

Cas clinique

Carcinome endocrine bien différencié pancréatique métastatique : discussion de la stratégie thérapeutique

Metastatic well-differentiated endocrine carcinoma of the pancreas: discussion of the therapeutic strategy

Thomas Walter^{1,2,3}, Julien Forestier¹, Catherine Lombard-Bohas³

1. Service de Gastroentérologie, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, F-69437 Lyon Cedex 03

2. INSERM U865, Hôpital Édouard Herriot, F-69437 Lyon Cedex 03

3. Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, F-69437 Lyon Cedex 03
thomas.walter@chu-lyon.fr

■ Résumé

Les carcinomes endocrines bien différenciés (CEBD) du pancréas sont des tumeurs rares. Leur prise en charge est complexe, ce qui a justifié la création d'un réseau national de prise en charge des tumeurs endocrines (RENATEN), validé par l'INCa en 2009. Nous rapportons un cas de CEBD pancréatique avec métastases hépatiques et médiastinales synchrones. La longue évolution de

la maladie (9 ans à ce jour) permet de discuter la stratégie thérapeutique autour de la multiplicité des traitements actuellement disponibles dans cette pathologie : chimiothérapie, chirurgie de la tumeur primitive et/ou des métastases hépatiques, analogue de la somatostatine, interféron, thérapies ciblées (everolimus, sunitinib) radiothérapie métabolique...

Mots-clés

Tumeur endocrine digestive, Pancréas, Traitement, Thérapie ciblée

■ Abstract

Well differentiated endocrine carcinomas (WDEC) of the pancreas are rare and their treatment is complex. We presented here a case of pancreatic WDEC with synchronous liver metastases and mediastinal lymphadenopathy. The long evolution of the disease (9 years this day) allows to discuss the therapeutic strategy

around the multiplicity of treatments actually available in this pathology: chemotherapy, surgery of the primitive tumor and/or liver metastases, somatostatin analogs, interferon, molecular targeted therapies (everolimus, sunitinib), peptide receptor radio-labelled therapy...

Keywords

Neuroendocrine tumors, Pancreas, Treatment, Molecular targeted therapy

■ Introduction

Les tumeurs endocrines du pancréas sont des tumeurs rares (incidence estimée à 1/100 000 habitants), et ne sont fonctionnelles (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome...) que

dans moins d'un quart des cas. Il est primordial de distinguer les carcinomes endocrines bien différenciés (CEBD, groupe 2 de l'OMS) des carcinomes endocrines peu différenciés (groupe 3 de l'OMS, ne représentant que 5 % des tumeurs endocrines digestives) qui justifient d'une prise en charge totalement différente.

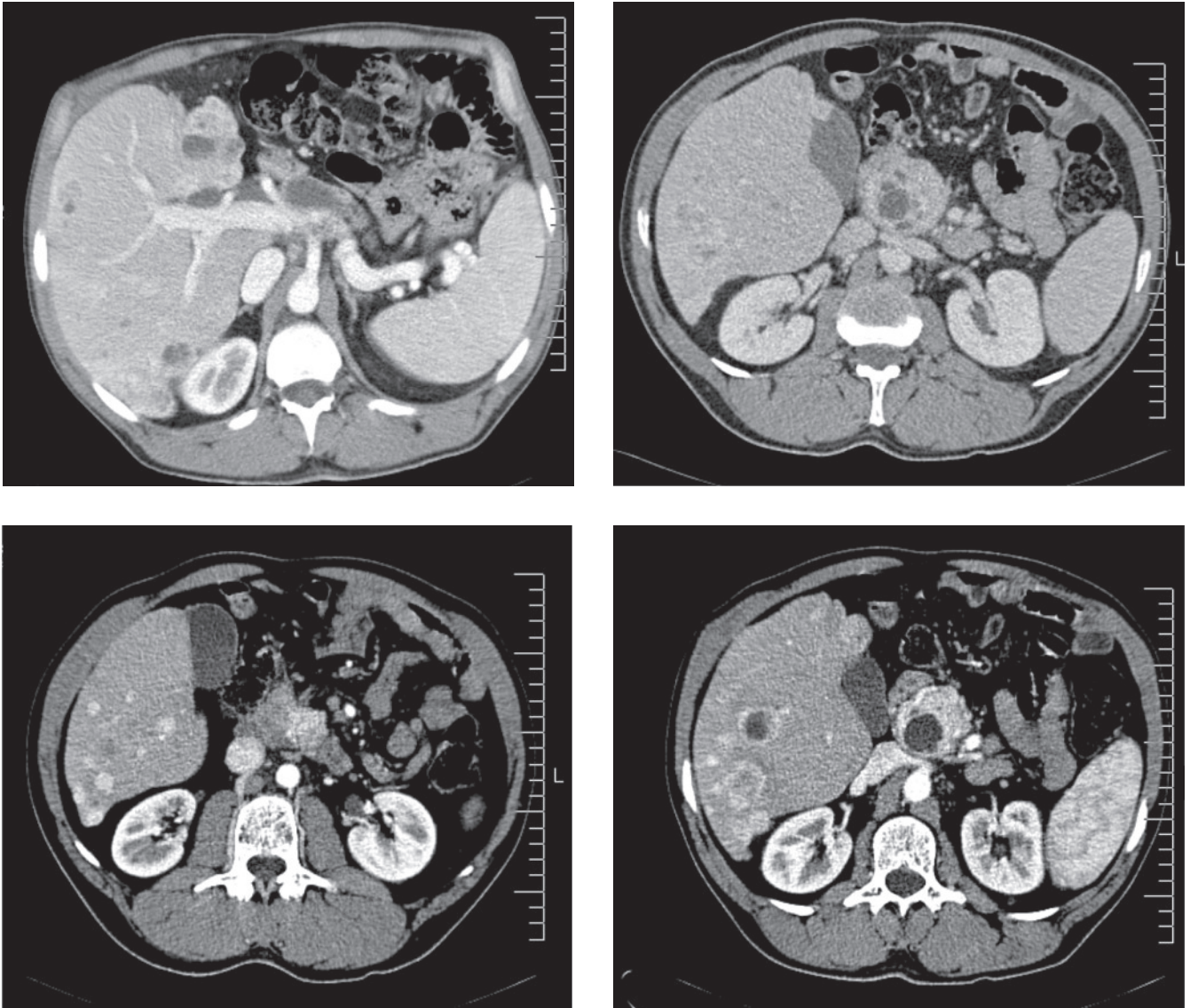


Figure 1

Scanner abdomino-pelvien initial montrant la lésion pancréatique kystique et les métastases hépatiques prenant le contraste au temps artériel vasculaire, avec des signes d'hypertension portale segmentaire (splénomégalie)

Nous présentons ici un cas de CEBD pancréatique avec métastases hépatiques et ganglionnaires médiastinales synchrones avec une longue durée d'évolution actuelle (plus de 9 ans) permettant de discuter des multiples possibilités thérapeutiques actuellement disponibles dans cette pathologie.

■ Observation

En 2000, à l'occasion d'épigastalgies persistantes et d'un amaigrissement de 2 kg, un homme de 48 ans bénéficie d'une échographie révélant une tumeur de la tête du pancréas associée à des nodules hépatiques. Le patient n'a pas d'antécédent

particulier en dehors d'un diabète de type 2 diagnostiqué un an auparavant, et d'un carcinome basocellulaire de l'aile du nez opéré en 1990. Il n'existe aucun syndrome sécrétoire. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre : des adénomégalies médiastinales ; une tumeur pancréatique de 5 cm de grand axe, multi-kystique, avec un pancréas d'amont atrophique ; des lésions nodulaires hypodenses de l'ensemble du parenchyme hépatique, prenant intensément le contraste au temps artériel vasculaire (Fig. 1) ; une hypertension portale segmentaire sous forme de varices périgastriques. La ponction sous échographie de la lésion pancréatique et la biopsie transcutanée d'une lésion hépatique confirment le diagnostic de CEBD du pancréas avec métastases synchrones. L'index de prolifération (Ki67) est de 5 %,

et l'index mitotique de 3/10 HPF. Les bilans biologiques et hormonaux spécifiques (gastrine, VIP, glucagon, PP, somatostatine, insuline) sont normaux, seule la chromogranine A est élevée à 220 µg/L (normale supérieure de 100 µg/L). L'Octréoscan® montre une fixation intense de la lésion du pancréas, des adénopathies médiastinales et des lésions hépatiques.

Devant ce CEBD pancréatique, non fonctionnel, en raison d'une tumeur primitive menaçante localement puisqu'en contact étroit avec l'artère mésentérique supérieure, et bien que ne disposant pas de recul pour définir une pente évolutive de la maladie, le patient reçoit une chimiothérapie de première ligne associant adriamycine et streptozotocine. L'évaluation à 3 cures montre une stabilité, le patient poursuit 3 nouvelles cures de la même association sous couvert de dexrazoxane (Cardioxane®). Une réponse mineure à l'issue de ce 2^e cycle de chimiothérapie est obtenue, permettant notamment d'observer au scanner une désinfiltration de l'axe vasculaire péripancréatique. Le patient est alors opéré en mars 2002, soit 6 mois après le diagnostic, d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avec, de plus, énucléorésection de la volumineuse lésion située à la face inférieure des segments III-IV hépatiques. L'examen histologique confirme un CEBD de groupe 2 de l'OMS, classé pT3N1M1, de grade 2 de l'ENETs [1].

Le patient a ensuite présenté une maladie stable sans traitement pendant près de 2 ans avec une surveillance tous les 6 mois. En février 2004, apparaissent 2 nouveaux nodules hépatiques de taille centimétrique. L'état général est parfait et, devant cette maladie lentement évolutive, un traitement par interféron alpha (3 millions d'unités, 3 fois par semaine) lui est proposé, ce qui permet une nouvelle stabilisation de sa maladie pendant 15 mois, au prix d'une tolérance acceptable (asthénie grade 2 le premier mois, puis reprise d'une activité normale).

Suite à une nouvelle progression hépatique sous interféron, le patient bénéficie d'une deuxième ligne de chimiothérapie par FOLFIRI dont il reçoit 10 cures, avec une stabilité tumorale comme meilleure réponse (-5 % selon les critères RECIST). Le patient est également décoagulé par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour une thrombose de la veine splénique. Il présente, par ailleurs, une insuffisance rénale chronique, stable, avec une clairance de la créatinine de 55 ml/mn, séquellaire de l'utilisation de la streptozotocine. En décembre 2006, on assiste à une progression hépatique sous FOLFIRI, le patient est alors inclus dans un essai de phase II testant l'everolimus (10 mg/j, *per os*). Il restera sous everolimus pendant 24 mois, avec une réponse objective initiale (Fig. 2). Devant l'apparition de 2 nouvelles petites lésions infracentimétriques du dôme hépatique, le patient est alors classé progressif, et est inclus dans un essai de phase III testant, dans cette situation précise, le sunitinib *versus* un placebo. Il reçoit du sunitinib à partir de février 2009. Alors que sa maladie reste stable, il est hospitalisé en urgence en février 2010 pour hématomème avec déglobulisation (hémoglobine à 8,0 g/dL) secondaire à une rupture de varices œsophagiennes due à une extension de la thrombose au tronc porte, alors qu'il est déjà à dose curative d'HBPM. Le sunitinib est arrêté, le patient bénéficie de 2 séances de ligatures de varices œsophagiennes. On note

parallèlement l'apparition d'une sécrétion de glucagon à 356 ng/L (1,5 fois la normale supérieure), dont l'effet prothrombogène est bien documenté. La chromogranine A est en hausse à 2 932 µg/L contre 1 989 µg/L, 4 mois auparavant. Le bilan morphologique de mars 2010 montre une parfaite stabilité des lésions. Nous avons alors introduit un analogue retard de la somatostatine en injection sous-cutanée profonde tous les 28 jours à titre antisécrétoire sur le glucagon, en espérant aussi un effet antiprolifératif.

■ Discussion de la stratégie thérapeutique (Fig. 3)

La prise en charge des CEBD pancréatiques comporte deux étapes : le contrôle du syndrome sécrétoire en cas de tumeurs fonctionnelles qui doit alors être prioritaire et le traitement antitumoral. La tumeur primitive peut constituer la principale menace avec les risques de complications locorégionales (thrombose artérielle en particulier) : dans ces cas, l'indication première d'une chimiothérapie néoadjuvante peut se justifier. Elle aura pour but de donner une idée du profil évolutif des lésions tumorales et de faciliter potentiellement la résection de la tumeur primitive en cas de réponse objective. La chimiothérapie de référence associe doxorubicine-streptozotocine, avec des taux de réponses objectives de 35 à 45 %, et une durée de réponse supérieure à 20 mois [2]. Des schémas moins toxiques sans streptozotocine sont possibles, utilisant la dacarbazine, le témozolomide ou l'oxaliplatine [3-5]. L'indication de chirurgie pancréatique peut alors être discutée après 4 à 6 mois de traitement dans le cadre d'une RCP de recours, afin de limiter le risque d'une complication locorégionale en cas de progression tumorale ultérieure. En cas de masse tumorale initiale non menaçante, à court terme, une surveillance initiale reste la règle permettant de définir une pente évolutive, et de n'introduire un traitement antitumoral qu'en cas de progression documentée (Fig. 3). Une étude de phase III est en cours ayant pour objectif de valider l'indication des analogues de la somatostatine à visée antitumorale pour les CEBD pancréatiques peu évolutifs, comme décrit récemment dans certaines situations métastatiques des CEBD de l'intestin grêle [6]. Dans notre cas, nous avons finalement introduit les analogues de la somatostatine devant l'apparition secondaire d'une sécrétion de glucagon, qui est connu pour favoriser les thromboses veineuses profondes, et aussi dans le but de stabiliser la maladie [7]. Chez notre patient, l'embolisation hépatique n'était pas possible en raison de la thrombose porte, et comportait des risques notables puisque le patient avait une anastomose biliodigestive secondaire à la duodéno-pancréatectomie céphalique. L'embolisation est principalement indiquée en cas de syndrome sécrétoire non contrôlé. La radiothérapie métabolique reste une option mais est peu accessible en France : l'Indium n'était pas indiquée chez ce patient, du fait d'une insuffisance rénale chronique séquellaire de la streptozotocine, et en l'absence de syndrome sécrétoire menaçant. Les premiers résultats concernant les thérapies ciblées dans le domaine des CEBD pancréatiques sont très encourageants. E. Raymond *et al.* ont récemment rapporté l'efficacité du

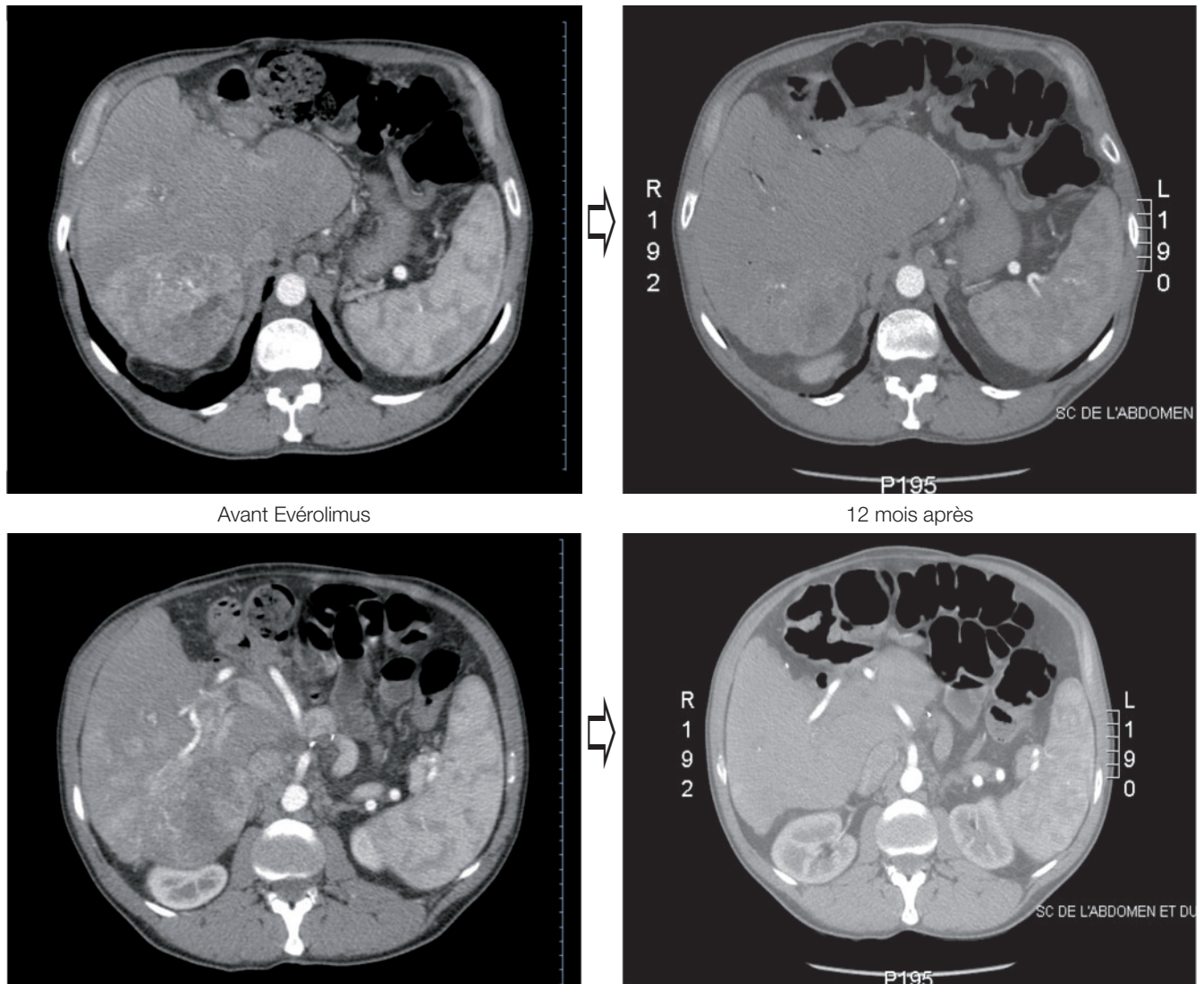


Figure 2

Scanner abdomino-pelvien avant et 12 mois après le début de l'everolimus montrant une réponse partielle selon les critères RECIST au niveau des lésions hépatiques

sunitinib *versus* placebo avec un doublement de la survie sans progression de 5,5 mois à 11,1 mois (HR : 0,34 ; IC : 0,24-0,65 ; $p < 0,001$) dans un essai de phase III incluant des CEBD du pancréas progressifs dans l'année précédant l'entrée dans l'étude (Fig. 4) [8]. La survie globale était également significativement différente : 85,2 % *versus* 92,6 % de patients en vie à 6 mois ($p = 0,02$). L'effet du sunitinib était présent dans tous les sous-groupes de patients (patients naïfs de chimiothérapie ou non, sous analogue de la somatostatine ou non, tumeurs fonctionnelles ou non). La seconde thérapie ciblée dont le développement montre manifestement un intérêt dans les CEBD est un inhibiteur de mTOR, l'everolimus. L'étude de phase II internationale multicentrique, étudiant l'effet de l'everolimus chez des patients avec un CEBD pancréatique métastatique en progression après chimiothérapie, vient d'être publiée [9]. Cet essai comprenait

deux bras non randomisés : soit l'everolimus en monothérapie à 10 mg par jour en continu, soit le même schéma associé à de l'octréotide LP30 mg/28j pour les patients recevant un analogue de la somatostatine en pré-inclusion. Cent quinze (115) patients ont reçu l'everolimus seul, et 45 la combinaison. La survie sans progression était, dans ces deux groupes, respectivement de 9,3 mois et 12,9 mois, et la survie globale de 24,9 mois dans le groupe everolimus est encore non atteinte au moment de la publication dans le groupe everolimus-octréotide LAR [18]. Le profil de tolérance de l'everolimus est, par ailleurs, tout à fait favorable [9] (moins de 5 % de toxicité grade 3-4). L'étude RADIANT-3 comparant l'everolimus (10 mg/j) au placebo chez 392 patients porteurs de CEBD du pancréas avancés et progressifs est terminée aux inclusions, et en cours d'analyse. L'apport des thérapies ciblées dans la prise en charge des CEBD semble donc bien se

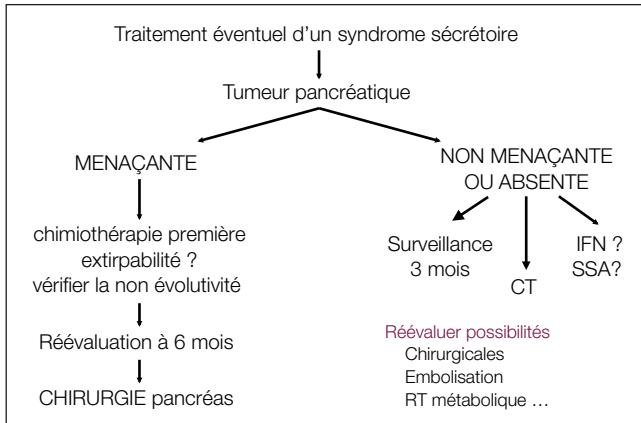


Figure 3
Stratégie thérapeutique dans les carcinomes endocrines bien différenciés du pancréas métastatique

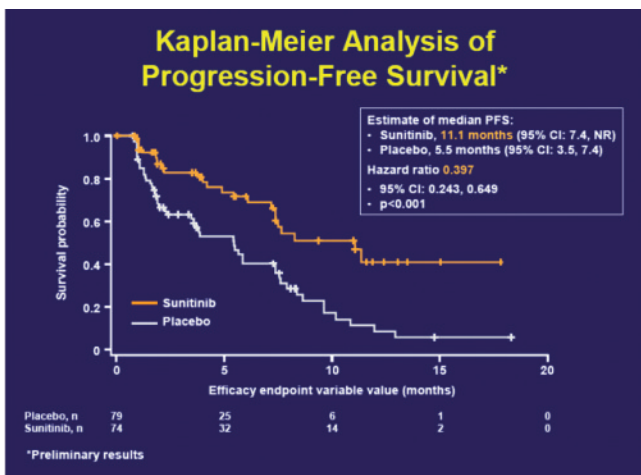


Figure 4
Survie sans progression dans l'essai de phase III, sunitinib *versus* placebo, incluant des carcinomes endocrines bien différenciés du pancréas [8]

confirmer. En revanche, leur place actuelle dans la stratégie de prise en charge reste à définir, et ne peut être proposée qu'au terme d'une concertation pluridisciplinaire étudiant toutes les alternatives possibles.

Conclusion

Les principaux messages de cette observation peuvent être résumés ainsi :

- même devant une maladie métastatique, il ne faut pas oublier de discuter une résection de la tumeur primitive si celle-ci représente une menace locorégionale à plus ou moins court terme ;
- l'une des problématiques majeures reste de définir une pente évolutive à chaque étape de la maladie : la possibilité de longues périodes de stabilité spontanée doit conduire à ne pas

surtraiter les patients ; le traitement de référence devant une maladie semblant agressive (grade histologique élevé, symptômes en rapport avec le volume tumoral, maladie rapidement progressive) reste la chimiothérapie, même si les thérapies ciblées (sunitinib et everolimus) auront vraisemblablement bientôt une AMM ; les analogues de la somatostatine peuvent avoir un intérêt à visée antitumorale en cas de tumeur lentement progressive [7], mais ils n'ont pas encore d'AMM en l'absence de syndrome sécrétoire, un essai de phase III est en cours. L'effet antitumoral des analogues de la somatostatine sur la survie sans progression n'a, en effet, été démontré pour l'instant dans une phase III que pour les CEBD de l'intestin grêle [6] ;

- la prise en charge de ces tumeurs rares, potentiellement évolutives sur des années, ne peut se concevoir en 2010 qu'au travers de réunions de concertation pluridisciplinaires spécialisées hiérarchisant les modalités thérapeutiques et les toxicités potentielles de chaque traitement. Le réseau RENATEN, par son maillage régional, présente cette vocation.

Références

1. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
2. Delaunoy T, Ducreux M, Boige V, Dromain C, Sabourin JC, Duvillard P, et al. The doxorubicin-streptozotocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma: a judicious option? *Eur J Cancer* 2004;40:515-20.
3. Cassier PA, Walter T, Eymard B, Ardisson P, Perol M, Paillet C, et al. Gemcitabine and oxaliplatin combination chemotherapy for metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinomas: a single-center experience. *Cancer* 2009;115:3392-9.
4. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, Ferrario E, Martinetti A, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002;13:614-21.
5. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, Welin S, Granberg D, Kindmark H, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-91.
6. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. 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;27:4656-63.
7. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, Schlumberger M, Rougier P. Antitumor activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer* 2001;37:1014-9.
8. Raymond E, Raoul JL, Niccoli P, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Metrakos P, Lu DR, Blanckmeister C, Vinik A. Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Sunitinib versus Placebo in Patients with Progressive, Well-Differentiated, Malignant Pancreatic Islet Cell Tumors. *WCGIC* 2009.
9. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.