



# Tumeurs neuro- endocrines du thorax

13<sup>ème</sup>  
édition



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique®

Dr Dominique Arpin  
Dr Laurence Gérinière  
Dr Catherine Lombard-Bohas

Ensemble,  
l'hôpital  
évolue

*l'*hôpital  
NORD  
OUEST

Villefranche-sur-Saône  
Tarare

# Référentiel AURA

## Tumeurs neuroendocrines du thorax

2

- Depuis 2006 sous l'impulsion de Pierre-Jean Souquet : 13<sup>ème</sup> édition.
- Catherine Lombard-Bohas, Laurence Gérinière, et Dominique Arpin.
- Veille bibliographique avec réactualisation annuelle et validation des modifications en plénière.
- Texte long référencé et texte court de synthèse
- hors CBPC.
- Relu cette année par des membres du GTE: Eric Baudin (Paris), Thomas Walter (Lyon), Jean Yves Soazec (Paris), Anne Couvelard (Paris), Eric Dansin (Lille), Vincent Rohmer (Angers), Anne-Paule Gimenez-Roqueplo (Paris).



### Tumeurs neuro- endocrines du thorax

13<sup>ème</sup>  
édition



Référentiels Auvergne Rhône-Alpes  
en oncologie thoracique®

## Tumeurs neuroendocrines du thorax: des tumeurs rares

3

- **Tumeurs carcinoïdes :1 à 2% des tumeurs bronchiques primitives .**
  - **Typiques (CT)**
  - **Atypiques (CA)**
- **Carcinomes neuroendocrines à grandes cellules (CNEGC) : 1 à 3 % tumeurs bronchiques primitives.**
- **Regroupées avec le CBPC dans le sous groupe des tumeurs neuroendocrines bronchiques dans la classification OMS 2015\*.**
- **Tumeurs épithéliales exprimant une différenciation neuroendocrine en IHC.**

\* Travis WD, et al. *J Thorac Oncol.* sept 2015;10(9):1243-60

## Limites et difficultés du référentiel TNE

4

- **Peu d'études prospectives.**
- **Aucune étude prospective de phase III dédiée.**
- **Petits effectifs sauf pour les séries chirurgicales rétrospectives de tumeurs carcinoïdes opérées.**
- **Les recommandations reposent donc sur un faible niveau de preuve et des avis d'experts.**
- **Variabilité des recommandations internationales (ENETS, NANETS, NCCN, ESMO) <sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Gosain R et al, Cancers 2018.*

## Référentiel CNEGC : pathologie

5

- Tumeurs peu différenciées de haut grade de malignité
  - Architecture neuroendocrine : nids, travées, rosettes, palissades.
  - Index mitotique élevé :  $\geq 11$  mitoses par 2 mm<sup>2</sup> (10 HPF), Nécrose (souvent de larges zones)
  - Cellules tumorales larges avec cytoplasme modéré à abondant. Nucléole fréquent
  - Formes composites possibles (épidermoïde, adénocarcinome, carcinome sarcomatoïde)
  - Si +10% petites cellules = CBPC composite (OMS 2015)
- Expression obligatoire d'une différenciation neuroendocrine en IHC (chromogranine A, Synaptophysine, NCAM (CD56).
- Diagnostic pathologique difficile<sup>(1)</sup> en particulier sur prélèvements de petites tailles : au moins 30% des prélèvements requalifiés en relecture panel<sup>(2,3)</sup>

Il s'agit de tumeur rare et de diagnostic difficile.

Dans la mesure du possible et si cela doit modifier la prise en charge thérapeutique, il est impératif d'obtenir un prélèvement histologique par biopsie pour la prise en charge des CNEGC avec lecture par un anatomopathologiste entraîné (31). En cas de difficulté diagnostique, un réseau de référence pour la relecture anatomopathologique des tumeurs endocrines (réseau TENpath) soutenu par l'INCa a été mis en place. Pour plus d'information voir le site [www.tenpath.org](http://www.tenpath.org).

<sup>1</sup>Travis WD, et al. *Hum Pathol.* mars 1998;29(3):272-9

<sup>2</sup>Arpin D. et al. *WCLC 2018, #P1.09-02*,<sup>3</sup>Derks JL, et al. *Clin cancer Res* 2018.



## Référentiel CNEGC : traitement stades localisés

7

- Pas de spécificité de prise en charge / CBNPC sauf type de chimiothérapie adjuvante dès le stade IB.

### Recommandations : CNEGC de stades IA à IIIA résécables

Pour les stades I, II, IIIA résécables :

- La preuve anatomopathologique du caractère endocrine doit être formelle,
- La réalisation d'une TEP et d'une imagerie cérébrale est nécessaire pour le *staging* exact,
- La résection chirurgicale doit être proposée dans les stades I et II,
- Une chimiothérapie adjuvante doit être proposée pour les stades IB, II et IIIA : 4 cycles à base de sels de platine et étoposide, si l'état du patient le permet,
- Pour les pN2, la radiothérapie post-opératoire doit être discutée par analogie aux cancers à petites cellules,
- Les stades N2 « cliniques » doivent être prouvés (preuve histologique) et l'intérêt d'une résection chirurgicale doit être discuté en RCP.

## Référentiel CNEGC : traitement stades localement avancés

8

- **Pas de spécificité de prise en charge/CBNPC sauf type de chimiothérapie.**

### Recommandations : CNEGC de stades IIIA non résécables et IIIB/C

Pour les stades IIIA non résécables, IIIB et IIIC, le traitement combiné par chimiothérapie (Sels de Platine Etoposide) et radiothérapie concomitante ou séquentielle d'au moins 60 Gy (en fonction de la masse tumorale et de l'état clinique du patient) est recommandé.

## Référentiel CNEGC : stades métastatiques première ligne

9

- **Aucune étude de phase III. Trois études de phase II de faible effectif.**
- **Pronostic sombre : RO 40%, PFS 3-4 mois, SG 7-9 mois.**

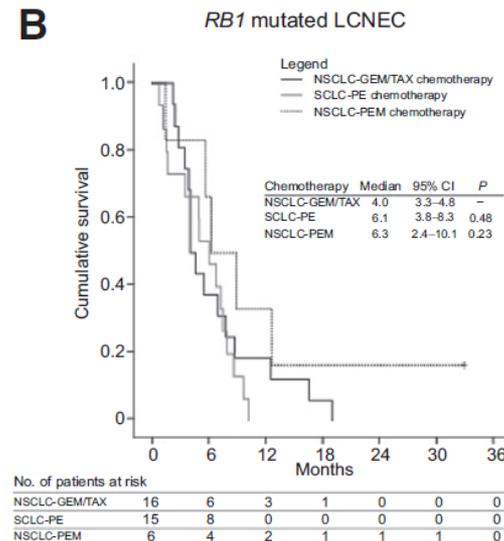
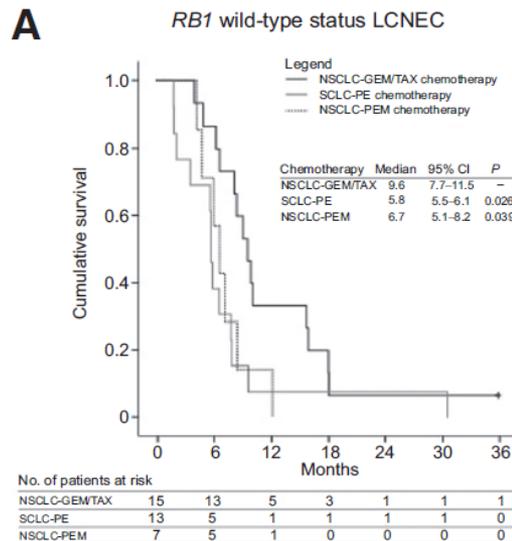
### Recommandation

L'utilisation d'une chimiothérapie à base de sels de platine et d'étoposide est recommandée en première ligne.

Le Pemetrexed n'est pas recommandé.

# CNEGC métastatiques : alternatives a platine-etoposide en première ligne ?

1  
0



**Option :** Chimiothérapie de type CBNPC (platine + taxanes ou Gemcitabine) notamment en cas de conservation d'activité du gène *RB1* dans la tumeur (ou présence de mutations *KRAS* et/ou *STK11*).

# Référentiel CNEGC métastatiques : 2<sup>ème</sup> ligne et au-delà ?

- Une seule étude sur 18 patients avec amrubicine
- Aucun traitement de référence, signal d'activité immunothérapie<sup>1</sup>
- Décision de RCP (toutes options CBNPC ouvertes....)
- Inclusion dans les essais thérapeutiques !

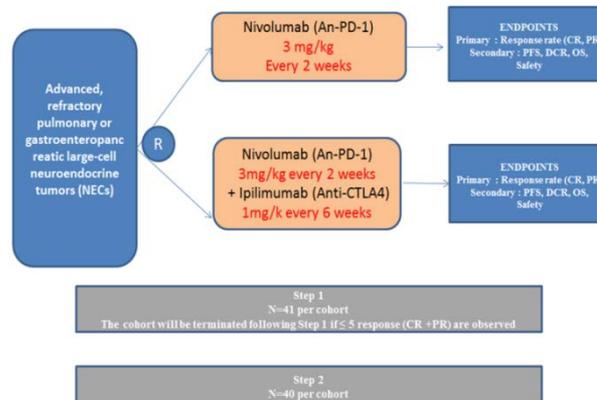
1  
1

## Recommandation : Stades Métastatique / 2<sup>ème</sup> ligne

L'indication de chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne doit être discutée au cas par cas en RCP.

L'utilisation du Pemetrexed n'est pas recommandée.

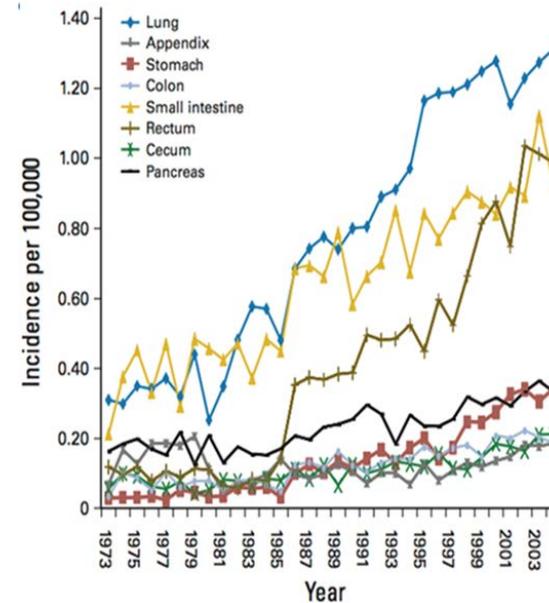
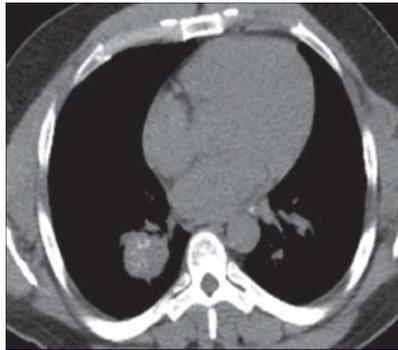
L'inclusion dans les essais thérapeutique doit être privilégiée.



<sup>1</sup> Giaj Levra M et al, WCLC 2016

# Référentiel carcinoïdes bronchiques

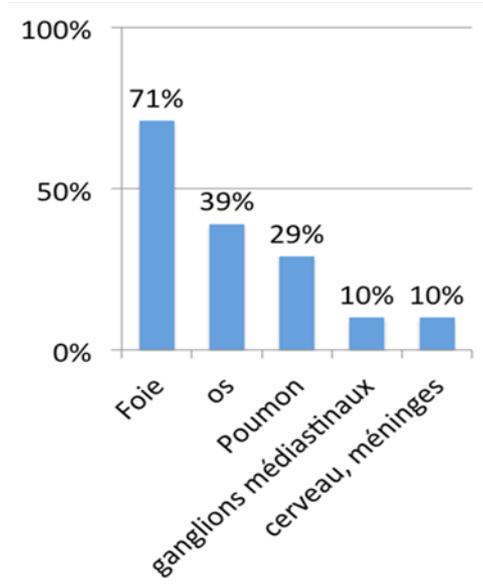
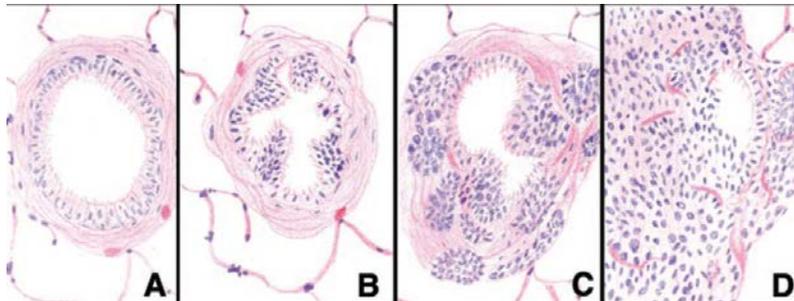
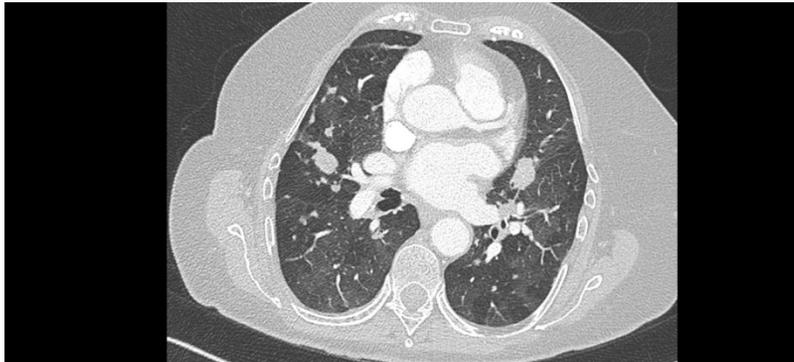
- 1 à 2% des tumeurs bronchiques mais incidence en augmentation ces 30 dernières années <sup>1</sup>.
- Poumon: 25% des carcinoïdes = 2ème site topographique pour les tumeurs carcinoïdes.
- Présentations classiques: formes centrale et périphérique unique



<sup>1</sup>Yao, JCO 2008

# CT et CA : présentations rares au diagnostic

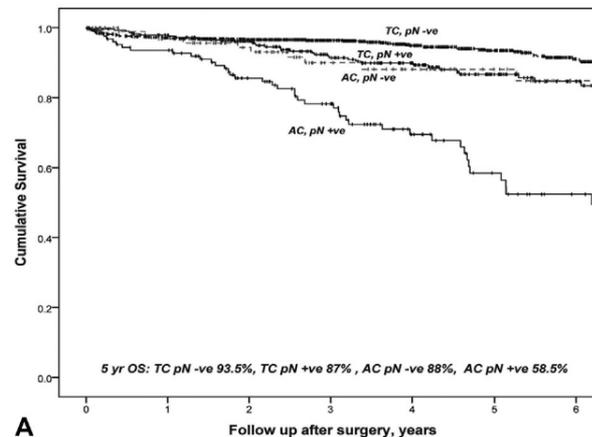
- Métastatiques au diagnostic <5%
- Dans un contexte de DIPNECH. **Texte long.**
- Dans un contexte de NEM 1 (<5%)
- Nodules pulmonaires multiples
- Associée à un syndrome carcinoïde (<5%)



# CT et CA : pathologie

1  
4

- CT : tumeur bien différenciées et de bas grade : moins de 2 mitoses/2 mm<sup>2</sup> et sans nécrose (OMS 2015)<sup>1</sup>.
- CA : tumeur bien différenciées de grade intermédiaire : de 2 à 10 mitoses/2 mm<sup>2</sup> et /ou nécrose (OMS 2015).
- TMB bas 0,4 mut/ Mb.
- Pas d'utilisation du KI67 dans la distinction CT vs CA (OMS 2015).
- Impact pronostic du sous type et du statut N <sup>2</sup>
- Série chirurgicale= 90% CT. Série métastatique = majorité de CA.

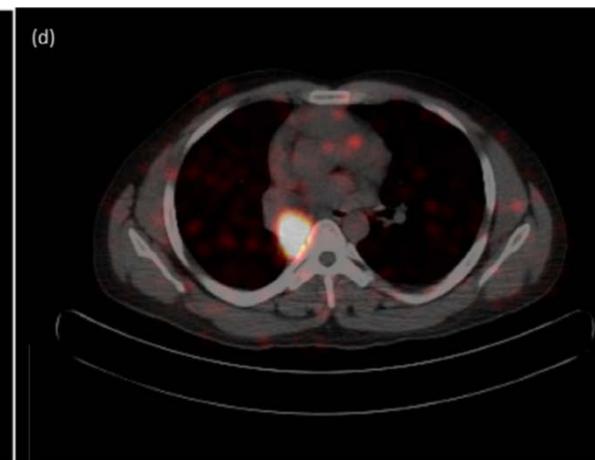
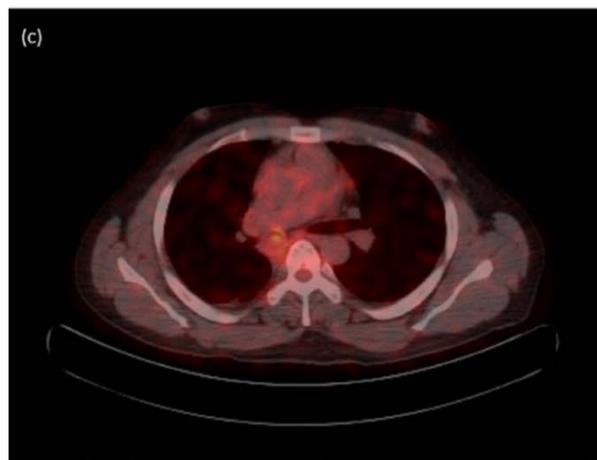
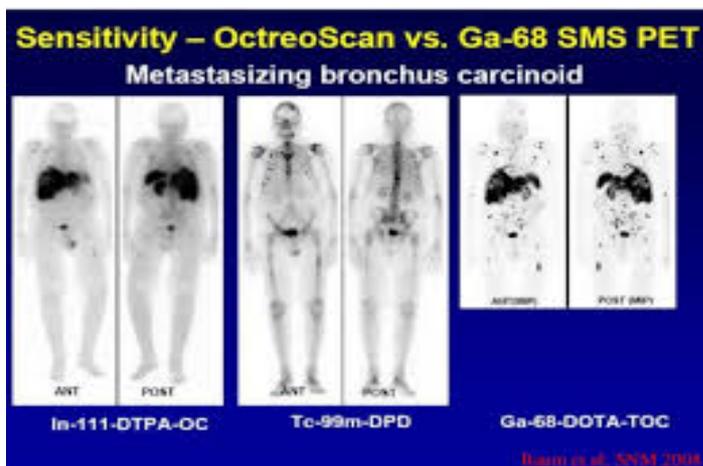


<sup>1</sup> Travis WD, et al. *J TO*, 2015 ; <sup>2</sup> Kneuert et al. *Ann thorac Surg*, 2018

# TEP aux analogues de la SMS marqués au Gallium 68 (68Ga-DOTA-octreotate TEP)

1  
5

- Sensibilité supérieure à l'octréoscan dans toutes les études et tous sites confondus de l'ordre de 95% <sup>(1,2)</sup>
- Modification stratégie thérapeutique chez 30% des patients <sup>3</sup>
- Sensibilité de 96% pour les CT, 63 % pour les CA <sup>3</sup>
- Disponible depuis automne 2017 en France.



<sup>1</sup>Van Binnebek et al, Eur radiol 2016; <sup>2</sup> Geijer H et al, Eur J Nucl med, 2013 ; <sup>3</sup> Skoura et al, J Nucl Med 2016.

## Référentiel carcinoïdes : bilan initial, interrogatoire <sup>(1)</sup>

1

6

### Recommandations pour la réalisation du bilan d'extension d'une tumeur carcinoïde

-Lors de la fibroscopie, les experts recommandent la prudence lors de la réalisation des biopsies sur ces tumeurs hyper-vasculaires.

-L'interrogatoire à la recherche d'une NEM de type 1 doit être réalisé (histoire familiale évocatrice, hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire, etc.), associé à un bilan biologique minimum (calcémie ionisée, PTH, vitamine D) et doit déboucher en cas de doute sur un avis spécialisé.

-Les syndromes endocriniens doivent être recherchés à l'interrogatoire. En cas de suspicion clinique de syndrome carcinoïde, ou devant une maladie métastatique des dosages doivent être réalisés (5HIAA urinaires sur 24 heures réitérés à 2 ou 3 reprises après régime dédié). Un syndrome de Cushing doit être suspecté sur l'existence d'une hyperglycémie et/ou d'une hypokaliémie.

## Référentiel carcinoïdes : bilan minimal imagerie <sup>(2)</sup>

1

7

- Un scanner thoracique et abdominal avec acquisitions vasculaires précoces est recommandé comme bilan d'extension minimal pour toutes les tumeurs carcinoïdes.
- Une attention particulière doit être apportée à la détection des sites secondaires hépatiques et osseux. En cas de suspicion de lésion hépatique ou de site métastatique extra hépatique prouvé, la réalisation d'une IRM hépatique plus sensible que le scanner est recommandée.

## Référentiel carcinoïdes : bilan initial complémentaire <sup>(3)</sup>

1  
8

- La réalisation d'une imagerie des récepteurs à la somatostatine est recommandée en cas de syndrome sécrétoire, en cas de suspicion d'atteinte ganglionnaire médiastinale ou de métastases.
- En cas de suspicion de lésion hépatique, la réalisation d'une IRM est recommandée.
- En cas de syndrome carcinoïde ou de 5HIAA>2N, une échographie cardiaque orientée (atteinte valvulaire tricuspидienne et pulmonaire) doit être réalisée.

# Référentiel carcinoïdes : prise en charge des formes locales/localement avancées

## Recommandations pour la prise en charge et le suivi des tumeurs carcinoïdes bronchiques locales ou localement avancées

-La chirurgie représente le traitement de référence et le seul traitement curateur des tumeurs carcinoïdes bronchiques. Un curage ganglionnaire doit être systématiquement effectué. La réalisation d'une endoscopie interventionnelle représente une alternative à la chirurgie en cas de contre-indication chirurgicale ou d'exérèse parenchymateuse disproportionnée.

-Pour les carcinoïdes typiques, la chirurgie devra être conservatrice au maximum : la chirurgie minimale doit être une segmentectomie avec curage. Les résections anatomiques avec curage sont recommandées pour tous les carcinoïdes typiques. En cas d'argument pré-opératoire pour un carcinoïde atypique, le traitement devra être une lobectomie avec curage ganglionnaire médiastinal.

-Il n'existe actuellement aucun argument pour recommander un traitement complémentaire post-opératoire en cas de résection complète, quel que soit le statut ganglionnaire.

## Référentiel carcinoïdes : surveillance post opératoire

2  
0

- Récidive tardive: 50 mois pour CT, 22 mois pour CA
- Faible taux de récurrence pour les CTN0 (2%) / CA (26%)
- Suivi médian insuffisant (3,5 ans)

-Il n'y a aucune étude prospective publiée permettant de définir de manière précise la surveillance des carcinoïdes bronchiques opérés. Les recommandations ci-dessous relèvent donc d'avis d'experts. Du fait de l'apparition tardive en particulier de métastases hépatiques, la surveillance radio-clinique doit être prolongée pendant plus de 10 ans pour les carcinoïdes. L'intérêt d'une surveillance systématique des CTN0 n'est pas démontré et reste discuté. L'intérêt d'une surveillance par imagerie des récepteurs à la somatostatine systématique de lésions opérées à visée curative n'est pas validé.

-Une endoscopie bronchique est conseillée après résection-anastomose afin d'évaluer les risques de resténose.

-Rythme de surveillance proposé dans le cadre du référentiel:

- CT-N0 : pas de surveillance systématique. Si celle-ci est néanmoins décidée, privilégier les examens non irradiants (échographie abdominale) et sur une période longue (> 10 ans) ;
- CT N+ et CA : TDM thoraco-abdominal avec injection et acquisitions vasculaires précoces à 4 mois puis annuellement, à espacer progressivement. imagerie des récepteurs à la somatostatine et imagerie dédiée en cas de suspicion de récurrence.
- Durée de surveillance CT et CA : plus de 10 ans

# Référentiel carcinoïdes : prise en charge des formes métastatiques (1)

- Pas de nouveauté. Travail de remise en forme: 4 pré-requis

## Recommandations pour la prise en charge des tumeurs carcinoïdes bronchiques métastatiques

### Prérequis indispensables :

- 1) Pour ces tumeurs, toutes les décisions thérapeutiques doivent être discutées dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire de recours RENATEN avec avis d'experts :
  - Rhône-Alpes : [catherine.lombard@chu-lyon.fr](mailto:catherine.lombard@chu-lyon.fr), Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69008 Lyon, téléphone secrétariat : 04.72.11.00.94.
  - Auvergne : Réseau RENATEN, [itauveron@chu-clermontferrand.fr](mailto:itauveron@chu-clermontferrand.fr), CHU Clermont-Ferrand, service endocrinologie
- 2) Ces décisions thérapeutiques seront prises après la réalisation systématique préalable d'une imagerie aux récepteurs de la SMS (TEP ou à défaut scintigraphie).
- 3) La possibilité de l'inclusion du patient dans un essai thérapeutique devra être systématiquement évoquée.
- 4) Le syndrome sécrétoire de type carcinoïde, s'il existe, devra être contrôlé en priorité au moyen des analogues de la somatostatine (ASM).

## Référentiel carcinoïdes : prise en charge des formes métastatiques (2)

- Pas de nouveauté. Travail de remise en forme.
- Identification de 2 notions : dissémination et pente évolutive
- 4 situations identifiées
- Molécules d'intérêt nommées

Prise en charge en fonction de la dissémination au diagnostic et de la pente évolutive :

- 1) En cas de tumeur carcinoïde métastatique, à faible masse tumorale, non accessible à un geste d'exérèse chirurgicale, non symptomatique et peu évolutive, une surveillance attentive pourra être proposée, même au stade de métastases diffuses. L'alternative sera l'utilisation des ASM, même en l'absence de syndrome sécrétoire.
- 2) En cas de maladie clairement progressive et/ou très largement disséminée seront discutés en première intention : une thérapeutique ciblée par éverolimus ou une chimiothérapie en cas de pente évolutive rapide à base d'oxaliplatine (Gemox, Folfox) ou de temolozomide. La radiothérapie vectorisée interne qui est une option de ligne ultérieure est actuellement non disponible en France. L'interféron pourra être proposé en cas d'échec des autres alternatives thérapeutiques et notamment en cas de syndrome carcinoïde réfractaire. Enfin, des techniques de (chimio)-embolisation ou des indications chirurgicales de réduction tumorale si syndrome sécrétoire non contrôlé ou masse hépatique symptomatique prédominante seront également discutées.

## Référentiel carcinoïdes : prise en charge des formes métastatiques (3)

2  
3

- 3) En cas de maladie métastatique hépatique résécable sur les deux sites, sans autre lésion détectable, une attitude chirurgicale sur les deux sites après une période d'observation de la pente évolutive sera discutée.
- 4) En cas de maladie hépatique prédominante : une attitude chirurgicale vis-à-vis des métastases hépatiques, si la situation locorégionale s'y prête, sera discutée. En cas d'impossibilité de résection chirurgicale, et de lésions secondaires hépatiques évolutives, il faudra discuter une ou plusieurs embolisations, (chimio)-embolisations ou radiofréquences.

