

Journées R2CD
14 octobre 2017 Vannes

Tumeurs neuroendocrines digestives et GIST

Actualités 2017



Pr Bernard Meunier
Dr Aude Merdrignac
Dr Marc Pracht
Pour la RCP publique secteur 5



Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

Référentiel R2CD = TNCD

IMAD GIST

GI GIST

Tumeurs Neuro-Endocrines

Référentiel R2CD = ENETS guidelines 2016

Neuroendocrinology Vol 103, 2016

Evolution de la classification OMS

Classification OMS 2010

Groupe G3: TNE peu différenciées avec Ki67>20%
> *groupe hétérogène de tumeurs*

Tang, Clin Cancer Res, 2016
Basturk, Am J Surg Pathol, 2015

Introduction d'une différenciation au sein du groupe G3: OMS 2017

Tumeurs neuroendocrines bien différenciées avec Ki67>20% <50% ?
Carcinomes neuroendocrines peu différenciés Ki67>50% ?

> *implication clinique sur réponse chimiothérapie et pronostic*

Kidd, Nat Rev Clin Oncol, 2017

Evolution de la classification OMS

1. Tumeur neuroendocrine de grade 1
2. Tumeur neuroendocrine de grade 2
- 3a. **Tumeur neuroendocrine de grade 3**
- 3b. Carcinome neuroendocrine grade 3 (petites ou grandes cellules)

Grade 1: Mitoses < 2 et **Ki 67% < 3 (et non plus ≤ 2)**

Grade 2: Mitoses 2-20 et Ki 67% 3-20 **→ pertinence ?**

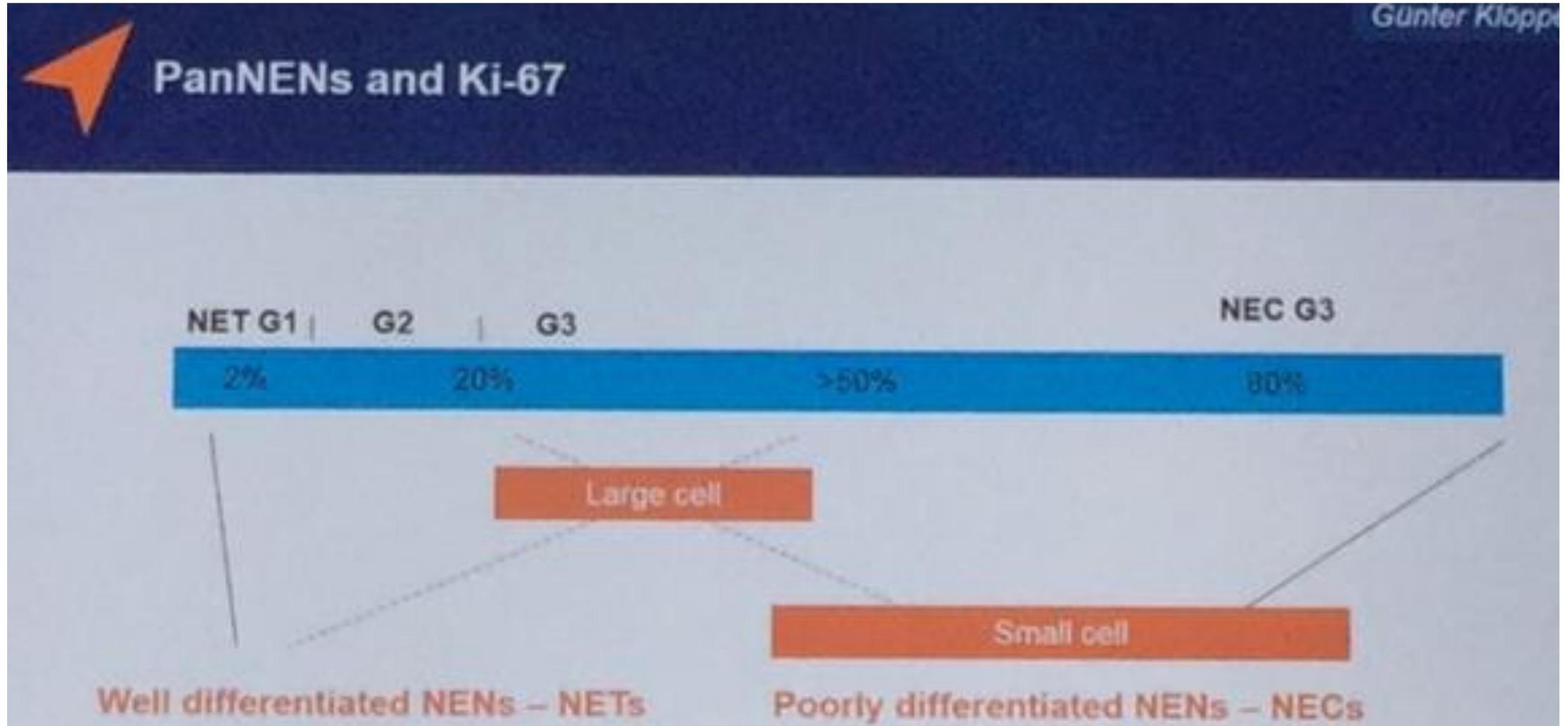
Grade 3: Mitoses > 20 et Ki67% > 20

- TNE: **bien** différencié; **Ki 67% 20- 55/60%**

- CNE: **peu** différencié; **Ki 67% $> 55/60%$**

MANEC → MINEN (Mixed NEN, ADCa **ET** autres)

Evolution de la classification OMS



Evolution de la classification OMS

Analyse rétrospective, monocentrique (hôpital Beaujon, Clichy)

Tous les patients avec TNE pancréatique bien différenciée de grade 1-2 présentant une progression radiologique (> 50 % selon RECIST) et/ou clinique majeure en 6 mois avec nouvelle analyse histologique (métachrone/diagnostic)

	n = 13
Âge, ans (médiane)	60 (45-76)
Tumeurs métastatiques	10
Tumeurs bien différenciées	13
Tumeurs de grade 1/2	2/11
Ki-67, % (médiane)	6 (2-10)
Nombre de lignes* (11/13)	
2	2
3	5
4	4

* Tous les patients ont reçu au moins 1 agent alkylant (témozolomide [n = 7], streptozotocine [n = 1] ou les 2 successivement [n = 3])

Nouvelle histologie	n = 13
Délai (années)	5 (1-14)
Différenciation	
- TNE de grade 3	7
- Carcinome peu différencié (CNE)	4
- TNE de grade 3 + CNE	2
Ki-67, % (médiane)	50 (22-85)

Traitement	L1	L2	L3	S	R	P
VP16 + platine	5			2		3
Sunitinib	1					1
Témozolomide + capécitabine	1				1	
FOLFOX et/ou FOLFIRI ± bévacizumab	3	5	2		5/8 (dispo)	

S : stabilisation de la maladie ; R : réponse ; P : progression de la maladie (meilleure réponse selon RECIST)

- Après progression histologique

- Décès : 6/13
- SG : 1,5 an (0,5-4)

→ L'évolution d'une TNE pancréatique bien différenciée de grade 1-2 vers une TNE de grade 3 ou vers un CNE est possible

→ En cas de progression radiologique et/ou clinique inhabituelle, une nouvelle biopsie peut être utile pour guider le traitement

ENETS 2016

Histologie TNE haut grade et CNE

Compte rendu histologique minimum

Morphologie (grande vs. petite cellule et **differentiation**)

Marquage chromogranine A et synaptophysine

Index de prolifération Ki-67 et index mitotique

→ Relecture TENpath pour les G3 ++

ENETS guidelines 2016
Tumeurs neuroendocrines (TNE) haut grade
et carcinomes neuroendocrines (CNE)

Garcia-Carbonero R et al., Neuroendocrinology, 2016

ENETS 2016

Traitement TNE haut grade et CNE

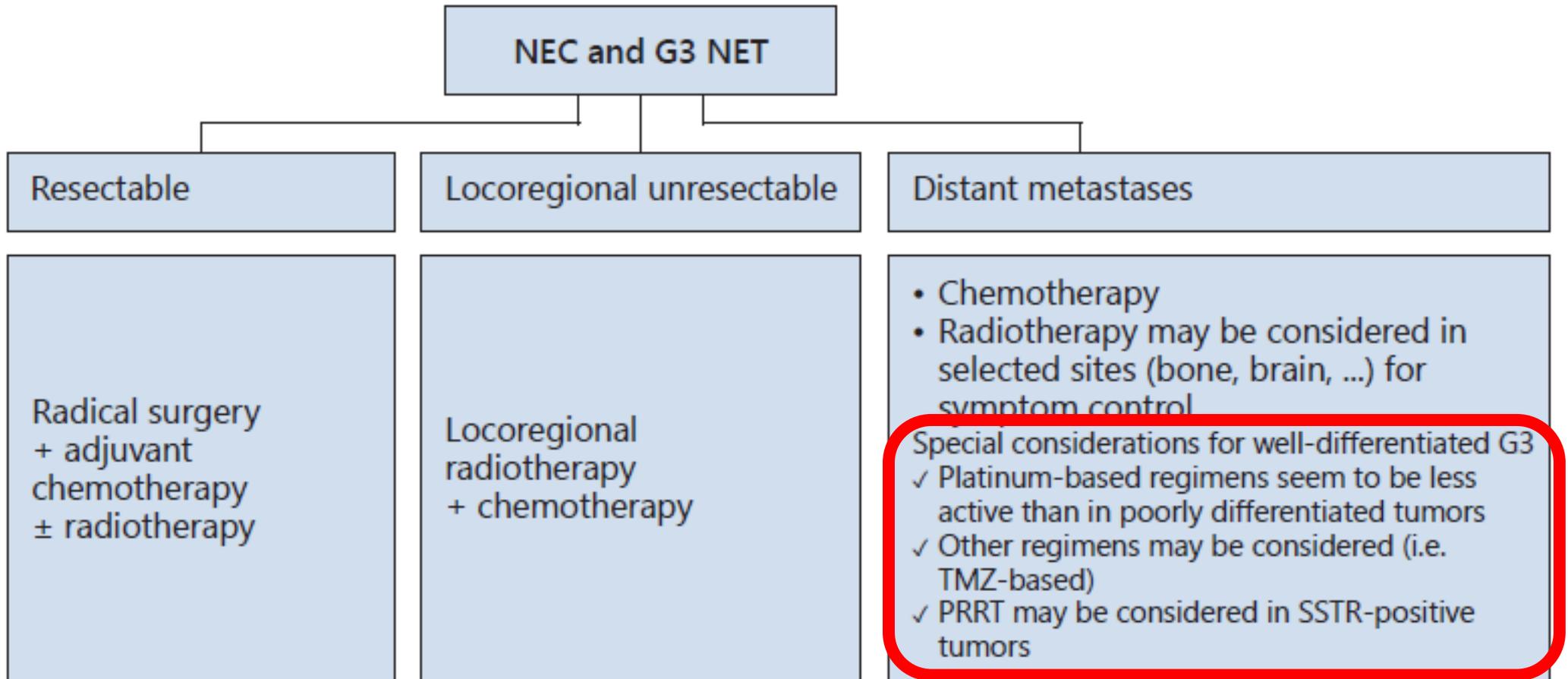
Maladie localisée

Chimiothérapie à base de platine / étoposide + traitement local (chirurgie, radiothérapie ou radiochimio combinée)

→ *meilleure survie à long terme si **chimiothérapie (néo)adjuvante***

ENETS 2016

Traitement TNE haut grade et CNE



ENETS 2016

Traitement TNE haut grade et CNE

Maladie avancée inopérable

Chimiothérapie systémique si bon état général

1ère ligne: cisplatine + étoposide; alternative carboplatine
(si CI cisplatine)

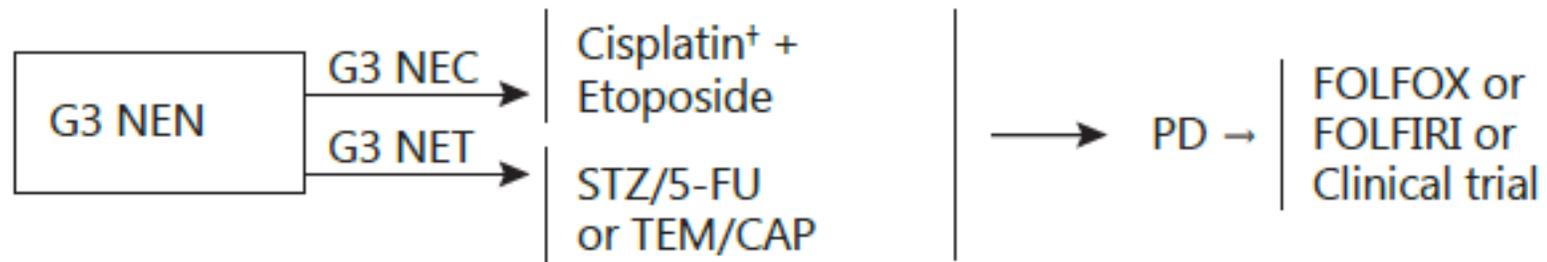
CNE (étude NORDIC)

- **Ki-67 20-55 %** : taux de réponse : 15 % - SG : 14 mois (10,7-17,3)
- **Ki-67 \geq 55 %** : taux de réponse : 42 % - SG : 10 mois (8,4-11,6)

Sorbye et al., Ann Oncol 2013

Pas d'indication de debulking

NEN G3 métastatiques ou localement avancées non résecables



ENETS 2016

Traitement TNE haut grade et CNE

Maladie avancée inopérable

2nde ligne: 5FU-irinotecan, topotécan, oxaliplatine, témozolomide

Etudes disponibles:

→ PRODIGE 41 – BEVANEC Assessment of the efficacy of bevacizumab in combination with Folfiri as second-line treatment after the failure of the cisplatin (or carboplatin)-etoposide combination in patients suffering from an advanced inoperable poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of an unknown or gastroentero-pancreatic primary cancer. A phase 2 non-comparative randomized study

→ ACSé pembrolizumab Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types: rare malignant neuroendocrine cancer: poorly differentiated tumours refractory after 2 lines of chemotherapy

TNE pancréatiques

Falconi M et al, Neuroendocrinology, 2016

TNE pancréatiques

Recommandations

Falconi M et al, Neuroendocrinology, 2016

Clinical evaluation and diagnostics

- Clinical presentation
- Biology
 - Chromogranin A, PP
- Imaging
 - CT/MRI
 - EUS (+/- EUS-guided biopsy)
 - Somatostatin receptor imaging
 - Somatostatin receptor scintigraphy (e.g., Octreoscan[®]) or ⁶⁸Gallium PET/CT

Resectable
No distant metastases

Unresectable
(or resectable
distant metastases)

Treatment

Tumor <2 cm

Option 1. Surveillance
G1, low G2, asymptomatic, mainly in the head, no radiological signs suspicious for malignancy, patient factors (personal wishes, age, co-morbidities,...);

Option 2. Surgery
G2, symptoms, patient wishes

Tumor >2 cm

Surgery^b
Limited resection only if conditions favorable to preserve organ function (otherwise, oncological resection)

Follow-up

- EUS, MRI (or CT) every 6–12 months^a
 - No change, surveillance
 - Increase in size (>0.5 cm) or final \varnothing >2 cm – surgery

- Surveillance depending on final pathology

- See section on treatment for advanced disease

TNE pancréatiques dans le cadre d'une NEM1

TNE pancréatiques non fonctionnelles <2 cm

Surveillance seule possible car associée à faible risque de mortalité liée à cette tumeur

Triponez, Ann Surg, 2017

Etude disponible:

*Cohorte prospective nationale **IPANEMA**: Incidentalomes PANcréatiques NEuroendocrines non fonctionnels de petite taille (≤ 2 cm): étude des caractéristiques clinico-Morphologiques et des prises en charge thérapeutiques*

TNE pancréatiques

Essais cliniques

Essai randomisé COOPERATE-2

Essai Ph 2R, n=160, Obj Ppal = PFS

Combinaison pasiréotide 60mg LAR+ éverolimus vs.
éverolimus seul

Pas d'augmentation PFS ni OS

Kulke et al. Ann Oncol, 2017

TNE pancréatiques

Essais cliniques

Etudes disponibles

REMINET: Étude européenne multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le lanréotide en traitement d'entretien chez des patients avec tumeurs neuroendocrines duodéno-pancréatiques non résécables stabilisées ou en réponse objective après un traitement de première ligne

BETTER-2: Essai de chimiothérapie avec ou sans bévacizumab sur les tumeurs neuroendocrines du pancréas bien différenciées. Objectif : évaluer l'efficacité sur la survie sans progression de l'association capécitabine témozolomide et 5FU – streptozotocine, et de l'adjonction de bévacizumab à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne

Biomarqueurs

Biomarqueurs prédictifs

Marqueur MGMT serait prédictif de la réponse au Témazolomide des TNE pancréatiques: faible expression IHC MGMT corrélée à un taux de réponse élevé

Cros et al. Endoc Related Cancer 2016

TNE et CNE-G3 à grandes cellules: perte de Rb prédictive d'une meilleure réponse aux chimiothérapies de type NSCLC par platine – gemcitabine ou taxane ou pemetrexed ?

Hijioka et al. Clin Cancer Res, 2017

Derks J et al. ESMO 2017 Abstr. 431 O

IHC PD-L1 \geq 1% NENs bien différenciées et réponse au pembrolizumab:

Ph 1b KEYNOTE-028 \rightarrow n=51, \geq 2 traitements antérieurs, 18% RO

+ 60% MS

Mehnert JM et al. ESMO 2017 Abstr. 427 O

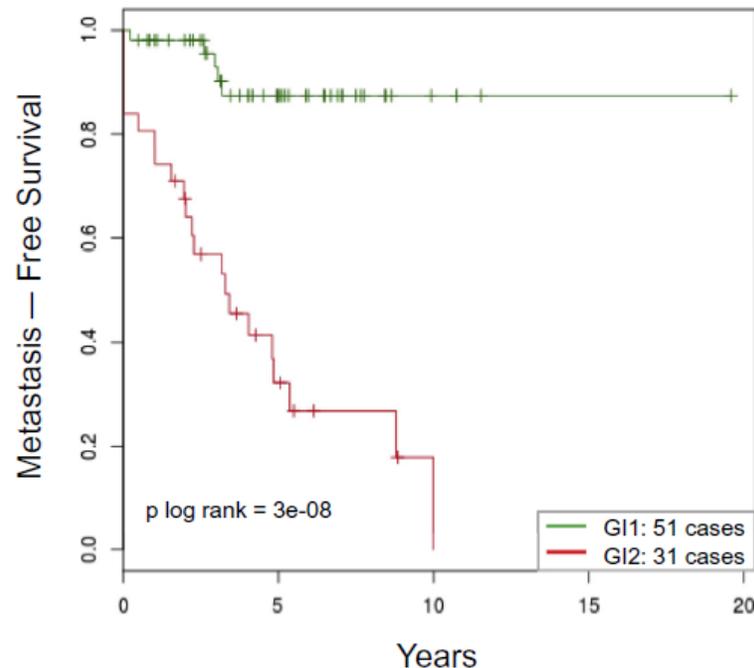
Actualités 2017 - GIST

- Blu-285: ASCO 2017 Abstr. 11011 → 100% DCR PDGFR α D842V en n-ième ligne
- DCC 2618: ESMO 2017 Abstr. 1473 O → n=42 GIST mKIT / mPGFR α , nbe médian traitements 4.8, >50% PFS 6M quelque soit mutation résistance Glivec (exon 13/14 ou 17/18)
- TAS-116 = HSP90 inhibitor: ESMO 2017 Abstr. 1479 O → Ph 2, n=40, \geq 4 traitements antérieurs, mPFS = 4.5 mois

Questions ouvertes en 2017 - GIST

- Risque intermédiaire ? Traitement adjuvant: oui ou non ? **Etude GI-GIST**

Evaluation de l'efficacité d'un traitement adjuvant par Imatinib chez les patients porteurs d'une tumeur stromale gastro-intestinale de risque intermédiaire présentant un Genomic Index de mauvais pronostic



Lartigue L et al. Genomic index predicts clinical outcome of intermediaterisk gastrointestinal stromal tumours, providing a new inclusion criterion for imatinib adjuvant therapy. Eur J Cancer 2015

Lagarde P et al. Mitotic checkpoints and chromosome instability are strong predictors of clinical outcome in gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 2012

Questions ouvertes en 2017 - GIST

- Risque (très) élevé ? Traitement de 3 ans ou à vie ? **Etude IMAD-GIST**

Etude de phase III, randomisée, multicentrique, évaluant l'intérêt de la poursuite ou de l'arrêt d'un traitement adjuvant par imatinib après 3 ans dans le traitement des tumeurs stromales gastrointestinales (GIST) avec risque de récurrence ≥ 35% selon la classification du National Comprehensive Cancer Network Task Force on GIST NCCN

Tumor Parameters		Risk for Progressive Disease*(%), Based on Site of Origin			
Mitotic Rate	Size	Stomach	Jejunum/Ileum	Duodenum	Rectum
≤ 5 per 50 HPF	≤ 2 cm	None (0%)	None (0%)	None (0%)	None (0%)
	> 2, ≤ 5 cm	Very low (1.9%)	Low (4.3%)	Low (8.3%)	Low (8.5%)
	> 5, ≤ 10 cm	Low (3.6%)	Moderate (24%)	Insufficient data	Insufficient data
	> 10 cm	Moderate (10%)	High (52%)	High (34%)	High (57%)
> 5 per 50 HPF	≤ 2 cm	None [†]	High [†]	Insufficient data	High (54%)
	> 2, ≤ 5 cm	Moderate (16%)	High (73%)	High (50%)	High (52%)
	> 5, ≤ 10 cm	High (55%)	High (85%)	Insufficient data	Insufficient data
	> 10 cm	High (86%)	High (90%)	High (86%)	High (71%)

Questions ouvertes en 2017 - GIST

- GIST “wild type” : quel traitement ?
 - Rechercher mutation BRAF (1% cas GIST), NF1 (5% → MEK inhib ?)
 - Imatinib, sunitinib, regorafenib et autres tki: inefficace
 - s’abstenir aussi longtemps que possible

Journées R2CD
14 octobre 2017 Vannes

Tumeurs neuroendocrines digestives et GIST

Actualités 2017



Pr Bernard Meunier
Dr Aude Merdrignac
Dr Marc Pracht
Pour la RCP publique secteur 5



TNE métastatiques

ENETS 2016 management métastases TNE intestinale, pancréatique et primitif inconnu

ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site

Pavel M , Neuroendocrinology 2016

TNE avec métastases hépatiques

Diagnostic

Etude rétrospective équipe Beaujon

Vascularisation des MH sur scanner peut orienter sur origine du primitif (pancréatique ou gastro-intestinal)

> 70% MH sont hypervasculaires mais type de réhaussement différent selon origine de la tumeur primitive

TNE avec métastases hépatiques

Traitement

Résection MH à visée curative

95% de guérison si envahissement hépatique <50%, TNE primitive gastrointestinale bien différenciée ou TNE pancréatique fonctionnelle

Bagante, J Surg Oncol, 2016

MH non résecables de TNE G1-G2 pancréatiques

Résection TNE primitive améliore réponse à la radiothérapie vectorisée (Y90-Dotatoc ou Lu177-Dotatate) et survie sans progression

Bertani, Ann Surg Oncol, 2016