

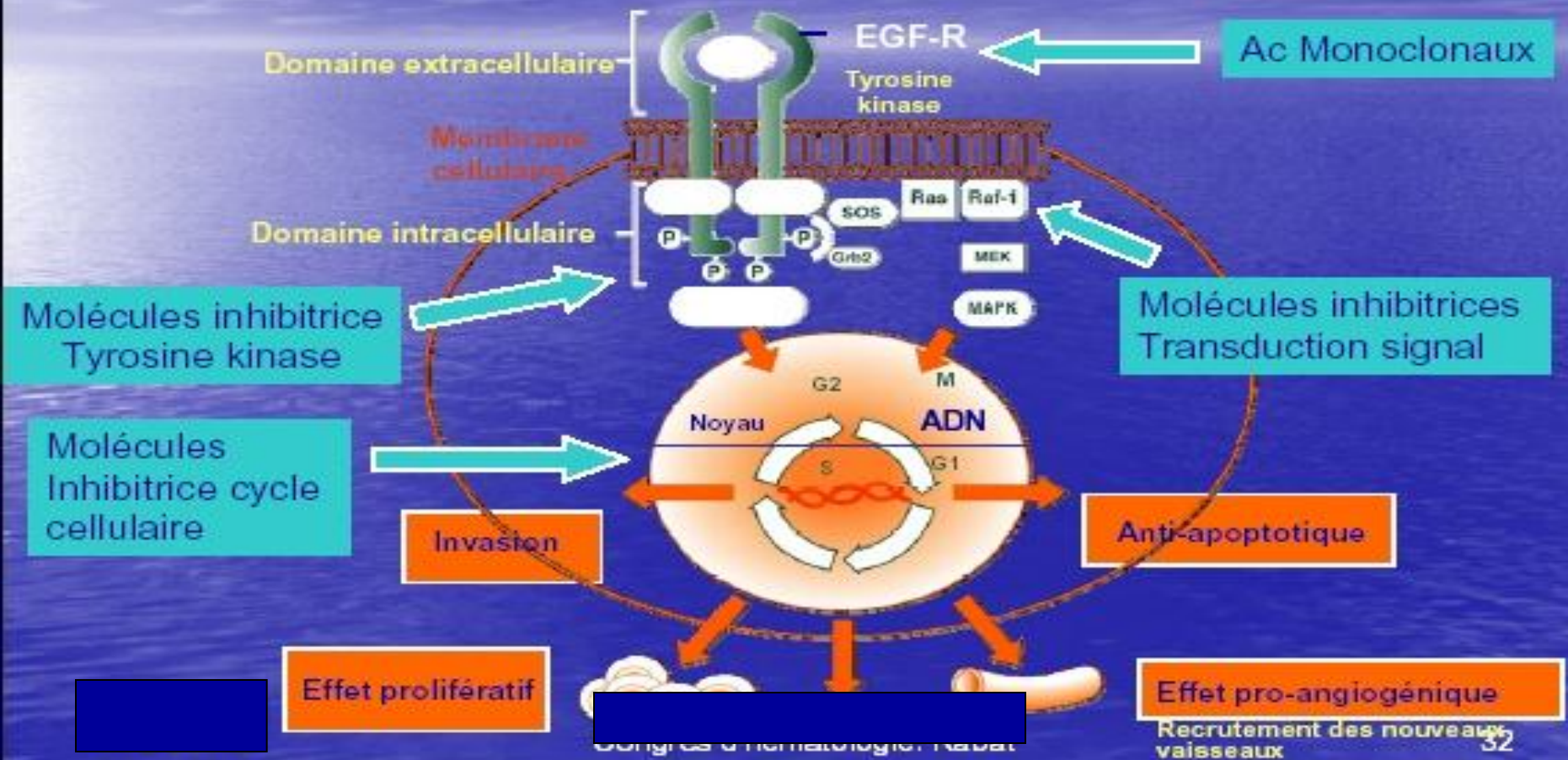
- Antiangiogéniques (bevacizumab, sunitinib)
- Inhibiteurs de mTOR (everolimus)

Radiothérapie métabolique

- ^{90}Y , ^{177}Lu -octréotate : 30% de réponses objectives, 80% de taux de contrôle tumoral
- Surveillance rénale et hématologique +++ (surtout si chimiothérapies antérieures ou atteinte osseuse)

Thérapies ciblées

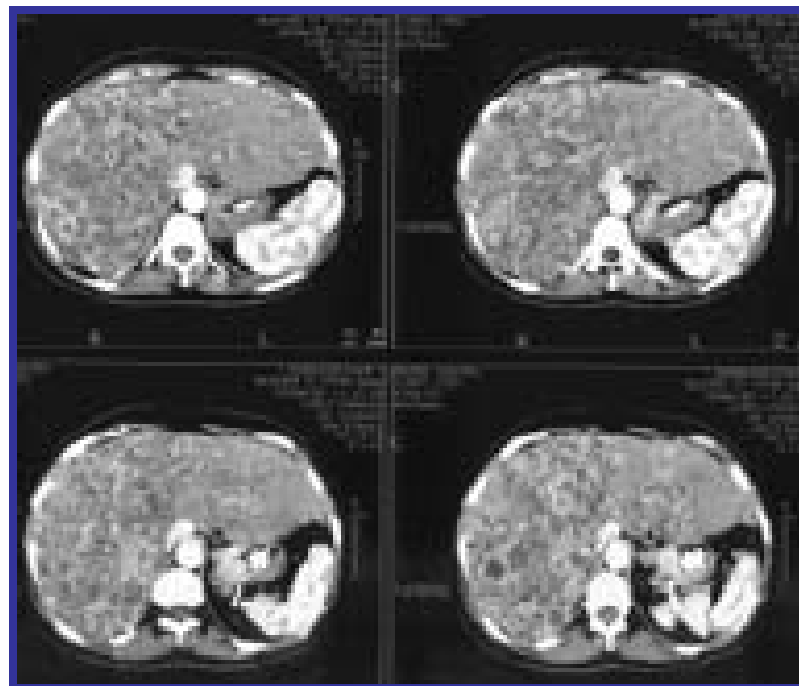
Stratégie de lutte



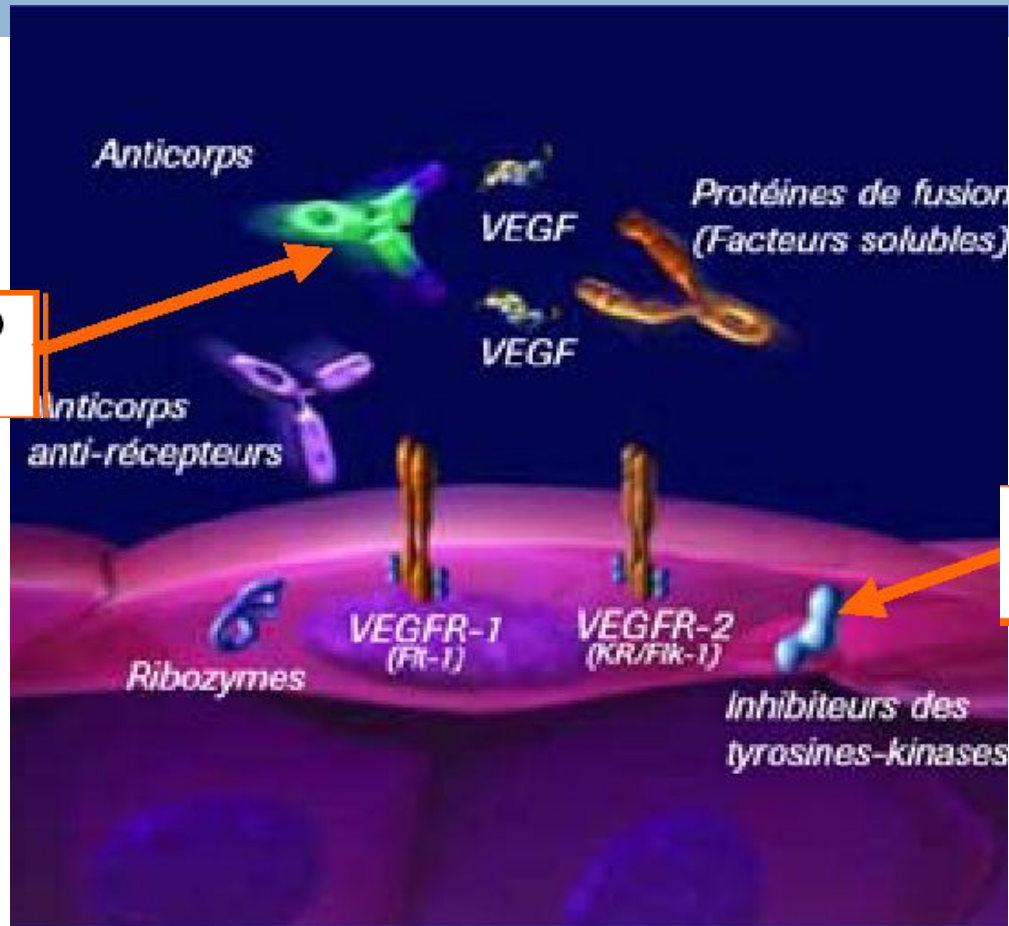
Traitements antiangiogéniques : rationnel

- Tumeurs hypervascularisées
- Expression élevée de VEGF et VEGFr
- Diminution du risque métastatique par l'utilisation d'un AC anti-VEGF (modèle préclinique)

(Konno H et al. Jpn J Cancer Res 1998;89:933-9)



Traitements antiangiogéniques



bevacizumab
Avastin®

sunitinib
Sutent®

inhibiteur de la néoangiogénèse tumorale par neutralisation de l'effet du facteur de l'endothélium vasculaire (**VEGF**).

Inhibiteur oral de tyrosine kinase agissant sur récepteurs TK transmembranaires :KIT,VEGF,PDGF

Essai randomisé de phase III du sunitinib versus placebo en traitement des tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées en progression

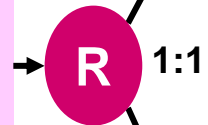
Essai A6181111

Critères d'inclusion

- Carcinome endocrine pancréatique bien différencié (OMS)
- Progressif dans les 12 mois (critères RECIST)
- Inaccessible à un traitement curatif

Stratifié par région

- Europe, Asie, Amérique



Sunitinib 37,5 mg/j p.o. en continu*
(n = 75)

Objectif principal : survie sans progression
Objectifs secondaires : survie globale, taux de réponse, tolérance

Placebo*
(n = 79)

Arrêt des inclusions après analyse intermédiaire

n = 340  **n = 154**

*** Plus meilleurs soins de support**
Analogues de la somatostatine autorisés

Taux de reponse (RECIST)

	Sunitinib	Placebo
Taux de réponse	9,3 % p = 0,0066	0 %
Réponse complète	2,3 %	0 %
Réponse partielle	7,0 %	0 %
Stabilisation	62,8 %	60 %
Progression	14,0 %	27,1 %

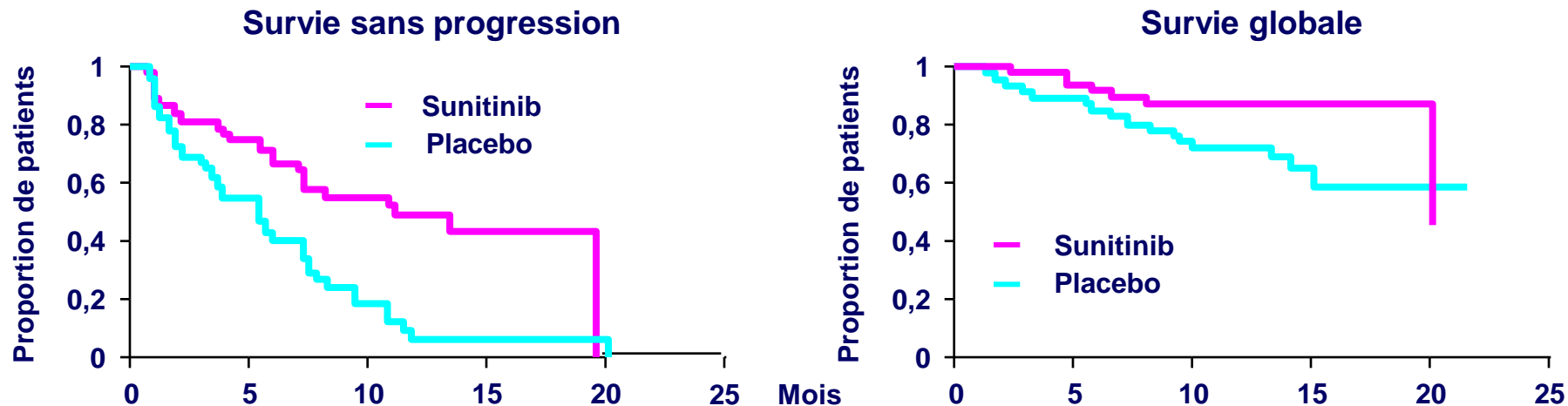
ASCO 2010 - D'après Niccoli P et al., abstract 4000 actualisé

Données d'analyse de sous-groupe

- Le bénéfice est observé dans tous les sous-groupes de patients et notamment :
 - âge < ou > 65 ans
 - traitement ou non par analogue
 - antécédent de traitement par chimiothérapie systémique
 - nombre de sites métastatiques

ASCO 2010 - D'après Raymond EA et al., abstract 4031 actualisé

Résultats actualisés de l'étude sunitinib versus placebo pour le traitement des tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées en progression



Nombre de patients à risque

86	39	19	4	0	0	Sunitinib	86	60	38	16	3	0
85	28	7	2	1	0	Placebo	85	61	33	12	3	0

- **Survie sans progression**
 - sunitinib : 11,4 mois (IC_{95} : 7,4-19,8)
 - placebo : 5,5 mois (IC_{95} : 3,6-7,4)
 - HR = 0,418 (IC_{95} : 0,26-0,66)
 - p = 0,0001

- **Survie globale**
 - médiane non atteinte
 - HR = 0,409 (IC_{95} : 0,18-0,89)
 - p = 0,02

Résultats

- Le traitement par sunitinib des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques améliore :
 - la survie sans progression : 11,4 versus 5,5 mois
 - la survie globale
 - le taux global de réponse : 9,3 % versus 0 %
- Le bénéfice sur la survie sans progression est observé dans tous les sous-groupes de patients
- Le profil de tolérance du sunitinib est acceptable

Antiangiogéniques : bevacizumab

• **Bevacizumab + Temozolomide**

(Kulke et al. ASCO 2006 #4044)

– **Temozolomide**

- Alkylant, équivalent oral de DTIC, moins toxique
- AMM : gliome malin, mélanome

– **Phase II** (données préliminaires)

- n = 34 (TED : 16, TEP : 18)
- Réponse tumorale (RECIST)

	Réponse	Stabilité
TE pancréatique	24 %	70 %
TE tube digestif	0	92 %
Total	14 %	79 %

93 %

Antiangiogéniques : bevacizumab

□ Bevacizumab vs PEG-Interferon

(Yao et al. JCO 2008)

- – Phase II randomisée
- – n = 44 (BEV : 22, IFN : 22), 23 en progression



– Réponse tumorale

- BEV : RP : 4, SD : 17, PD : 1
- + IFN après PD : 0 RP, 0 SD

- IFN : RP : 0, SD : 16, PD : 6
- + BEV après PD : 1 RP, 5 SD

Inhibiteurs de mTOR : Everolimus

- mTOR: protéine intervenant dans des processus métaboliques à l'origine de la synthèse protéique du passage en G1 et indispensable pour la survie cellulaire.
- La stimulation par un facteur de croissance de la famille des IGF qui provoque une stimulation des tyrosines kinases aboutissant finalement à la stimulation de mTOR.
- c'est donc une nouvelle cible thérapeutique très intéressante.

Everolimus: RADIANT 1 Phase II

- Phase II non randomisée
 - TE pancréatique différenciée (G2)
 - En progression après chimiothérapie
 - 2 groupes de patients :
 - 1 -RAD 001 10mg/j (n=155)
 - 2- RAD001 10mg/j + octréotide LP \leq 30 mg/j/28j (n=45)
- (pts sous octreotide LP depuis 3mois lors de l'inclusion dans l'essai)
TRT jusqu'à progression

Objectif principal : Taux de réponse (groupe 1)

Objectifs II aires : Tx de réponse (groupe 2)

Durée de réponse

Survie globale

Tolérance

Réponse Tumorale

%	RAD001	RAD001 + Ocréotide
Réponse partielle	7,8	4,4
Stabilisation	68,7	77,8
Progression	13,9	2,2
Contrôle tumoral (RP + SD)	76,5	82,2
Durée de réponse (mois)	10,6	N A

Everolimus Phase III

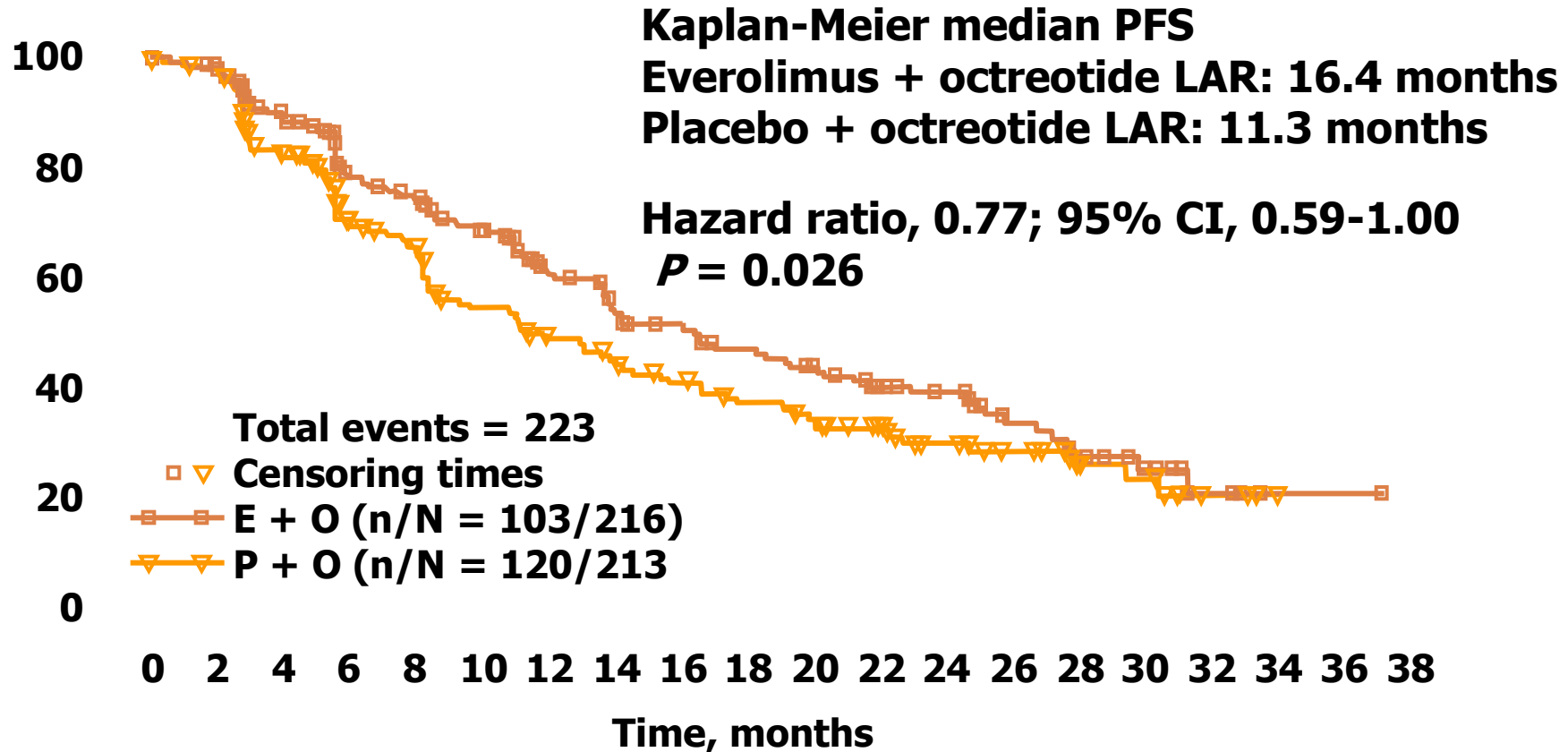
RADIANT 2

Sandostatine LP 30 mg/28 j + RAD 001 (10mg) versus Sando LP 30 mg/28 j + placebo chez des patients porteurs de Tumeurs Carcinoïdes documentées progressives.

RADIANT 3

RAD 001 (10mg) vs placebo chez des patients porteurs de tumeurs endocrines pancréatiques documentées progressives.

Radiant 2: PFS by Central Review*



No. of patients still at risk

E + O	216	202	167	129	120	102	81	69	63	56	50	42	33	22	17	11	4	1	1	0
P + O	213	202	155	117	106	84	72	65	57	50	42	35	24	18	11	9	3	1	0	0

*Independent adjudicated central review committee. The prespecified boundary for significance was $P \leq 0.0246$.

E + O = everolimus + octreotide LAR.

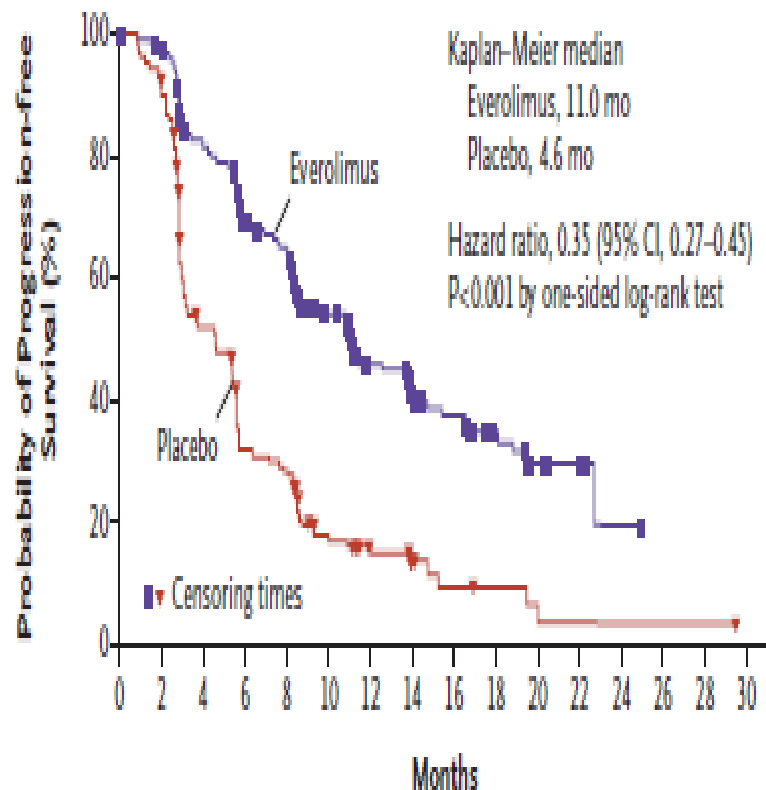
P + O = placebo + octreotide LAR.

Radiant 2

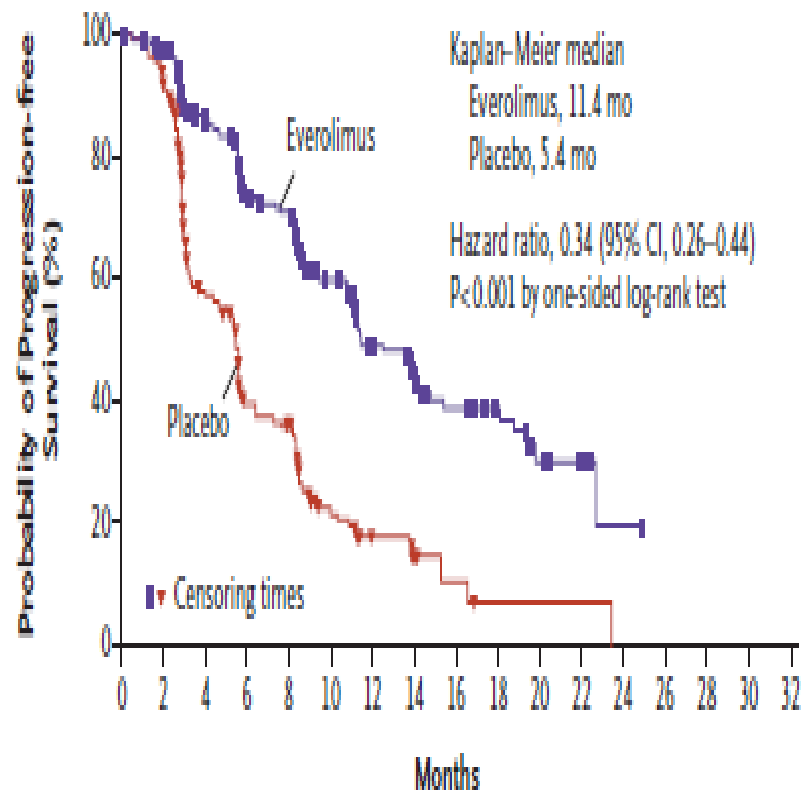
- **Elévation des taux sériques CgA et 5-HIAA urinaires impact pronostic sur la PFS .**
- **Évérolimus + octréotide LAR réduction des 2 biomarqueurs CgA et 5-HIAA comparée au placebo + octreotide LAR .**
- **Tolérance de évérolimus + octréotide LAR bonne .**
- **Toxicité: grade 1 et 2 gérable .**

Résultat radiant 3

A Progression-free Survival, Local Assessment



B Progression-free Survival, Adjudicated Central Review



PFS: EV vs placebo 11.0 vs 4.6 mois; HR, 0.35; 95% CI, 0.27-0.45; $P < 0.001$

Everolimus

- Tolérance globalement bonne : peu effets secondaires sévères
- Contrôle tumoral durable
- Synergie RAD001 et Octréotide

- Amélioration de la durée et de la fréquence du contrôle tumoral
- impression d'amélioration de la survie globale
- Renforce les résultats de l'étude PROMID

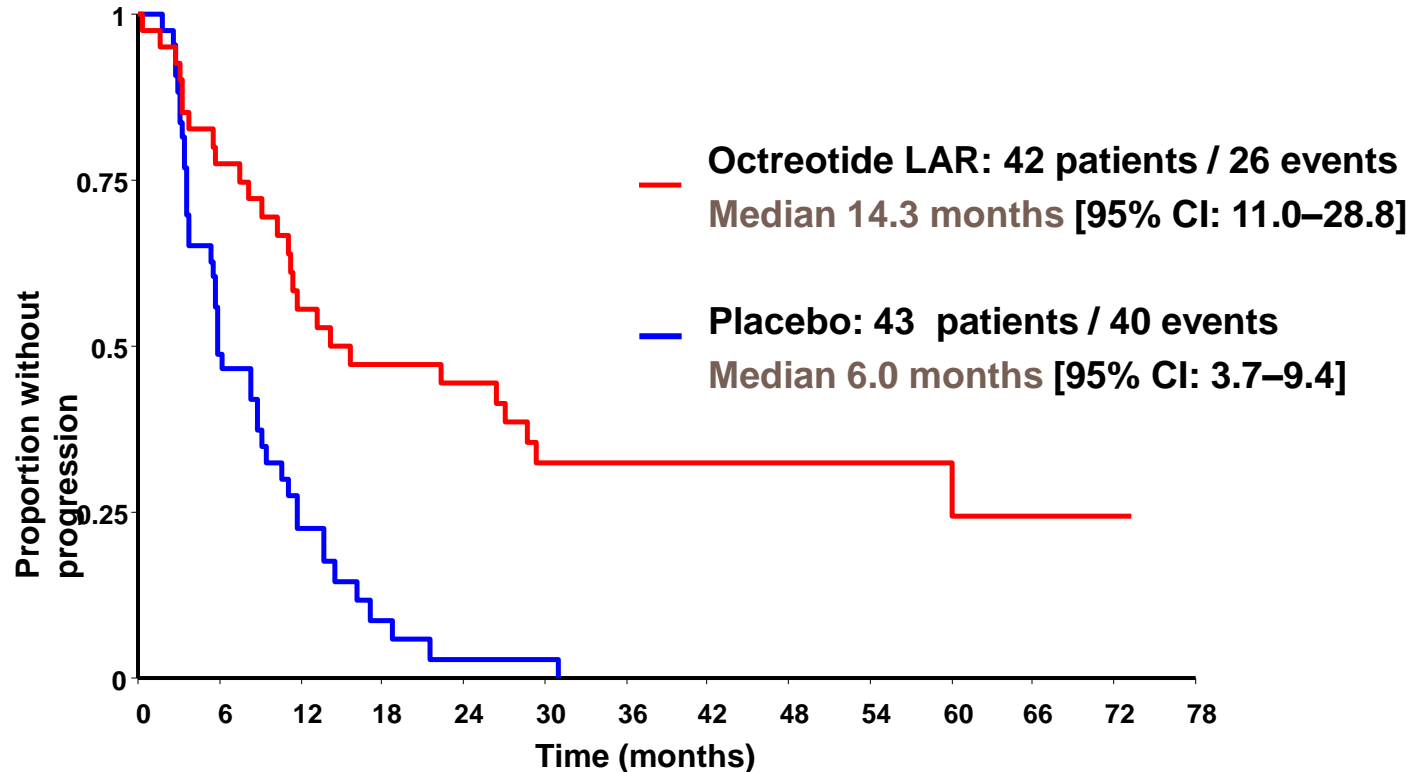
Analogues de la Somatostatine

Effet anti tumoral des analogues : étude PROMID

- Etude de phase III allemande
- TE de l'intestin moyen fonctionnelle ou non inopérable
- Découverte récente, non pré-traitée
- **Traitement :**
 - Octréotide LAR 30 mg / 28 j (n = 42) vs placebo (n = 43)
- **Objectif principal :** temps jusqu'à progression
- **Objectifs secondaires :** survie globale et taux de réponse
- **Histologie :** TE bien différenciée, Mib $\leq 2\%$ (95 %)
- Envahissement hépatique peu important : 0 à 10 % (60 %)

Analogues de la Somatostatine

Octreotide LAR vs placebo $P=0.000072$
HR= 0.34 [95% CI: 0.20–0.59]



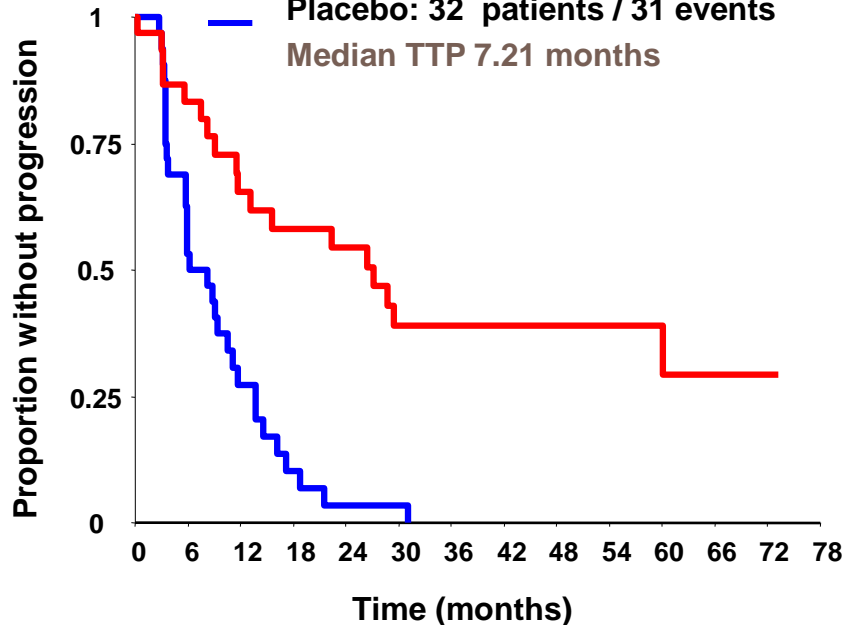
Analogues de la Somatostatine

Octréotide LAR plus efficace si envahissement hépatique $\leq 10\%$

Patients with tumor load $\leq 10\%$

— Octreotide LAR: 32 patients / 18 events
Median TTP 27.14 months

— Placebo: 32 patients / 31 events
Median TTP 7.21 months

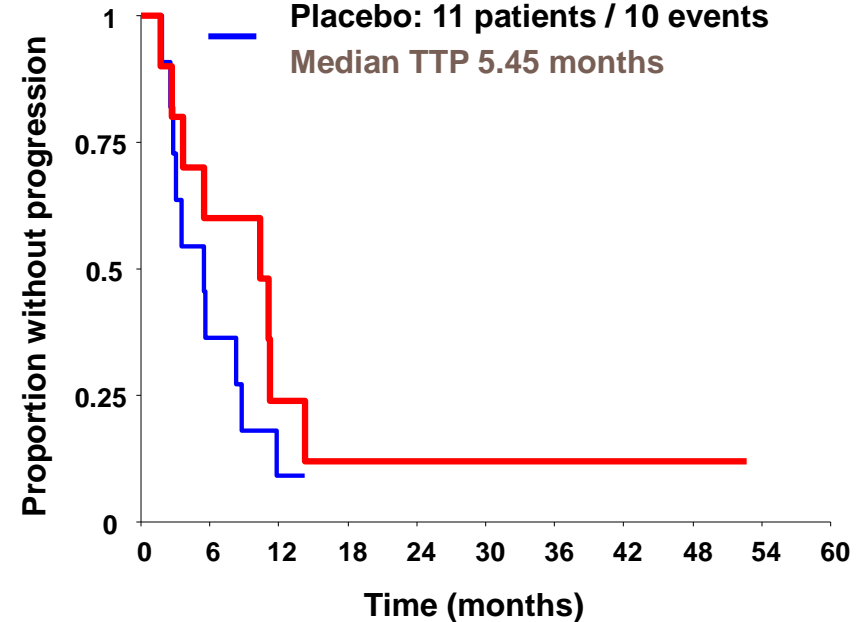


Stratified log-rank test
 $P < 0.0001$; HR=0.26 [95% CI: 0.14–0.50]

Patients with tumor load $> 10\%$

— Octreotide LAR: 10 patients / 8 events
Median TTP 10.35 months

— Placebo: 11 patients / 10 events
Median TTP 5.45 months



Stratified log-rank test
 $P = 0.345$; HR=0.64 [95% CI: 0.25–1.63]

VP16-CDDP



TNE peu différenciées

- **Tumeurs rares et agressives**
- **Extension métastatique d'emblée fréquente**
- **Survie médiane sans traitement : 6 mois**
- **Reconnaître et traiter précocement**
- **Bien caractériser et traiter spécifiquement les symptômes liés aux sécrétions**

VP16-CDDP

	Moertel, 1991	IGR, 1999	Upssala, 2001
n	18 1 ^{ère} ligne TEPD	41 1 ^{ère} ligne TEPD	36 30 ≥ 2 ^e ligne TEPD ou rapidement évolutives
Taux de RO	67 %	41 %	53%
Durée RO	8	9	8-9
SSP	11	9	-
Survie médiane*	19	15	19

* depuis début du traitement

Patients traites par VP16- Cisplatyl

Patients	Localisation	Symptômes	Nbre Cures	Effets Indésirables	Evolution
P1/H/23	T. Carcinoïde Grêle et Foie		C8(01/09)	Vmts et Diarrhées G II	Meta hépatiques+
P2/F/ 60	T. Carcinoïde Grêle+ mésentère	Occlusion intestinale	C5	Vmts et Diarrhées G II	Carcinose/ M. hépatiques. 2ème ligne CT
P3/H/45	Pancréas+ M. foie	Epigastralgies+ diarrhées	C6	Vmts et Diarrhées G II	Meta. hépatiques+
P4/F/40	T.Carcinoïde + Foie	Dls Flanc Droit	C4	Asthénie G II Vmts G III	Meta.hepatiques
P5/H/67	Meta. Foie TNE	Epigastralgies/hepatalgies	C4 (CBDP)	Asthénie G II	Meta foie et os

EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE

Patients traités par SUNITINIB

TNE Pancréatiques

Patients Age	Localisation TNE	Symptômes	Durée TT	Effets secondaires	Evolution
P1/ F/ 30	Pancréas + pédicule Hépatique	Epigastralgies	12 mois	Dysgeusie GII StomatiteGIII SMP GI	Stabilisation puis AEG+ictère
P2/H/25	Pancréas +Méta Hépatiques	Douleurs de l'HD	11 mois	DiarrhéesGII StomatiteGII Anémie GII	Stabilisation
P3/ H/45	Pancréas + méta Hépatiques	Douleurs abdo + diarrhées	11 mois	Fatigue GII HTA GII épigastralgies GII	Stabilisation

Patients traités par Somatostatine

- 5 Patients (3H/ 2F).
- 100 à 200 ug 3xj en SC.
- Amélioration des signes sécrétoires.
- 1 Patiente: arrêt suite à un choc anaphylactique.
- 1 Patient: Somatuline LP 120mg 1xmois IM et chimioembolisation.

Conclusion

- TE groupe hétérogène de tumeurs.
- Rares mais prévalence en augmentation.
Diagnostiquées souvent à un stade métastatique.
- Les modalités thérapeutiques différentes et souvent décevantes.
- l'espoir est né avec les résultats prometteurs des thérapies ciblées et les nouveaux cytotoxiques.
- La recherche de **cytotoxiques** continue, des substances prometteuses sont en cours d'investigation;
- Grace aux progrès de la biologie moléculaire, d'autres cibles et d'autres hypothèses sont apparues.