

Quand faire une Chimiothérapie ou une thérapie ciblée pour les Tumeurs Neuro-Endocrines Pancréatiques. Pour qui et comment ?



Dr Denis SMITH

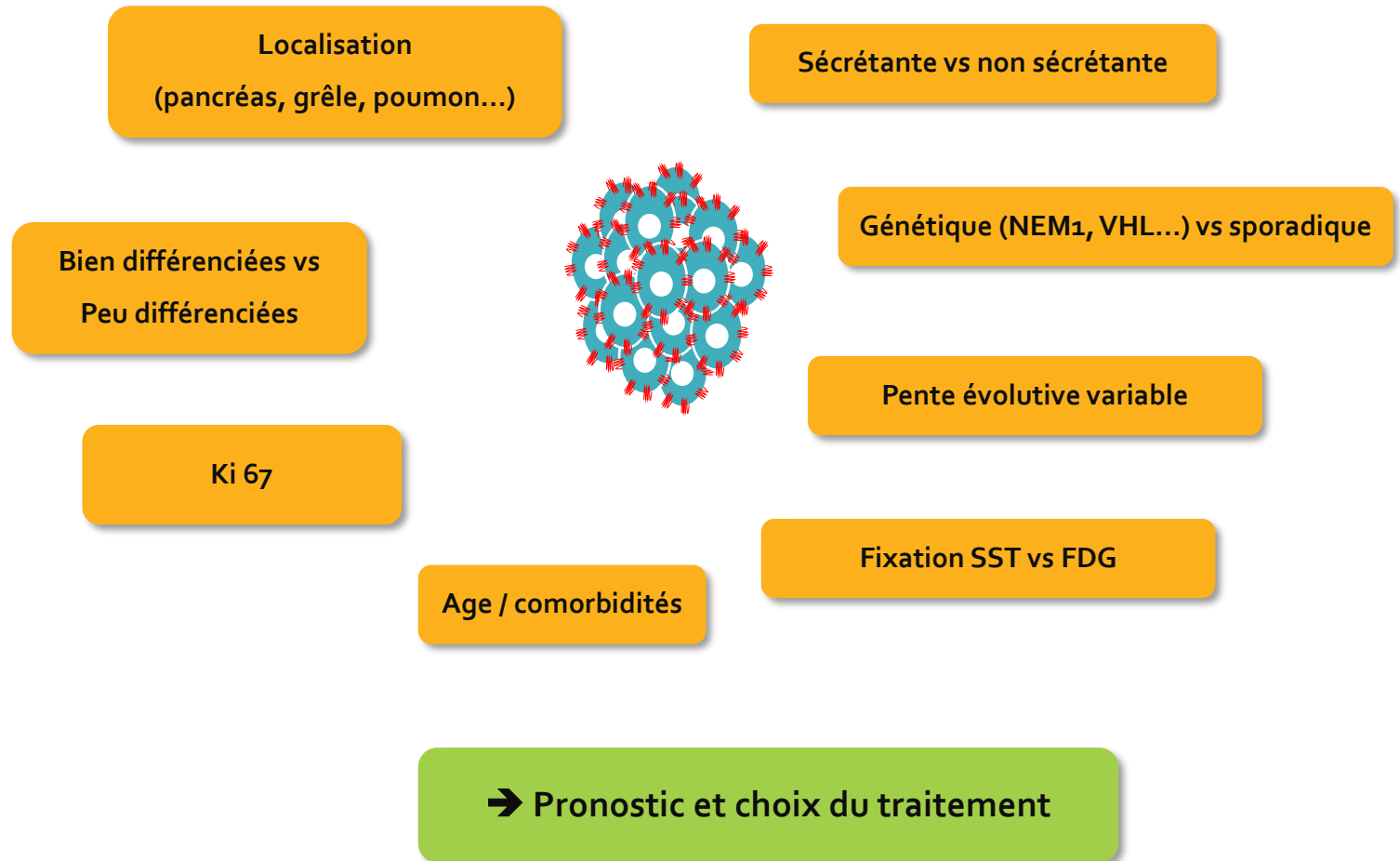
- Oncologie digestive •
- Hôpital Haut-Lévêque- CHU Bordeaux •



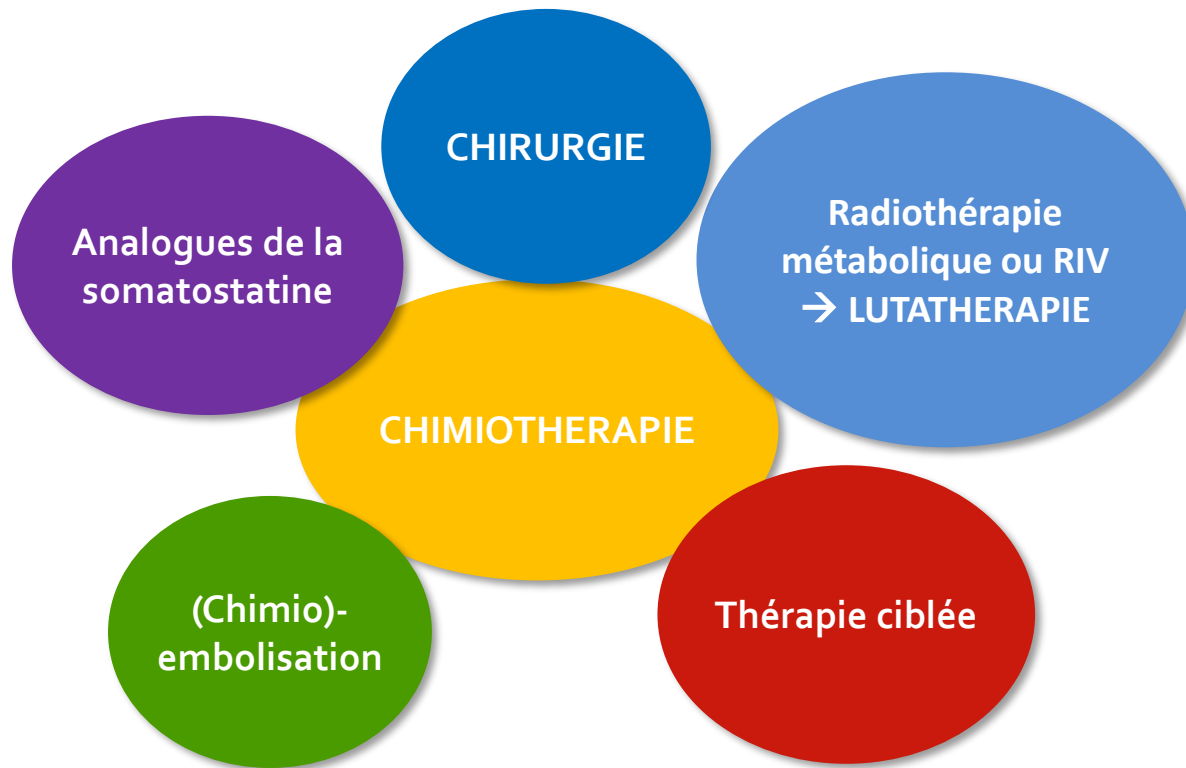
Conflits d'intérêt

- AAA
- IPSEN
- SANOFI
- SERVIER
- Pierre FABRE
- BMS

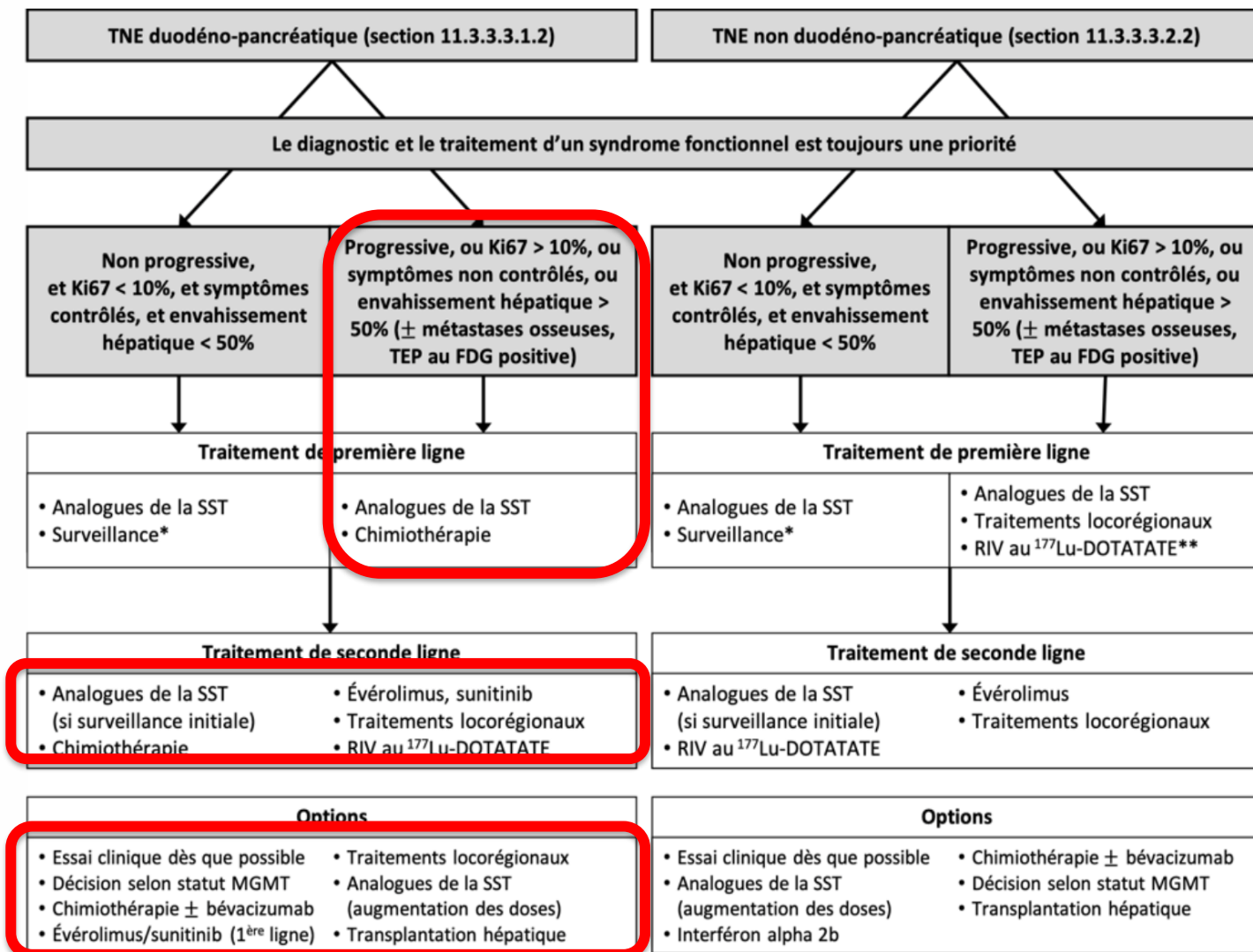
Spécificités des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques (pNET)



Traitement des TNE



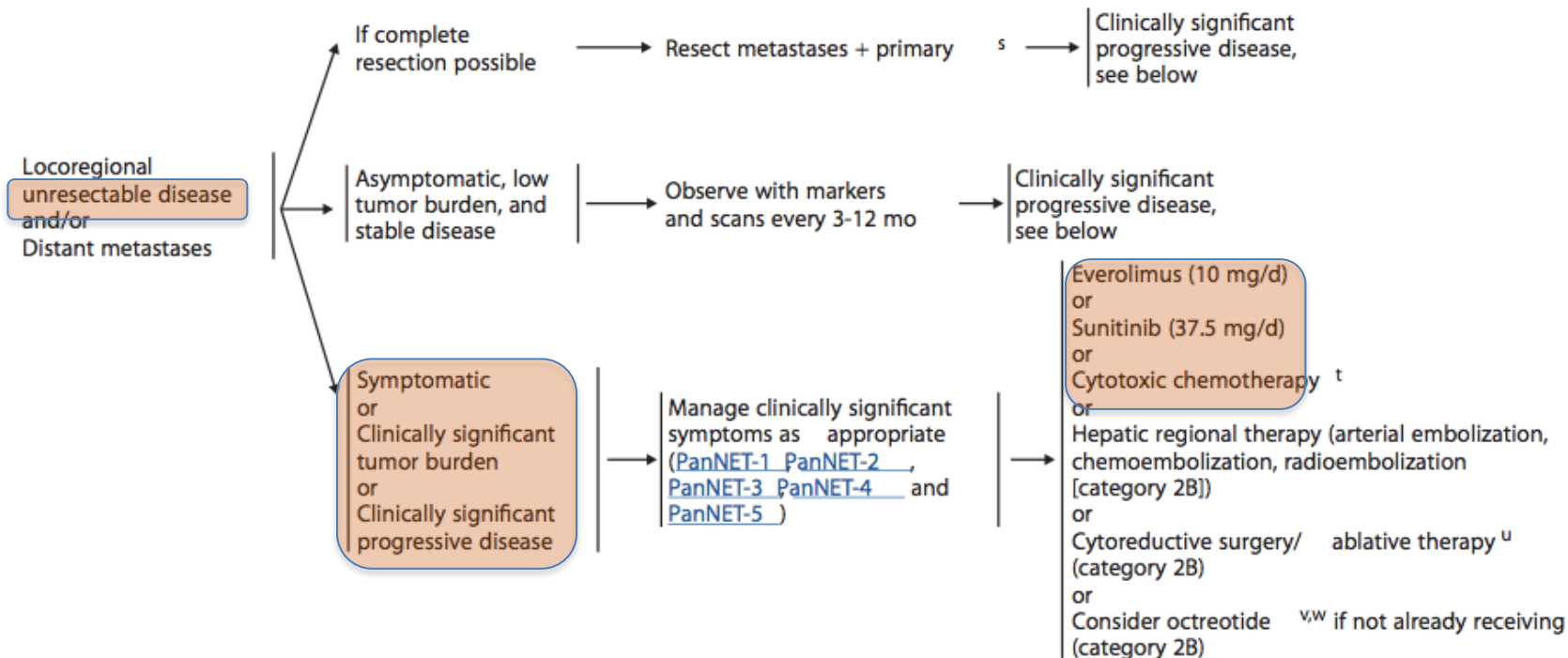
11.7.5. ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES TNE DIGESTIVES MÉTASTATIQUES NON RÉSECABLES



* en cas de maladie minime ou non-mesurable et si le risque évolutif est évalué comme faible

** en cas de volume tumoral très important (en particulier si extra-hépatique) et/ou de symptômes non contrôlés, en association avec les analogues de la SST

MANAGEMENT OF LOCOREGIONAL UNRESECTABLE DISEASE AND/OR DISTANT METASTASES



^fSee [Surgical Principles for Management of Neuroendocrine Tumors \(NE-C\)](#).

⁵Staged or synchronous resection when possible. When performing staged pancreatoduodenectomy and liver resection, consider hepatectomy prior to pancreatic resection in order to reduce risk of perihepatic sepsis. De Jong MC, Farnell MB, Scwabas G, et al. Liver-directed therapy for hepatic metastases in patients undergoing pancreatoduodenectomy: A dual-center analysis. *Ann Surg* 2010;252:142-148.

^tThe following agents have been used: capecitabine, dacarbazine, doxorubicin, 5-FU, streptozocin, and temozolomide.

^uIncludes ablative techniques such as radiofrequency, microwave, and cryotherapy. There are no randomized clinical trials and prospective data for these interventions are limited, but data on their use are emerging.

^vOctreotide should be used with caution in patients with insulinoma as it may transiently worsen hypoglycemia (see discussion).

^wOctreotide 150-250 mcg SC TID or octreotide LAR 20-30 mg IM every 4 weeks. Dose and frequency may be further increased for symptom control as needed. Therapeutic levels of octreotide would not be expected to be reached for 10-14 d after LAR injection. Short-acting octreotide can be added to octreotide LAR for rapid relief of symptoms or for breakthrough symptoms. Octreotide can be used alone or in combination with other agents.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



Recommandations de l'ENETS

→ Le caractère fonctionnel, le siège de la tumeur primitive, le grade, la fixation en imagerie des récepteurs de la somatostatine, l'étendue des métastases hépatiques et l'existence de métastases extra-hépatiques ont un **IMPACT SUR LA DECISION THERAPEUTIQUE**

Table 1. Therapeutic options and conditions for preferential use as first-line therapy in advaced NEN

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+/-	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+/-	G1/G2 (-10%)	midgut, pancreas	+	low and high (>25%) liver tumor burden
Interferon-alpha 2b	+/-	G1/G2	midgut		if SSTR negative
STZ/5-FU	+/-	G1/G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic
TEM/CAP	+/-	G2	pancreas		progressive in short-term* or high tumor burden or symptomatic; if STZ is contraindicated or not available
Everolimus	+/-	G1/G2	lung pancreas midgut		atypical carcinoid and/or SSTR negative; insulinoma or contraindication for CTX if SSTR negative
Sunitinib	+/-	G1/G2	pancreas		contraindication for CTX
PRRT	+/-	G1/G2	midgut	+ (required)	extended disease; extrahepatic disease, e.g. bone metastases
Cisplatin [§] /etoposide	+/-	G3	any		all poorly differentiated NEC

CTX = Chemotherapy; STZ = streptozotocin; 5-FU = 5 fluorouracil; TEM = temozolomide; CAP = capecitabine; SSTR = somatostatin receptor; * 6 months; § cisplatin can be replaced by carboplatin.



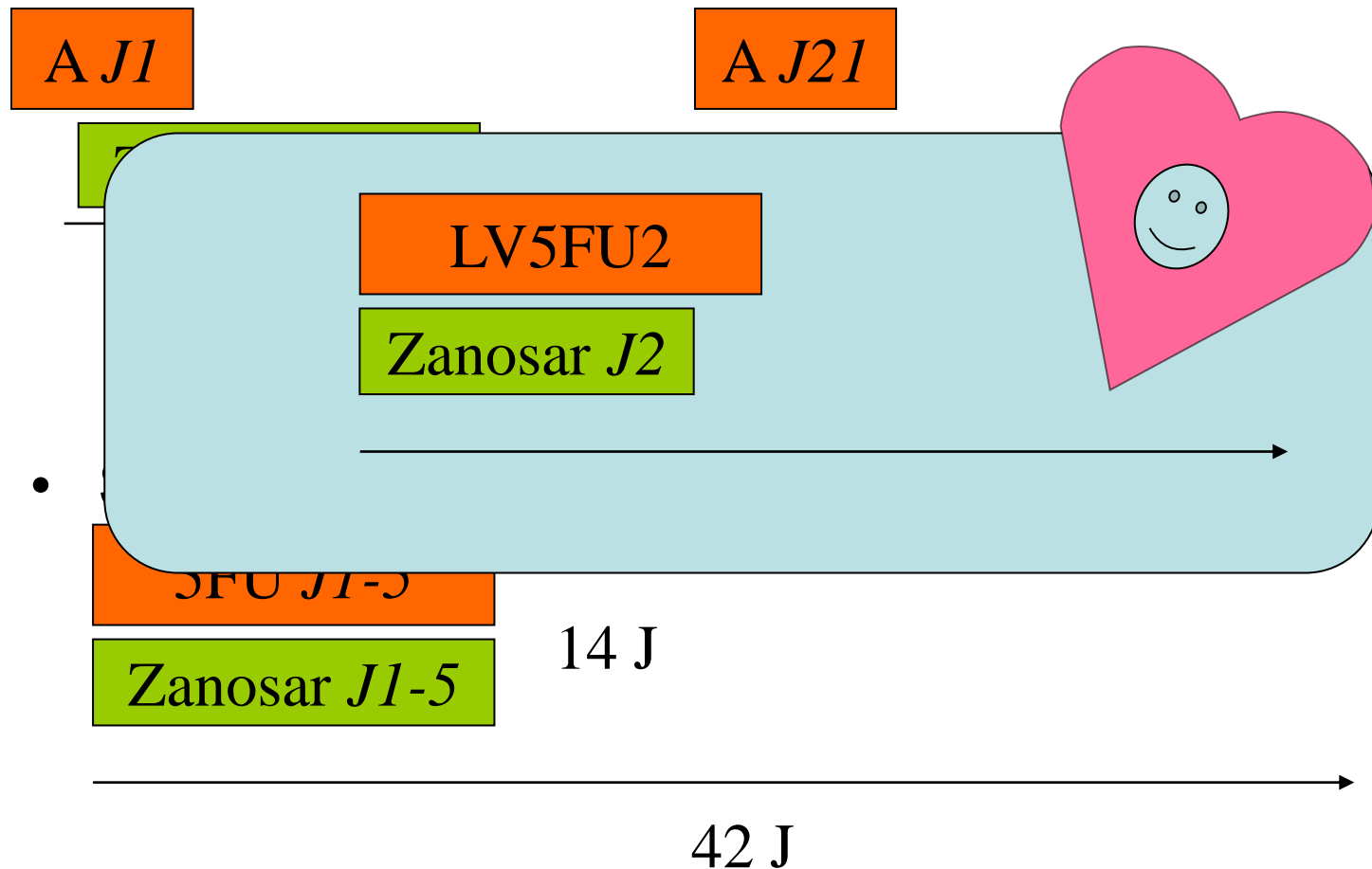


Quelle chimiothérapie ?

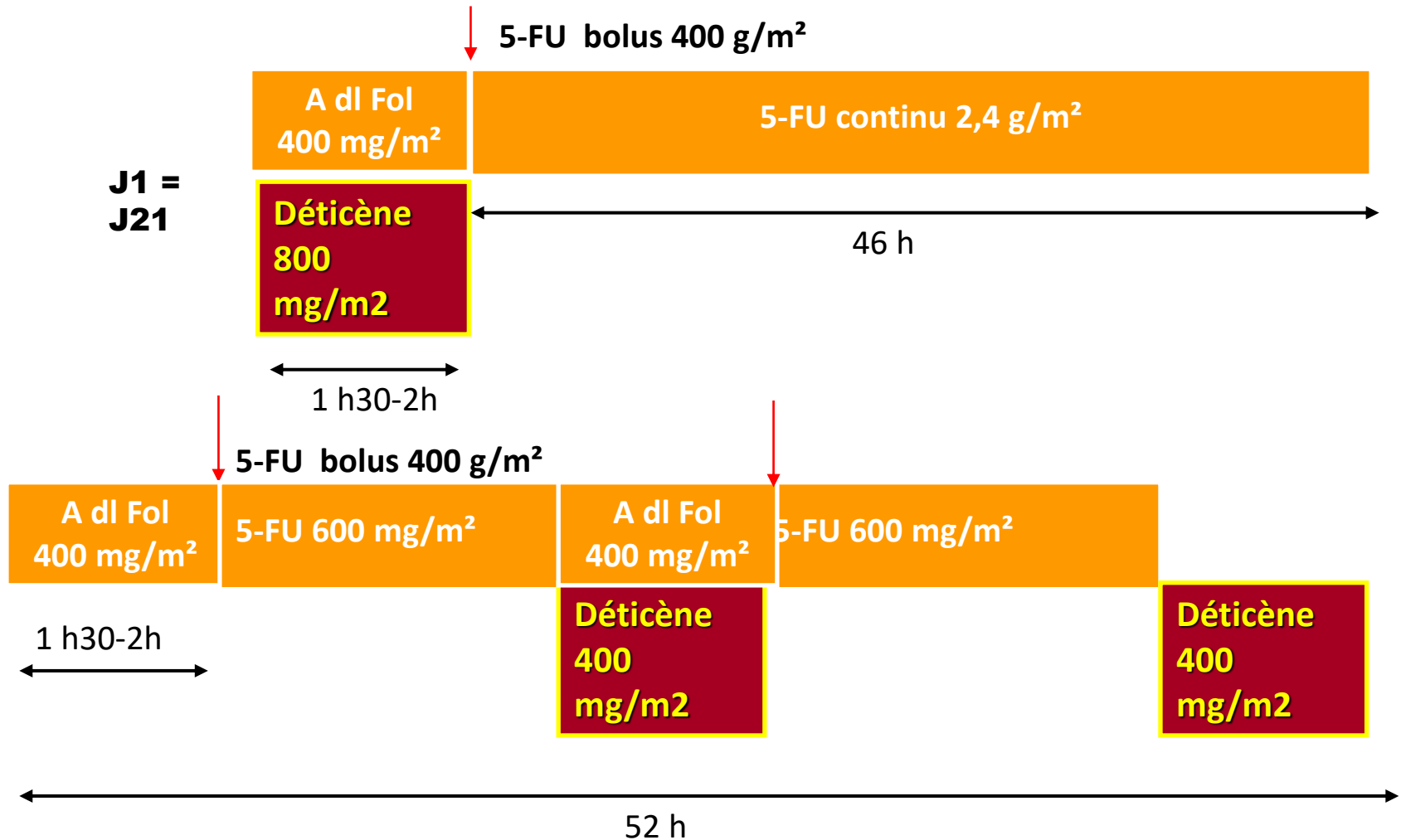
- A base de **Streptozotocine** : 5FU-ZNS, Adri-ZNS
- A base de **dacarbazine** : 5FU-DTC, epirubicine-5FU-DTC, Temozolomide, Temcap
- A base d'**oxaliplatine** : **Gemox, Folfox**
- A base de **5FU** : LV5FU2, Xeloda
- En Association aux thérapies ciblées (**avastin**)

Association avec Streptozotocine

- Schémas avec adriamycine



LV5FU2 Dacarbazine



Temozolomide - Capecitabine

CAPECITABINE

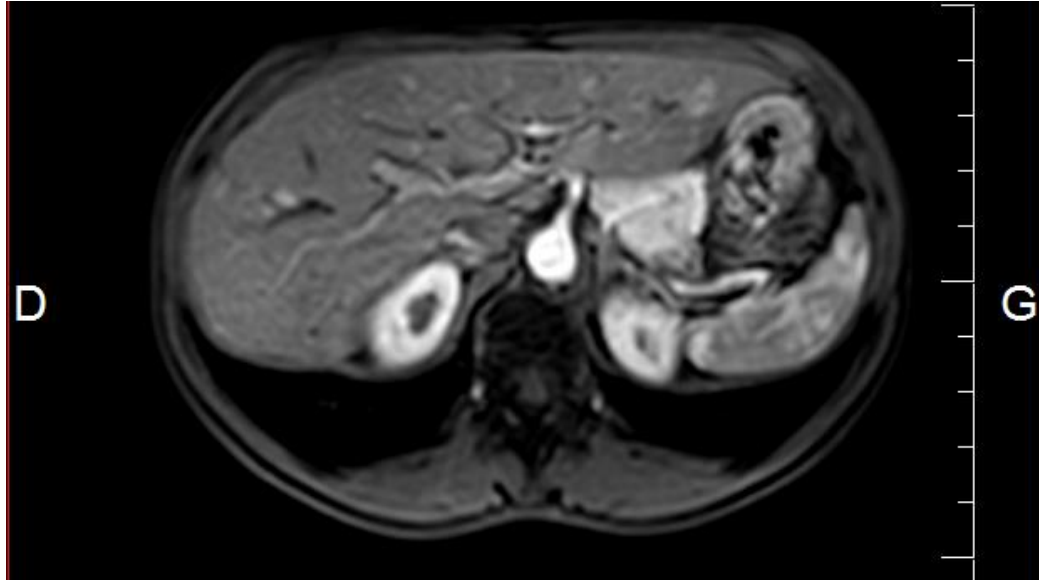
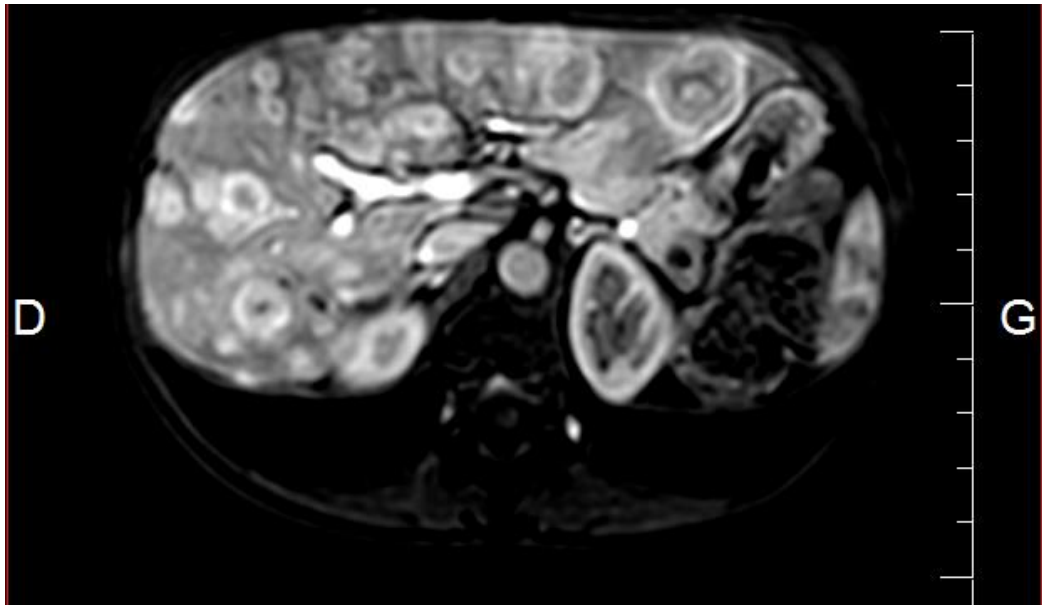
temozolomide

28 J

Cycles de 28 jours:

- Capecitabine 750 mg/m² 2x/j J1-14
- Temozolomide 200 mg/m² 1X/j J10-J14
- Débuter à 150 mg/m² au cycle 1, puis augmentation de dose
- Bilan biologique J9 (=J28 temodal)

jeudi 29 janvier 2015	9	Pause	Pause	METFORMINE		
vendredi 30 janvier 2015	10	Pause	Pause	METFORMINE		
samedi 31 janvier 2015	11	Pause	Pause	METFORMINE		
dimanche 1 février 2015	12	Pause	Pause	METFORMINE		
lundi 2 février 2015	13	Pause	Pause	METFORMINE		
mardi 3 février 2015	14	Pause	Pause	METFORMINE		
mercredi 4 février 2015	1	XELODA	Pause	METFORMINE		
jeudi 5 février 2015	2	XELODA	Pause	METFORMINE		
vendredi 6 février 2015	3	XELODA	Pause	METFORMINE		
samedi 7 février 2015	4	XELODA	Pause	METFORMINE		
dimanche 8 février 2015	5	XELODA	Pause	METFORMINE		
lundi 9 février 2015	6	XELODA	Pause	METFORMINE		
mardi 10 février 2015	7	XELODA	Pause	METFORMINE		
mercredi 11 février 2015	8	XELODA	Pause	METFORMINE		
jeudi 12 février 2015	9	XELODA	Pause	METFORMINE		Analyses
vendredi 13 février 2015	10	XELODA	TEMODAL	METFORMINE	ZOPHREN	
samedi 14 février 2015	11	XELODA	TEMODAL	METFORMINE	ZOPHREN	
dimanche 15 février 2015	12	XELODA	TEMODAL	METFORMINE	ZOPHREN	
lundi 16 février 2015	13	XELODA	TEMODAL	METFORMINE	ZOPHREN	
mardi 17 février 2015	14	XELODA	TEMODAL	METFORMINE	ZOPHREN	
mercredi 18 février 2015	1	Pause	Pause	METFORMINE		
jeudi 19 février 2015	2	Pause	Pause	METFORMINE		
vendredi 20 février 2015	3	Pause	Pause	METFORMINE		
samedi 21 février 2015	4	Pause	Pause	METFORMINE		
dimanche 22 février 2015	5	Pause	Pause	METFORMINE		
lundi 23 février 2015	6	Pause	Pause	METFORMINE		
mardi 24 février 2015	7	Pause	Pause	METFORMINE		
mercredi 25 février 2015	8	Pause	Pause	METFORMINE		
jeudi 26 février 2015	9	Pause	Pause	METFORMINE		
vendredi 27 février 2015	10	Pause	Pause	METFORMINE		
samedi 28 février 2015	11	Pause	Pause	METFORMINE		
dimanche 1 mars 2015	12	Pause	Pause	METFORMINE		
lundi 2 mars 2015	13	Pause	Pause	METFORMINE		
mardi 3 mars 2015	14	Pause	Pause	METFORMINE		
mercredi 4 mars 2015	1	XELODA	Pause	METFORMINE		
jeudi 5 mars 2015	2	XELODA	Pause	METFORMINE		
vendredi 6 mars 2015	3	XELODA	Pause	METFORMINE		
samedi 7 mars 2015	4	XELODA	Pause	METFORMINE		
dimanche 8 mars 2015	5	XELODA	Pause	METFORMINE		





pNET
D'emblée métastatique
Suivie depuis 24 mois
Symptomes ++, fièvre, douleurs
Octreoscan grade II, Tep ++

Bien différenciée, Ki 19 %

Progressive de 50 % en 4 mois

GEMOX

En L5

**après Temcap, Zanozar-LVFU2,
everolimus, Sutent**



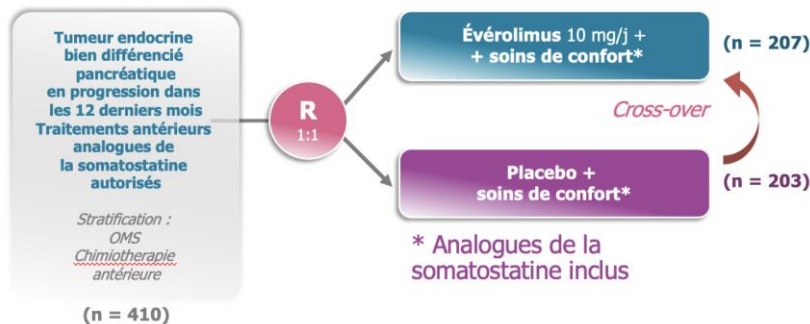
Quelle Thérapie ciblée ?



Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

James C. Yao, M.D., Manisha H. Shah, M.D., Tetsuhide Ito, M.D., Ph.D., Catherine Lombard Bohas, M.D., Edward M. Wolin, M.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Timothy J. Hobday, M.D., Takuji Okusaka, M.D., Jaime Capdevila, M.D., Elisabeth G.E. de Vries, M.D., Ph.D., Paola Tomassetti, M.D., Marianne E. Pavel, M.D., Sakina Hoosen, M.D., Tomas Haas, Ph.D., Jeremie Lincy, M.Sc., David Lebwohl, M.D., and Kjell Öberg, M.D., Ph.D., for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors. Third Trial (RADIANT-3) Study Group

Phase III randomisée internationale RADIANT-III



- Objectif principal : SSP critères RECIST (relecture centralisée)
- Objectifs secondaires : RO, SG, toxicité, étude de biomarqueurs

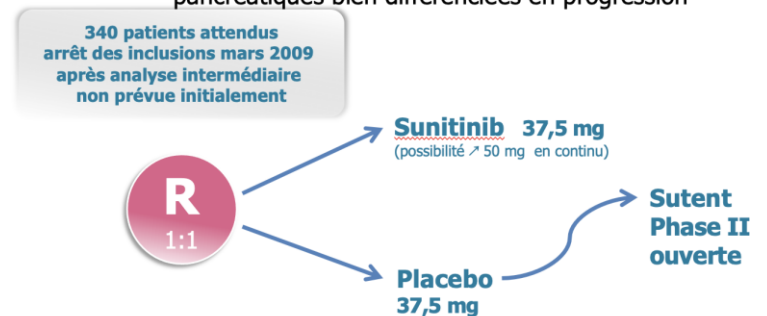
ESMO 2010 - D'après Yao J et al., abstr. LBA9 actualisé



Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Eric Raymond, M.D., Ph.D., Laetitia Dahan, M.D., Ph.D., Jean-Luc Raoul, M.D., Ph.D., Yung-Jue Bang, M.D., Ivan Borbath, M.D., Ph.D., Catherine Lombard-Bohas, M.D., Juan Valle, M.D., Peter Metrakos, M.D., C.M., Denis Smith, M.D., Aaron Vinik, M.D., Ph.D., Jen-Shi Chen, M.D., Dieter Hörsch, M.D., Pascal Hammel, M.D., Ph.D., Bertram Wiedenmann, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Shem Patvna, Ph.D., Donerui Rav Lu, M.Sc., Carolyn Blanckmeister, Ph.D., Richard Chao, M.D.

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

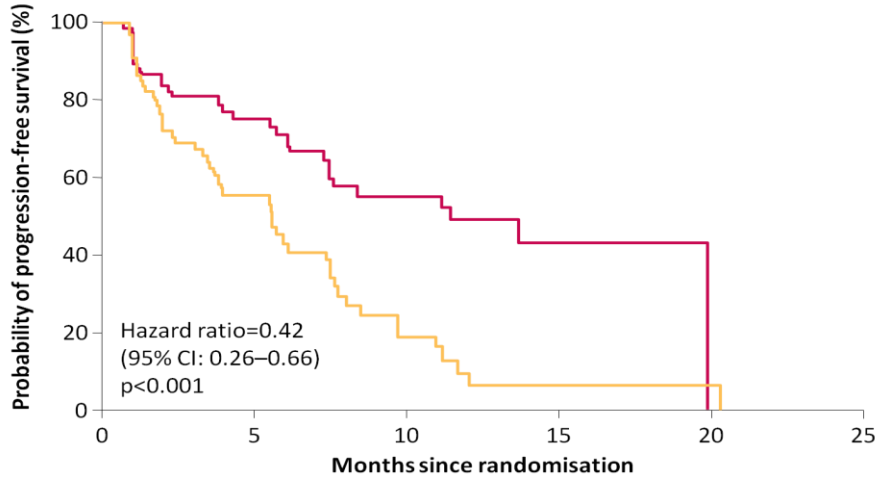


- Critères d'inclusion
 - Tumeur endocrine pancréatique
 - Bien différencié (OMS)
 - Progressif dans les 12 mois (RECIST)
 - Inaccessible à un traitement curatif
 - Stratifiés par région : Europe, Asie, Amérique, Australie

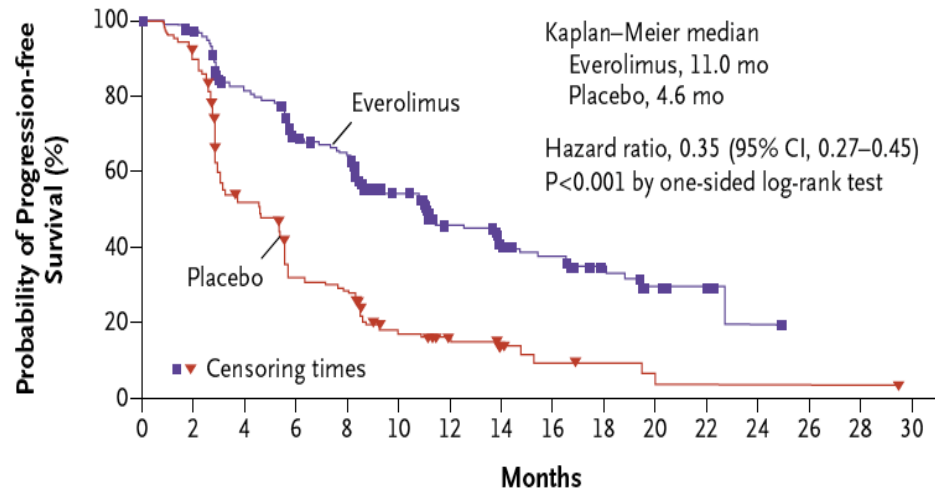
- Objectif principal
 - Survie sans progression
- Objectifs secondaires
 - Survie globale, taux de réponse RECIST, durée de réponse, tolérance

pNET: quelle thérapie ciblée en premier ?

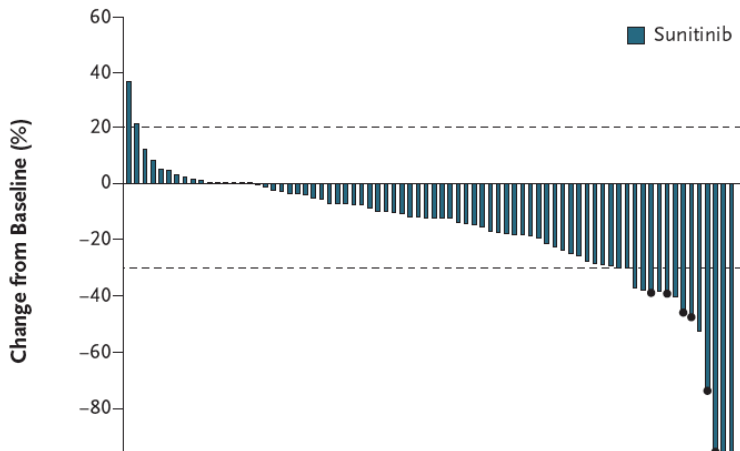
Progression-free Survival, Local Assessment



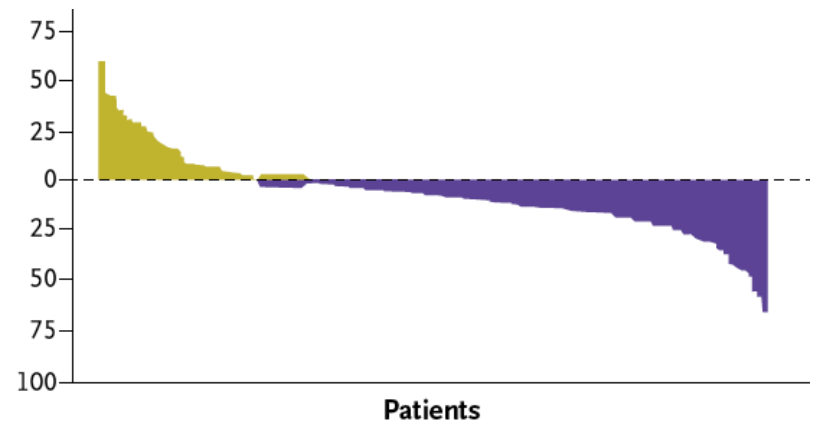
Progression-free Survival, Local Assessment



C Maximum Percent Change from Baseline in the Sum of the Longest Diameters



Best Percentage Change from Baseline in Size of Target Lesions



pNET: quelle thérapie ciblée en premier ?

Table 3. Common Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Sunitinib (N= 83)			Placebo (N= 82)		
	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
	<i>number of patients (percent)</i>					
Diarrhea	49 (59)	45 (54)	4 (5)	32 (39)	30 (37)	2 (2)
Nausea	37 (45)	36 (43)	1 (1)	24 (29)	23 (28)	1 (1)
Asthenia	28 (34)	24 (29)	4 (5)	22 (27)	19 (23)	3 (4)
Vomiting	28 (34)	28 (34)	0	25 (30)	23 (28)	2 (2)
Fatigue	27 (32)	23 (28)	4 (5)	22 (27)	15 (18)	7 (8)
Hair-color changes	24 (29)	23 (28)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
Neutropenia	24 (29)	14 (17)	10 (12)	3 (4)	3 (4)	0
Abdominal pain	23 (28)	19 (23)	4 (5)	26 (32)	18 (22)	8 (10)
Hypertension	22 (26)	14 (17)	8 (10)	4 (5)	3 (4)	1 (1)
Palmar–plantar erythro- dysesthesia	19 (23)	14 (17)	5 (6)	2 (2)	2 (2)	0
Anorexia	18 (22)	16 (19)	2 (2)	17 (21)	16 (20)	1 (1)
Stomatitis	18 (22)	15 (18)	3 (4)	2 (2)	2 (2)	0
Dysgeusia	17 (20)	17 (20)	0	4 (5)	4 (5)	0
Epistaxis	17 (20)	16 (19)	1 (1)	4 (5)	4 (5)	0
Headache	15 (18)	15 (18)	0	11 (13)	10 (12)	1 (1)
Insomnia	15 (18)	15 (18)	0	10 (12)	10 (12)	0
Rash	15 (18)	15 (18)	0	4 (5)	4 (5)	0
Thrombocytopenia	14 (17)	11 (13)	3 (4)	4 (5)	4 (5)	0
Mucosal inflammation	13 (16)	12 (14)	1 (1)	6 (7)	6 (7)	0
Weight loss	13 (16)	12 (14)	1 (1)	9 (11)	9 (11)	0
Constipation	12 (14)	12 (14)	0	16 (20)	15 (18)	1 (1)
Back pain	10 (12)	10 (12)	0	14 (17)	10 (12)	4 (5)

Adverse Event	Everolimus (N=204)		Placebo (N=203)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4
	<i>no. of patients (%)</i>			
Stomatitis*	131 (64)	14 (7)	34 (17)	0
Rash	99 (49)	1 (<1)	21 (10)	0
Diarrhea	69 (34)	7 (3)	20 (10)	0
Fatigue	64 (31)	5 (2)	29 (14)	1 (<1)
Infections†	46 (23)	5 (2)	12 (6)	1 (<1)
Nausea	41 (20)	5 (2)	37 (18)	0
Peripheral edema	41 (20)	1 (<1)	7 (3)	0
Decreased appetite	40 (20)	0	14 (7)	2 (1)
Headache	39 (19)	0	13 (6)	0
Dysgeusia	35 (17)	0	8 (4)	0
Anemia	35 (17)	12 (6)	6 (3)	0
Epistaxis	35 (17)	0	0	0
Pneumonitis‡	35 (17)	5 (2)	0	0
Weight loss	32 (16)	0	9 (4)	0
Vomiting	31 (15)	0	13 (6)	0
Pruritus	30 (15)	0	18 (9)	0
Hyperglycemia	27 (13)	11 (5)	9 (4)	4 (2)
Thrombocytopenia	27 (13)	8 (4)	1 (<1)	0
Asthenia	26 (13)	2 (1)	17 (8)	2 (1)
Nail disorder	24 (12)	1 (<1)	2 (1)	0
Cough	22 (11)	0	4 (2)	0
Pyrexia	22 (11)	0	0	0
Dry skin	21 (10)	0	9 (4)	0

pNET, pancreatic neuroendocrine tumor.

Raymond E et al. *New Engl J Med* 2011;364:501–513.

Yao JC, et al. *NEJM* 2011;364:514–523.

pNET : profil patient différent

- **En faveur de l'Everolimus**

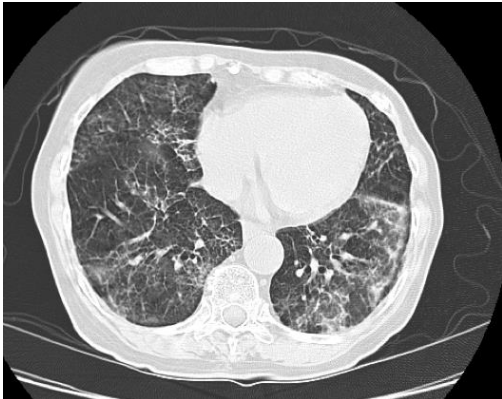
Co-Morbidités

- ✓ Pb cardiovasculaires
- ✓ Risque hémorragique

- **En faveur du Sunitinib**

Co-Morbidités

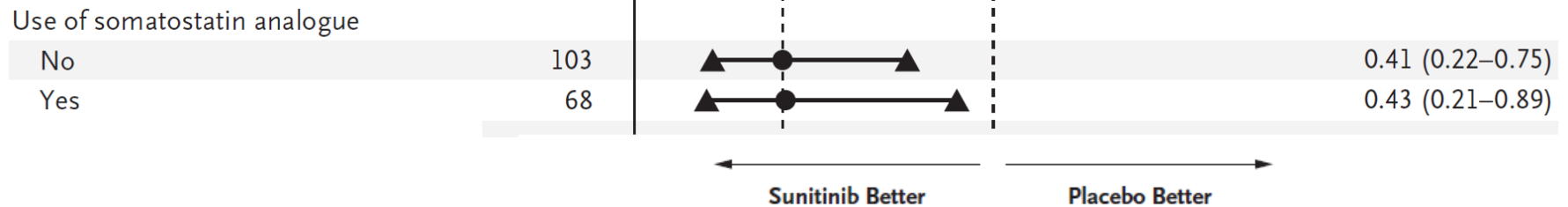
- ✓ Pb pulmonaires
- ✓ Diabète incontrôlé



Effet des thérapies ciblées si traitement préalable par analogue de la SMS ?

Sunitinib

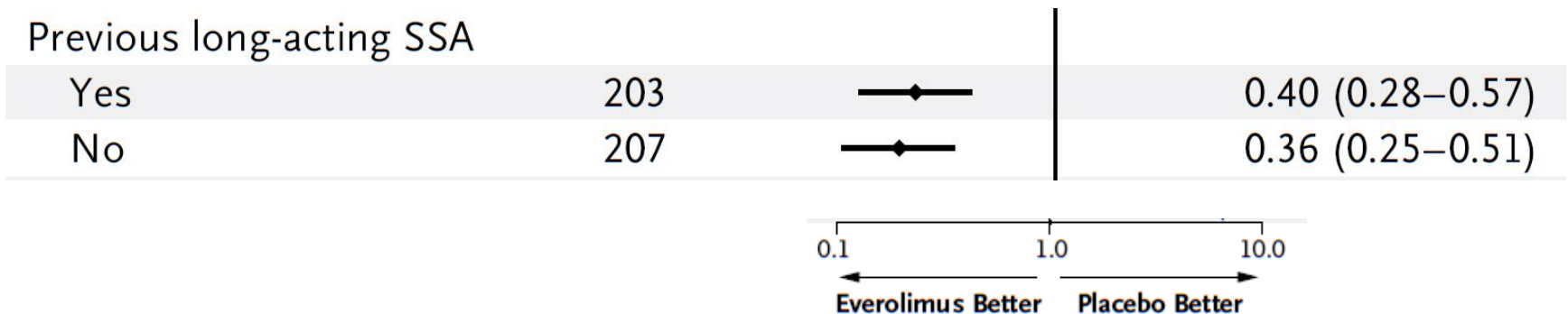
Raymond et al NEJM 2011;364:501



Everolimus

Yao et al NEJM 2011;364:514

Previous long-acting SSA



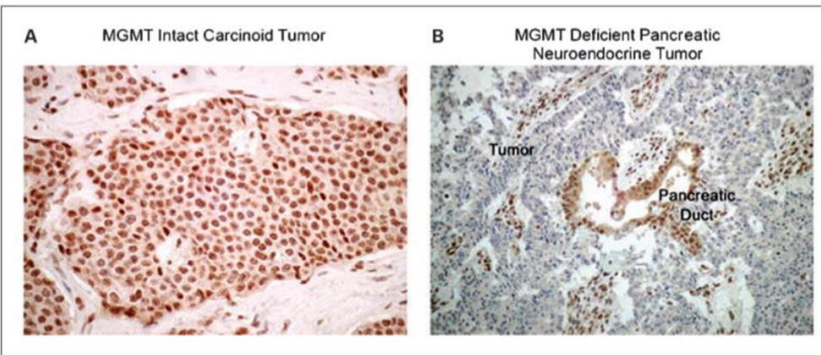
SYNDROMES SECRETOIRES

Insulinome (métastatique)

Inhibiteurs de mTor

Évérolimus +++

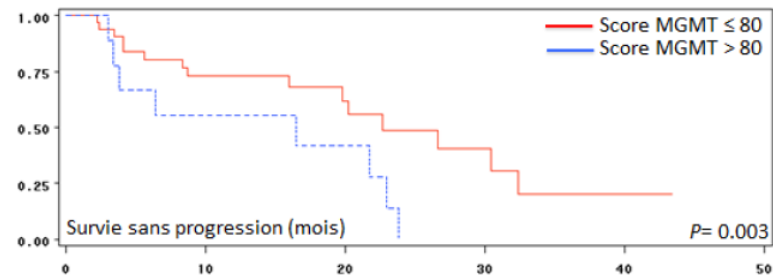
L'expression de MGMT est associée à la réponse aux alkylants



Representative MGMT staining in carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors.

L'expression de la MGMT est associée à la meilleure réponse radiologique et à la survie sans progression

	Meilleure réponse radiologique			p
	P	S	RO	
Score MGMT Médiane [extrêmes]	15 [0,250]	80 [0,300]	0 [0,60]	0.001
Score MGMT n ≤ 80	6	11	16	0.05
n > 80	2	8	0	
	P+S		RO	
Score MGMT n ≤ 80	17		16	0.02
n > 80	10		0	



Critères en cours d'évaluation

Place de la Méthylation MGMT

Biologie Moléculaires (Profil RB/P 53 ..)

Mutation DPD/Uracilémie

Imagerie Fonctionnelle (TEP Ga/FDG)

**Imagerie conventionnelle
(Vascularisation)**

pNET métastatique : Chimio versus Thérapie ciblée

le choix du traitement se fera en fonction
de l'objectif du traitement

Objectif Symptomatique

Améliorer les symptômes du patient ?
Diminuer les diarrhées, les sécrétions ?
Diminuer les douleurs (mésenterite)

Objectif Stabilisation

Empêcher l'apparition des
symptômes
Empêcher la progression d

Objectif Réponse Tumorale

Empêcher les symptômes
Diminuer le volume tumoral
Amener à la résection

→ Préciser l'objectif du traitement lors du choix thérapeutique en RCP

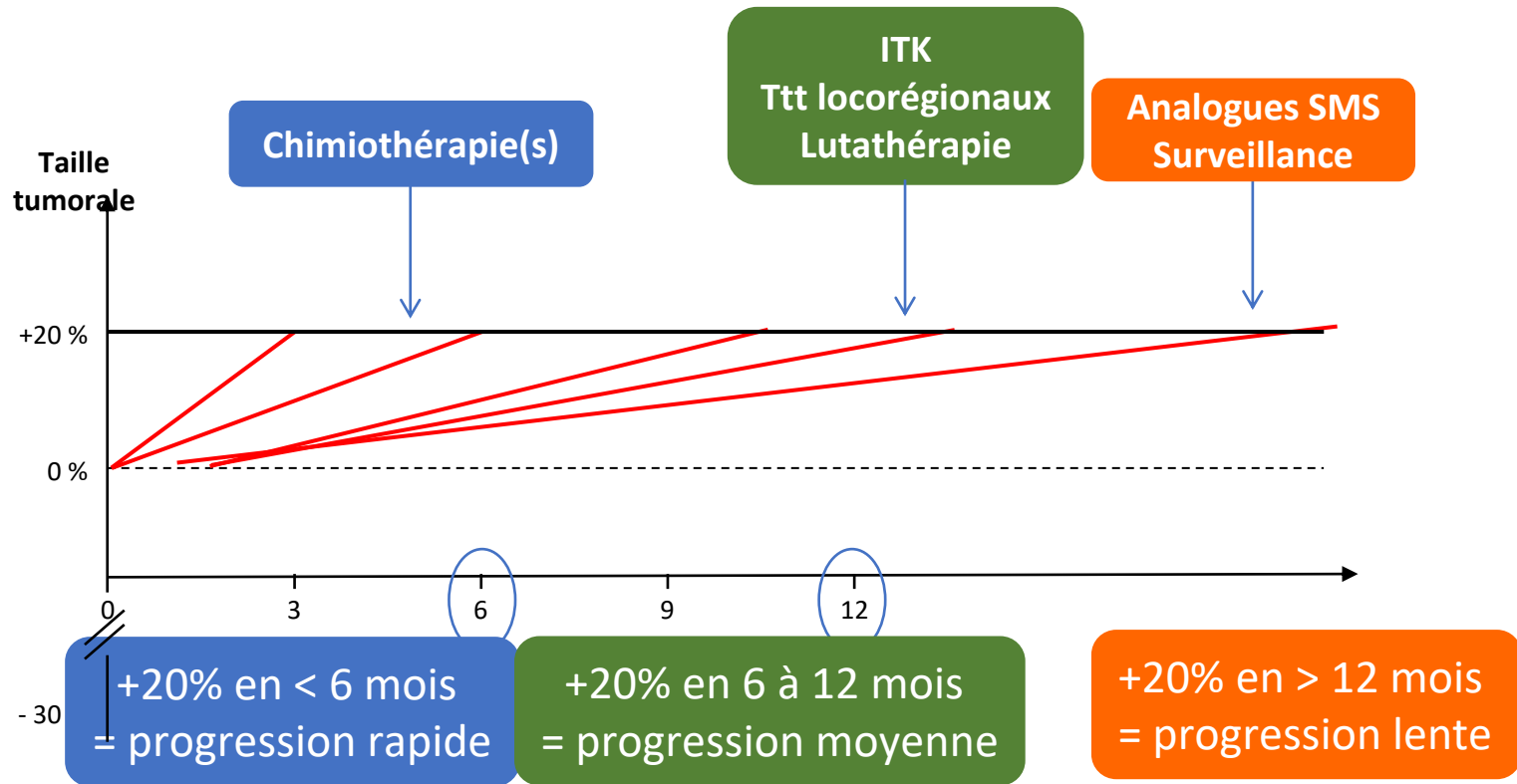
TNE : Sélection du traitement

La Pente évolutive est le driver de la décision

Peu diff

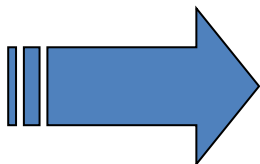
Bien diff
Grêle

Bien diff
Pancréas



Place de la chimiothérapie dans les pNET ?

- Seul traitement général avant l'arrivée des thérapie ciblées et RIV
- Reste un standard de première intention dans les tumeurs pancréatiques,
 - Le Taux de réponse permet alors une coopération médico-chirurgicale possible ++
- Recours possible dans les formes disséminées des autres localisations (grêle, bronche ...)

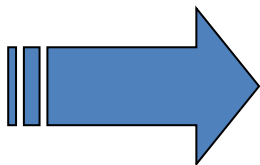


Très largement utilisée

Néanmoins peu d'études prospectives et de phase III

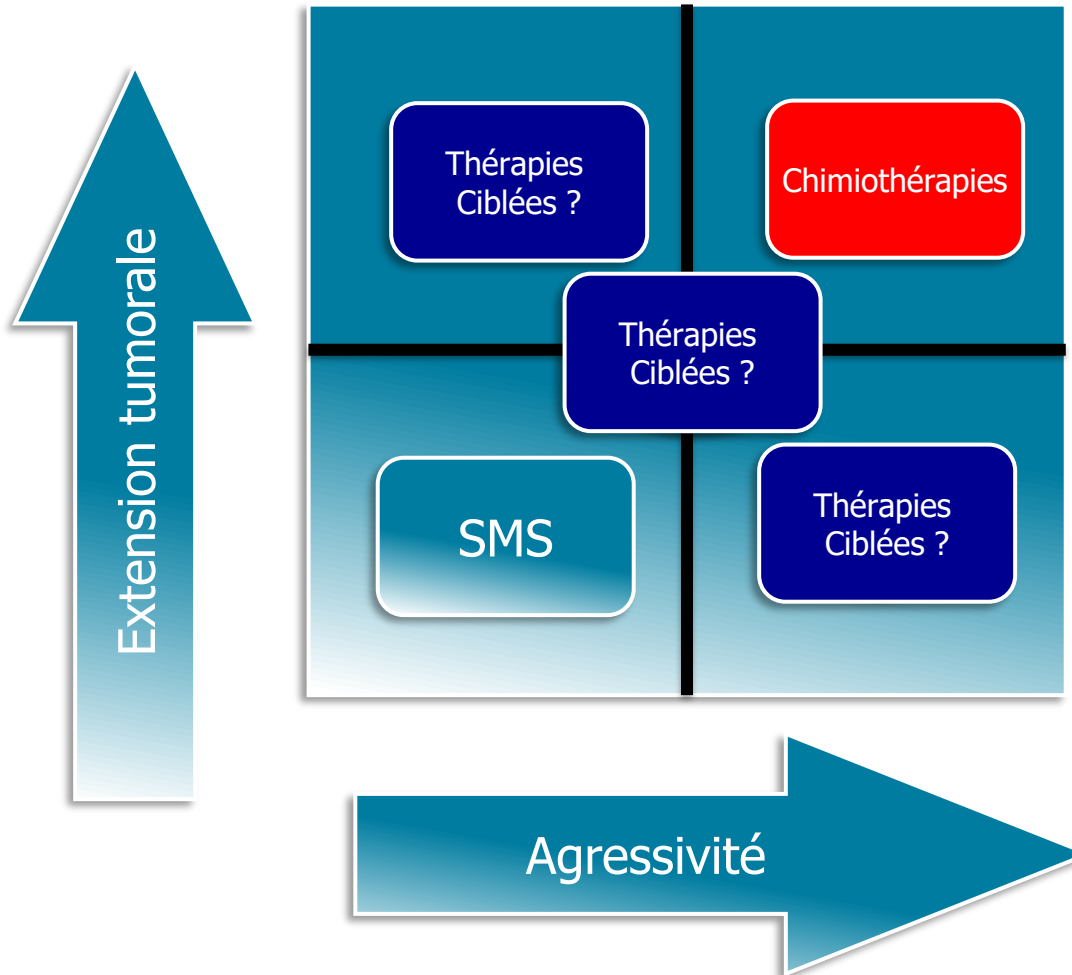
Place de la chimiothérapie ?

- Grande Variabilité des études
 - études prospectives rares (souvent anciennes, critères désuets ou non standardisés), le plus souvent rétrospectives
 - De la série de cas à la phase III
 - Pathologie rare conduisant à mélanger différentes Localisations (grêle, pancréas, autres)
 - Différents Grades de différenciation variable (mix Ki67 < et > 20 %)
 - Différentes lignes de traitements
 - Progression rarement documentée



Niveau de preuve faible (avis d'expert le plus souvent)

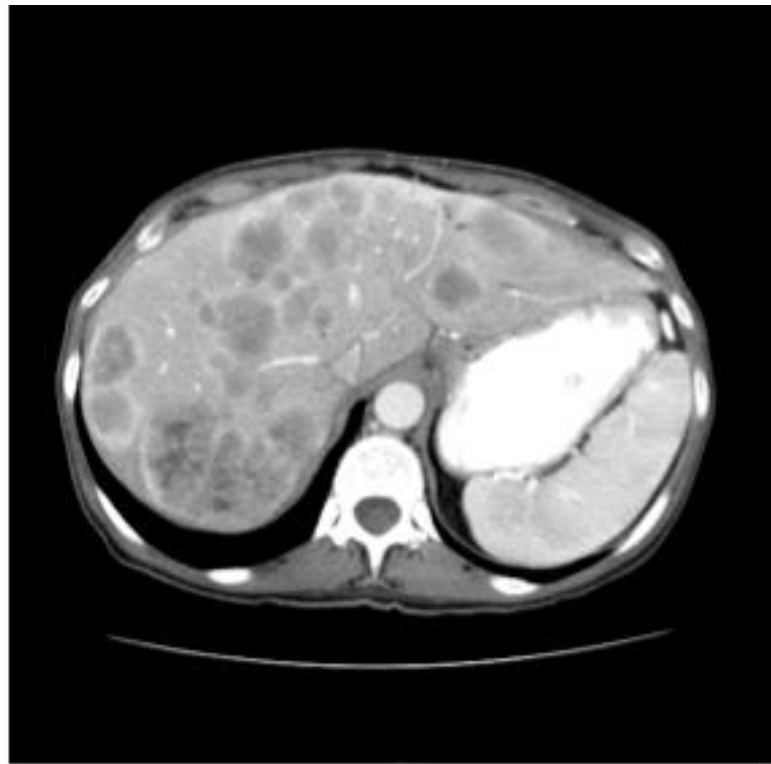
Traitement de première intention PNET



Mr S, pNET

Fort volume tumoral, Index de prolifération modéré

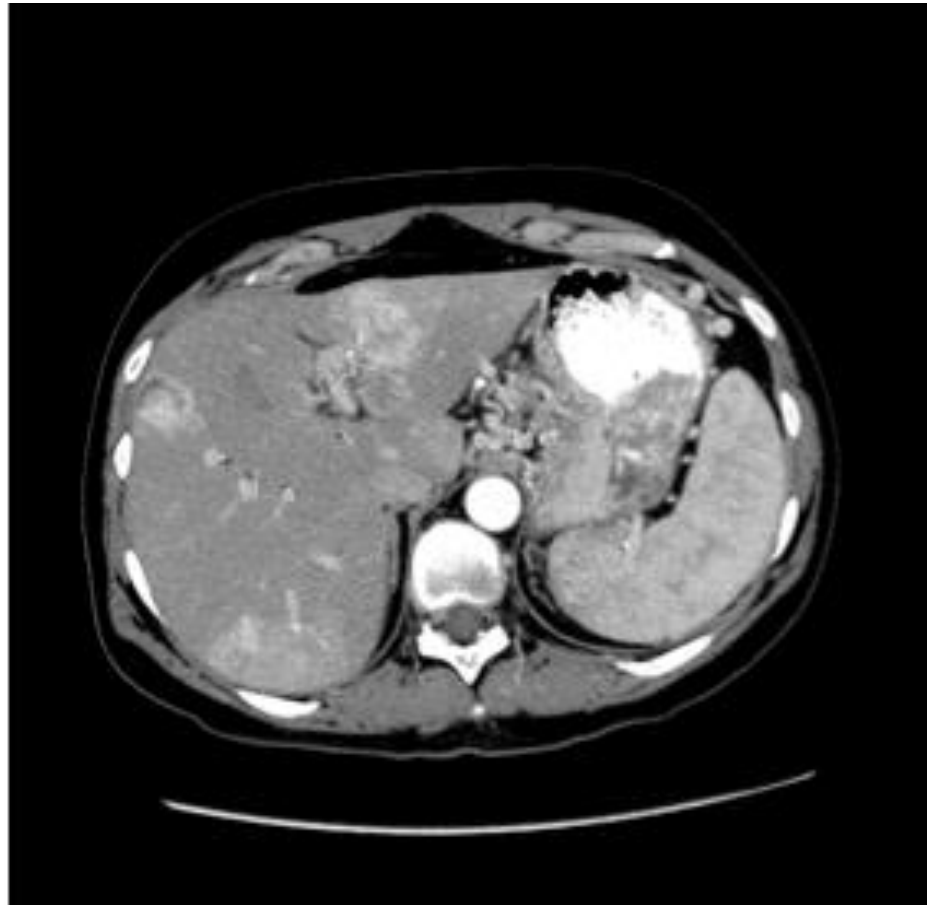
- **Priorité**
 - ✓ Cytoreduction
 - ✓ Stabilité
 - ✓ Qualité de vie



Mr S, pNET

Volume modéré, Indice de prolifération modéré

- **Priorité**
 - ✓ Stabilité
 - ✓ Qualité de vie
 - ✓ Cytoreduction



Mr C, pNET

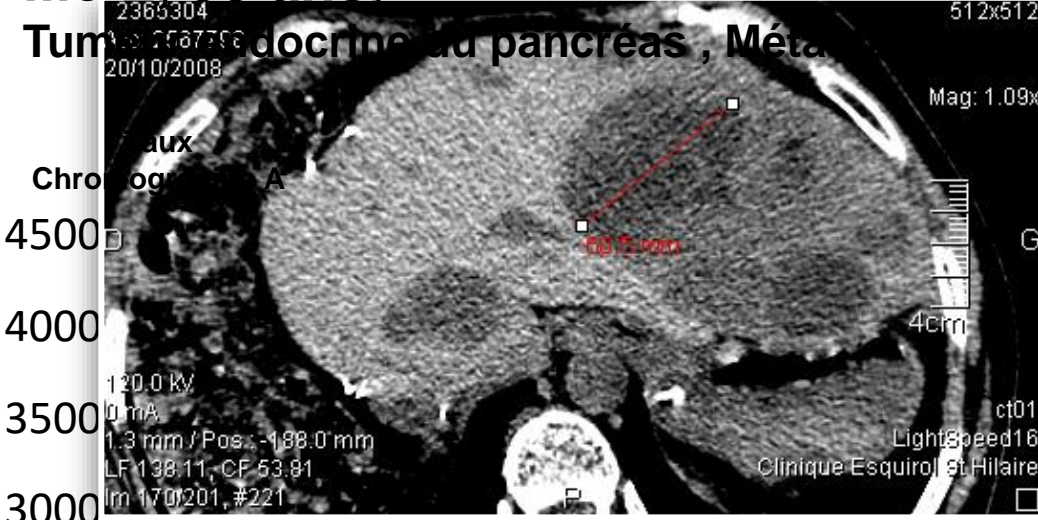
Très faible volume tumoral, faible index de prolifération

- **Priorité**
 - ✓ Qualité de vie
 - ✓ Stabilité
 - ✓ « Do no harm »
- En l'absence de progression initiale il est difficile de savoir si le traitement est bénéfique



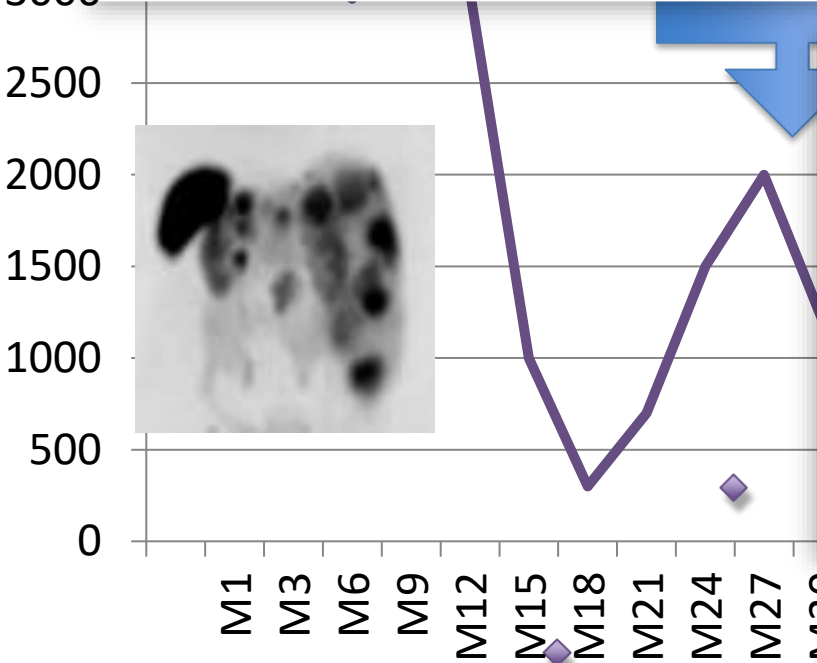
Me L, 58 ans.

Tumeur endocrine du pancréas, Métastases hépatiques, hépatectomie 2008



TEM/CAP

Soxo/ZNZ



Essai Better 2

Etude de phase 2 randomisée de deux traitements par chimiothérapie avec ou sans Bevacizumab pour tumeur neuroendocrine bien différenciée du pancréas (G1 , G2, G3)

- Comparer l'effet de:

- ❖ Capecitabine + Temozolomide

- Avec **Bevacizumab**

- Sans

- ❖ LV5FU2 + Streptozotocine

- Avec **Bevacizumab**

- Sans

sur la Survie Sans Progression

- Critère d'évaluation principal :

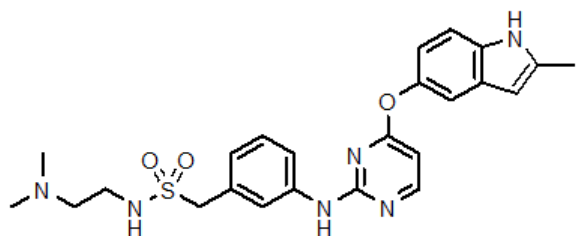
Taux de survie sans progression

Action combinée : Anti angiogénique et immunomodulation

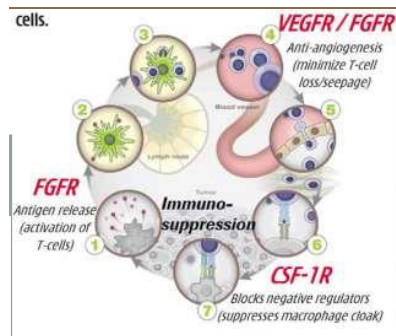
Surufatinib (HMPL-012): Chemical Structure

Kinase activity: potent, highly selective inhibitor of VEGFR-1, -2, -3, FGFR1, and CSF-1R

SULFATINIB = SULANDA = SULFATINIB = SURUFATINIB



Molecular formula: C₂₄H₂₈N₆O₃S



Surufatinib in advanced extrapancreatic neuroendocrine tumours (SANET-ep): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Jianming Xu*, Lin Shen*, Zhiwei Zhou, Jie Li, Chunmei Bai, Yihebal Chi, Zhiping Li, Nong Xu, Enxiao Li, Tianshu Liu, Yuxian Bai, Ying Yuan,

Lancet Oncol 2020; 21: 1500–12

Biochemical Activity	Surufatinib, IC ₅₀ (nM)
z-Lyte assay	
VEGFR-2 (KDR)	17 ^a
EGFR	3962
[³²P-ATP] incorporation assay	
VEGFR-2 (KDR)	24
VEGFR-1 (Flt1)	2
VEGFR-3 (Flt4)	1
Fms(h)	4
FGFR1	15
FGFR2	236
FGFR3	181
Flt3	67
Aurora-A	178
cKit	195
YES	278
PDGFRβ	1083 ^b
Cell-based activity	
p-KDR in HEK293-KDR cell	3 ^a
Cellular function inhibition	
VEGF-HUVEC proliferation	16 ^a
HUVEC Tube formation	75% ^c
Rat aortic ring assay	192
Cytotoxicity test	
HUVEC, MTT	≥5000

Surufatinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumours (SANET-p): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Jianming Xu*, Lin Shen*, Chunmei Bai*, Wei Wang*, Jie Li, Xianjun Yu, Zhiping Li, Enxiao Li, Xianglin Yuan, Yihebal Chi, Yongmei Yin,

Lancet Oncol 2020; 21: 1489–99

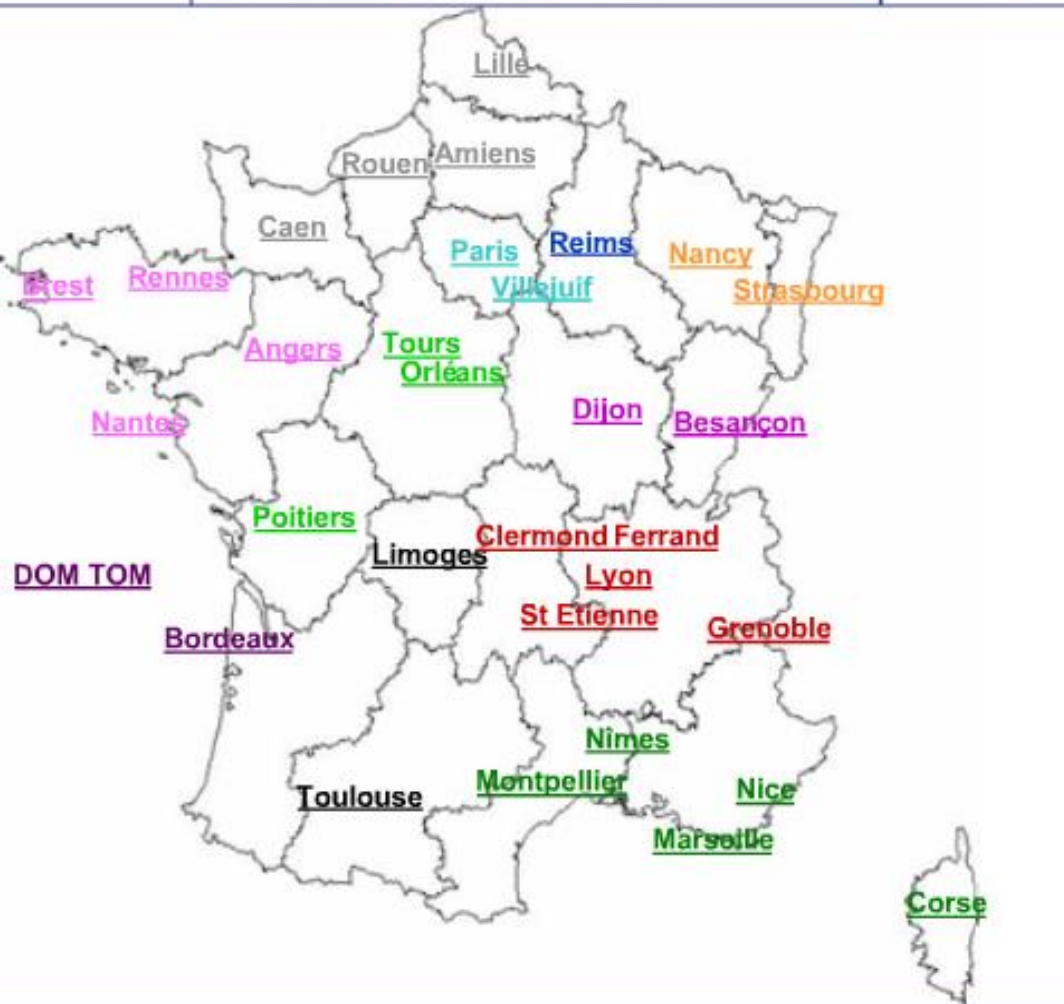
Conclusions

- Nécessité d'études stratégiques comparatives avec les thérapies ciblées
- Chimiosensibilité supérieure pour les tumeurs pancréatiques,
- Les différences :
 - Chimiothérapies ou (chimio)-embolisation : taux de réponse > 30 %
 - Thérapies ciblées et analogues < 10 %
 - Radiothérapie métabolique (grêle 18 %, pancréas ?)
- Les deux thérapies ciblées everolimus et sunitinib améliorent significativement la PFS dans les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées (NET G1-2) progressives.
- Quelle thérapie en premier ? Probablement les deux, l'une après l'autre selon le profil de toxicité
- Efficacité semble maintenue dans les lignes ultérieures ou après thérapies ciblées
 - Possibilité de traitements séquentiels
- Discussion RCP Renaten ++



RÉseau National de prise en charge
des Tumeurs neuro-ENDocrines

RCP tumeurs
endocrines dans
chaque région



National
multidisciplinary
meeting

Regional
Multidisciplinary
Videoconference



Que reste t-il des indications de La Chimiothérapie pour les Tumeurs Neuro-Endocrines.

Pour qui et comment ?



Dr Denis SMITH

- Oncologie digestive •
- Hôpital Haut-Lévêque- CHU Bordeaux •

