

R2CD

Réseau Régional de Cancérologie Digestive

THESAURUS

Oncologie digestive

Mise à jour – Octobre 2017

Note aux lecteurs

Etant donné l'existence d'un thésaurus national bien élaboré et mis à jour régulièrement, le Réseau Régional de Cancérologie Digestive (R2CD) a décidé d'alléger drastiquement le thésaurus régional.

La nouvelle méthodologie de travail convenue lors de la réunion scientifique et de mise à jour du thésaurus régional qui a eu lieu en novembre 2016 consiste à :

- Répartir les différents chapitres du TNCD aux membres des RCP digestives bretonnes pour une relecture
- Présentation synthétique sous forme de powerpoint lors de la réunion de mise à jour avec les actualités non encore prises en compte dans le TNCD ou non tranchées
- Convenir en réunion des prises en charges régionales à proposer dans ces situations et pour le reste, référer au TNCD.

Cette nouvelle méthode a commencé avec les journées R2CD qui ont eu lieu les 13 et 14 octobre 2017.

Les diaporamas présentés par les relecteurs sur lesquels figurent les références sont en annexes de ce document.

Chapitres revus en 2017 et répartition par TS

- Estomac : Estomac : T3/ Lorient
- Foie-voies biliaires : T2/Quimper
- Tumeurs neuroendocrines/tumeurs rares : T5/Public-ESPIC

Nouveau format Thésaurus régional digestif

Mis à jour – réunion R2CD Octobre 2017

Le cancer de l'estomac

Cf TNCD + *Points discutés et Consensus Régional*

CHIRURGIE

2.1 Améliorer la qualité d'exérèse chirurgicale : Y a-t-il une meilleure technique ?

- Utilisation de l'endoscopie pour déterminer la marge de résection lors d'une gastrectomie par laparoscopie améliorerait le taux de marge négative (99%)
- L'utilisation de l'endoscopie peut être utile si difficultés d'accès aux examens anatomopathologiques extemporanés locaux.
- Gastrectomie par voie coelioscopie versus laparotomie :
 - o Résultats oncologiques similaires, mais bénéfice pour la récupération post-opératoire
 - o Quelques biais techniques

Conclusion : pas de recommandation pour la voie coelioscopique, uniquement dans le cadre de protocoles

2.2 Ganglion sentinelle

- A proposer uniquement dans le cadre d'essai clinique

TRAITEMENT MEDICAL

FLOT4 : le nouveau standard dans l'adénocarcinome de l'estomac et du cardia résécable ?

Conclusion : Changements proposés pour le thésaurus = FLOT péri opératoire et Recherche immunothérapie

Foie-voies biliaires

Cf TNCD cancer des voies biliaires (Dernière mise à jour 24/01/2014)

- Pas de modification de la classification de 2010 TNM 7^{ème} édition
- Pas de modification du bilan initial
- Pas de modification du traitement chirurgical
- Pas de traitement néoadjuvant
- Pas de modification de traitement en situation métastatique Schéma GEMZAR CISPLATINE

+ Points discutés et Consensus Régional

3.1. Traitement adjuvant des cancers des Voies Biliaires ?

Résultats de l'essai BILCAP : place de la Capécitabine 1250 mg/m² matin et soir pendant 14 jours, cycle de 21 jours pendant 8 cycles

Résultats intermédiaires en per-protocole

- gain de 15 mois en SG (51 vs 36 mois) et de 8 mois en SSP (25.9 vs 17.6 mois)
- Toxicité modeste et connue
- Traitement simple

Conclusion : Vu le gain de survie le traitement adjuvant par Capécitabine est actuellement recommandé...

ET :

- ***Intérêt d'une biologie moléculaire ++ en vue d'une thérapie ciblée ou une immunothérapie en situation métastatique***
- ***Guetter les résultats des études en cours***

Tumeurs neuroendocrines digestives et GIST

Cf TNCD

Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales

Référentiel R2CD = TNCD

IMAD GIST

GI GIST

Tumeurs Neuro-Endocrines : Référentiel R2CD = ENETS guidelines 2016

+ Points discutés et Consensus Régional

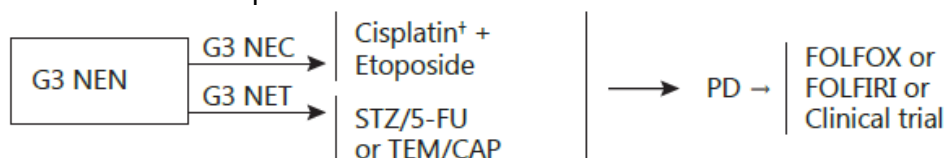
4.1. Evolution de la classification OMS 2010

- Introduction d'une différenciation au sein du groupe G3/OMS 2017
 - o **TNE: bien différencié; Ki 67% 20- 55/60%**
 - o **CNE: peu différencié; Ki 67% > 55/60%**
- Changement pour le grade 1 → Mitoses < 2 et Ki 67% < 3 (et non plus ≤ 2)
 - ☞ **Implication clinique sur réponse chimiothérapie et pronostic**
- Histologie TNE haut grade et CNE
 - o Compte rendu histologique minimum :
 - o Morphologie : grande vs. petite cellule et **différenciation**
 - o Marquage chromogranine A et synaptophysine
 - o Index de prolifération Ki-67 et index mitotique
 - ☞ Relecture TENpath pour les G3 ++

4.2. Tumeurs neuroendocrines (TNE) haut grade et carcinomes neuroendocrines

- Chimiothérapie à base de platine / étoposide + traitement local (chirurgie, radiothérapie ou radiochimio combinée)
 - ➔ **Meilleure survie à long terme si chimiothérapie (néo)adjuvante**
- **Maladie avancée inopérable** : Chimiothérapie systémique si bon état général :
 - ☞ 1ère ligne : cisplatine + étoposide; alternative carboplatine (si CI cisplatine)
 - Pas d'indication de debulking**
 - ☞ 2nde ligne : 5FU-irinotecan, topotécan, oxaliplatine, témozolomide

NEN G3 métastatiques ou localement avancées non résecables



4.3. TNE pancréatiques

- TNE pancréatiques dans le cadre d'une NEM1
 - o TNE pancréatiques non fonctionnelles <2 cm
 - **Surveillance seule possible car associée à faible risque de mortalité liée à cette tumeur**
- Des essais en cours sur les TNE pancréatiques

4.4. Biomarqueurs

- Marqueur MGMT serait prédictif de la réponse au Témazolomide des TNE pancréatiques : faible expression IHC MGMT corrélée à un taux de réponse élevé
- 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 ?
- IHC PD-L1 \geq 1% NENs bien différenciées et réponse au pembrolizumab

4.5. GIST -Actualités 2017 : Questions ouvertes

- ➔ Risque intermédiaire ? Traitement adjuvant : oui ou non ? Etude GI-GIST
- ➔ Risque (très) élevé ? Traitement de 3 ans ou à vie ? Etude IMAD-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**

4.6. TNE métastatiques

- 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
- Résection MH à visée curative pour améliorer la guérison
- Si MH non résecables de TNE G1-G2 pancréatiques, la résection de la TNE primitive améliore la réponse à la radiothérapie vectorisée (Y90-Dotatoc ou Lu177-Dotatate) et la survie sans progression.

4.7. Tumeurs neuroendocrines (TNE) haut grade et carcinomes neuroendocrines (CNE)

- 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.

Annexe 1. Présentations-synthèse des Rapporteurs (Revue de la littérature en lien avec le TNCD)

Le cancer de l'estomac - Chirurgie



Actualités ESTOMAC

Lorient
C. Mongin

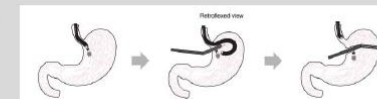
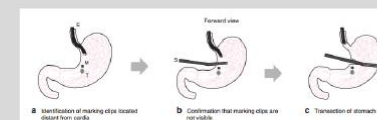
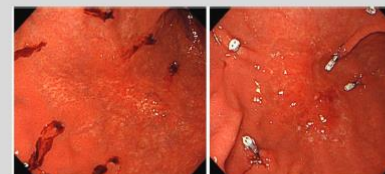


Améliorer la qualité d'exérèse chirurgicale

Br J Surg. 2017 Sep 11. doi: 10.1002/bjs.10616. [Epub ahead of print]

Use of endoscopy to determine the resection margin during laparoscopic gastrectomy for cancer.

Kawakatsu S^{1,2}, Ohashi M¹, Hiki N¹, Nunobe S¹, Nagino M², Sano T¹.



99% marges négatives

J Gastric Cancer. 2017 Sep;17(3):220-227. doi: 10.5230/jgc.2017.17.e25. Epub 2017 Aug 25.

A Promising Method for Tumor Localization during Total Laparoscopic Distal Gastrectomy: Preoperative Endoscopic Clipping based on Negative Biopsy and Selective Intraoperative Radiography Findings.

Chung JW¹, Seo KW¹, Jung K², Park M², Kim SE², Park SJ², Lee SH¹, Shin YM¹.

Gastrectomie par voie coelioscopique ?

Ann Surg. 2012 Mar;256(3):446-56. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182468274.

Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies.

J Am Coll Surg. 2010 Nov;211(5):677-86. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.07.013.

Laparoscopic surgery for gastric cancer: a collective review with meta-analysis of randomized trials.

Kodera Y¹, Fujiwara M, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Morita S, Nakao A.

Ann Surg. 2012 Jul;256(1):39-52. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182583e2e.

Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: evidence from randomized and nonrandomized clinical trials.

Zeng YK¹, Yang ZL, Peng JS, Lin HS, Cai L.



Résultats oncologiques similaires
Bénéfice sur la récupération post-opératoire

Gastrectomie par voie coelioscopique ?

Ann Surg. 2016 Jan;263(1):28-35. doi: 10.1097/SLA.0000000000001346.

Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01).

Kim W¹, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, Cho GS, Kim CY, Yang HK, Park DJ, Song KY, Lee SI, Ryu SY, Lee JH, Lee HJ; Korean Laparoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group.

1416 patients randomisées

Taux complications globales (coelio 13.0% vs open 19.9%, P = 0.001)

Taux complications abdominales (coelio 3.1% vs open 7.7%, P < 0.001).

BMC Cancer. 2010 May 5;10:355. doi: 10.1186/12885-015-1365-z.

Efficacy of laparoscopic subtotal gastrectomy with D2 lymphadenectomy for locally advanced gastric cancer: the protocol of the KLASS-02 multicenter randomized controlled clinical trial.

Hur H¹, Lee HJ², Lee HJ³, Kim MC⁴, Hyung WJ⁵, Park YK⁶, Kim W⁷, Han SU⁸.

Surg Endosc. 2017 Jul 10. doi: 10.1007/s00464-017-5730-7. [Epub ahead of print]

Long- and short-term outcomes of laparoscopic gastrectomy versus open gastrectomy in patients with clinically and pathological locally advanced gastric cancer: a propensity-score matching analysis.

Inokuchi M¹, Nakazawa M², Tanaka T², Okuno K², Gokita K², Koizumi K³.



Biais technique
Trop précoce pour recommandations ?

Jéjunostomie

J Gastrointest Surg. 2017 Feb;21(2):269-265. doi: 10.1007/s11606-016-3297-6. Epub 2016 Oct 26.

Complications of Feeding Jejunostomy Tubes in Patients with Gastroesophageal Cancer.

Choi AH¹, O'Leary MP¹, Merchant SJ², Sun Y³, Chao J⁴, Raz DJ¹, Kim JY¹, Kim J⁵.

World J Gastrointest Surg. 2017 Feb 27;9(2):53-60. doi: 10.4240/wjgs.v0.i2.53.

Critical analysis of feeding jejunostomy following resection of upper gastrointestinal malignancies.

J Surg Oncol. 2015 Aug;112(2):195-202. doi: 10.1002/jso.23983. Epub 2015 Aug 4.

An assessment of feeding jejunostomy tube placement at the time of resection for gastric adenocarcinoma: A seven-institution analysis of 837 patients from the U.S. gastric cancer collaborative.

Dann GC¹, Squires MH^{3rd}, Postlewait LM¹, Kooby DA¹, Foutsides GA², Weber SM³, Bloomston M⁴, Fields RC⁵, Pawlik TM⁶, Votanopoulos KJ⁷, Schmidt CR⁴, Eliaz A⁸, Acher AW³, Worhunsky DJ², Saunders J⁴, Levine EA⁷, Jin LX⁵, Cho CS³, Winslow EB³, Russell MC¹, Cardona K¹, Staley CA¹, Maithel SK¹.

Complications infectieuses (36% vs. 19%; P < 0.001)



Complications propres
Non systématique : malades sélectionnés

Ganglion sentinelle

World J Surg. 2017 Sep 18. doi: 10.1007/s00268-017-4226-x. [Epub ahead of print]

Sentinel Node Navigation Surgery for Early Gastric Cancer: Analysis of Factors Which Affect Direction of Lymphatic Drainage.

Shida A¹, Mitsuomi N², Fujitaka S², Takano Y², Fujisaki M², Hoshizume R², Takahashi N², Ishibashi Y², Yanaga K².

Ann Med Surg (Lond). 2017 Jun 27;20:61-65. doi: 10.1016/j.amsu.2017.06.019. eCollection 2017 Aug.

New method of indocyanine green fluorescence sentinel node mapping for early gastric cancer.

Ohdaira H¹, Yoshida M¹, Okada S², Tsutsui N¹, Kitajima M¹, Suzuki Y¹.

World J Surg Oncol. 2017 May 16;15(1):103. doi: 10.1186/s12957-017-1158-7.

Feasibility and diagnostic performance of dual-tracer-guided sentinel lymph node biopsy in cT1-2N0M0 gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic studies.

Huang L¹, Wei T¹, Chen J², Zhou D³.

Transl Gastroenterol Hepatol. 2017 May 9;2:42. doi: 10.21037/tgh.2017.05.02. eCollection 2017.

Laparoscopic sentinel node navigation surgery for early gastric cancer.

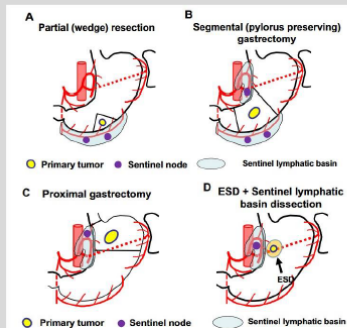
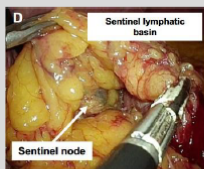
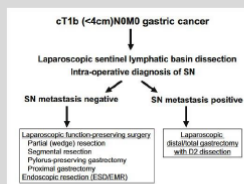
Kinami S¹, Kosaka T¹.

Ganglion sentinelle : Préservation

Gastric Cancer. 2017 Mar;20(Suppl 1):53-59. doi: 10.1007/s10120-016-0649-6. Epub 2016 Oct 6.

Function-preserving gastrectomy based on the sentinel node concept in early gastric cancer.

Takeuchi H¹, Goto C², Yahaqi N², Kitagawa Y³.

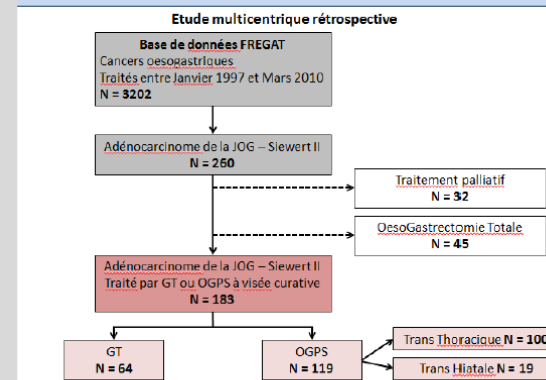


Communication Orale AFC

Adénocarcinomes de la jonction oeso-gastrique Siewert II : gastrectomie totale ou oesogastrectomie polaire supérieure ?

T. Voron, C. Gronnier, A. Pasquer, J. Théaux, J. Gagnière, G. Lebreton, B. Meunier, D. Collet, C. Mariette, F. Paye. Fregat Working Group-French-Afc

PATIENTS ET MÉTHODE



Communication Orale AFC

Adénocarcinomes de la jonction oeso-gastrique Siewert II : gastrectomie totale ou oesogastrectomie polaire supérieure ?

Le type de résection chirurgicale effectuée (GT vs OGPS) est un facteur pronostique indépendant de survie globale et sans récurrence

- Survie globale à 5 ans : 49% vs 31%
- Survie Sans Récurrence à 5 ans : 47% vs 30%

Morbi-mortalité péri-opératoire comparable

Qualité d'exérèse, la GT :

- Analyse de plus de ganglions: 23,5 vs 19,5 (p=0,009)
- Risque de résection R1: 12,5% vs 5,9% (p=0,115)

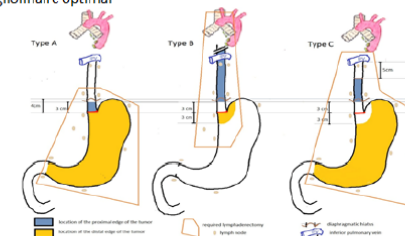
Communication Orale AFC

Adénocarcinomes de la jonction oeso-gastrique Siewert II : gastrectomie totale ou oesogastrectomie polaire supérieure ?

CLASSIFICATION FREGAT

Classification pragmatique, reposant sur 2 principes:

- Résection R0
- Curage ganglionnaire optimal



Type	Limite sup. tumeur - ligne Z	OU	Limite sup. tumeur - hiatus	ET	Limite inf. tumeur - ligne Z	Résection chirurgicale
A	≤ 3cm		≥ 1cm		≤ 3cm	GT
B	> 3cm		< 1 cm		≤ 3cm	OGPS
C	> 3cm				> 3cm	OGT

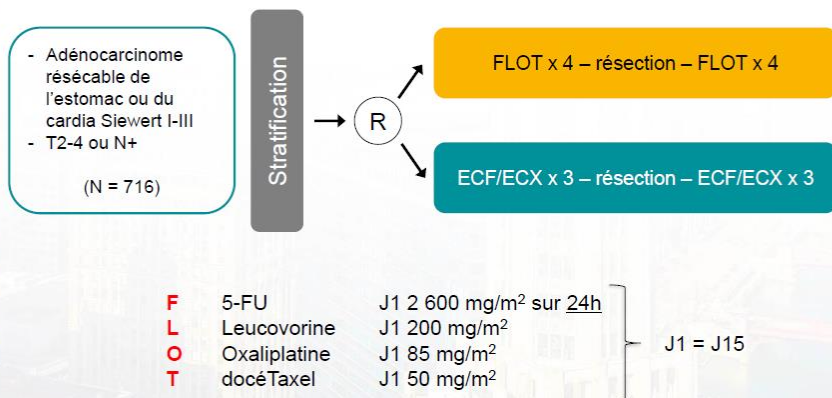


Si GT permet a priori d'obtenir R0, elle doit être préférée à l'OGPS : Siewert II

Le cancer de l'estomac – Traitement médical

FLOT4 : le nouveau standard dans l'adénocarcinome de l'estomac et du cardia résécable ? (1)

- Étude de phase II/III allemande (AIO, 38 centres)
 - Phase II : pRC : FLOT 16 % (20/128) versus ECF/ECX 8 % (8/137; $p = 0,02$)
- Al-Batran SE et al. Lancet Oncol 2016*



La Lettre du Cancérologue

ASCO® 2017 - D'après Al-Batran SE et al., abstr. 4004, actualisé

FLOT4 : le nouveau standard dans l'adénocarcinome de l'estomac et du cardia résécable ? (2)

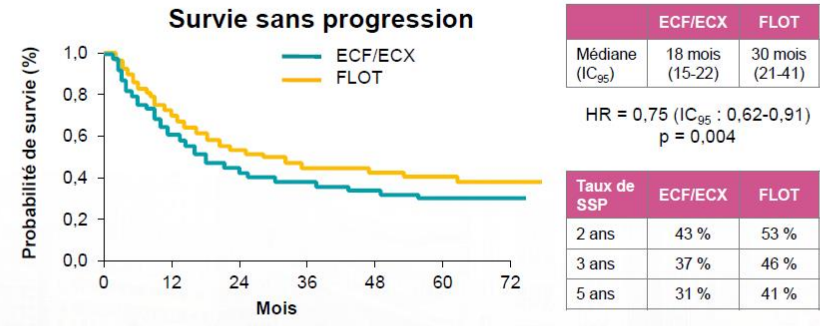
Survie globale



La Lettre du Cancérologue

ASCO® 2017 - D'après Al-Batran SE et al., abstr. 4004, actualisé

FLOT4 : le nouveau standard dans l'adénocarcinome de l'estomac et du cardia résécable ? (3)



	ECF/ECX (n = 360)	FLOT (n = 356)	p
Inclus	360 (100 %)	356 (100 %)	
Chirurgie réalisée	340 (94 %)	345 (97 %)	
Taux de résection tumorale (ITT)	312 (87 %)	336 (94 %)	0,001
Taux de résection R0 (ITT)	276 (77 %)	300 (84 %)	0,011
Nombre de ganglions réséqués (interquartile)	25,0 (19-33)	24,0 (18-32)	

FLOT4 : le nouveau standard dans l'adénocarcinome de l'estomac et du cardia résécable ? (4)

- FLOT, en comparaison à ECF/ECX, augmente les taux de chirurgie curative et prolonge la SG et la SSP
- Bénéfice trouvé dans tous les sous-groupes et analyses de sensibilité
- Pas d'augmentation de la morbi-mortalité chirurgicale, des réinterventions ou de la durée de séjour hospitalier
- Toxicité gérable (35 versus 34 %), mortalité < 1 %
- Taux de complétion des cycles de CT comparable, en particulier en postopératoire (51 versus 44 % pour ECF/ECX)

	N	Primitif (%) G/cardia/O	Complétion chimio préop (%)	Résection curative (%)	D2 pour gastrectomie (%)	Complétion chimio postop (%)	SG à 5 ans (%)
MAGIC (ECF)	250	74 / 11 / 15	91	69	32	42	36
FLOT4-AIO (ECXF)	360	44 / 56 / 0	91	77	86	37	36

Immunothérapie des cancers gastriques métastatiques

	KEYNOTE-059 Cohorte 1 Pembrolizumab	KEYNOTE-059 Cohorte 2 Pembrolizumab + 5-FU-CDDP	CheckMate 032 Nivolumab 1 + ipilimumab 3
Localisation	Estomac	Estomac	Estomac et cardia
Nombre de patients	259	25	49 (55 % cardia)
Cible	PD-(L)1	PD-(L)1	PD-1 + CTLA-4
Phase	II	II	III (3 schémas)
Ligne	3 ^e ligne ou plus	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne ou plus
PD-L1+, %	57	64	24
HER2+, %	24		
MSI, %	4		
Taux de RO, %	12 (8-16)*	60 (39-79)	24 (13-39)
Taux de RO PD-L1+/-, %	16/6	69/38 NS	40/22 NS
Taux de RO MSI/MSS, %	57/9		
Durée de réponse médiane, mois	8,4 (1,6-17,3)	5 (3-18)	7,9 (2,8-NE)
SSP médiane, mois	2 (2-2,1)	6,6 (5,9-10,6)	1,4 (1,2-3,8)
SSP à 12 mois, %			17
SG médiane, mois	5,6 (4,3-6,9)	20,8 (7,3-NE)	6,9 (3,7-11,5)
SG à 12 mois, %	23		35
Toxicité grade 3-4, %	Fatigue : 2 Anémie : 3	Mucite : 20 Neutropénie : 64	ALAT : 14 ASAT : 10 Diarrhée : 14

* 16 % en 3^e ligne versus 6 % en 4^e ligne ou plus.

Changements thésaurus proposés

- FLOT péri opératoire
- Recherche immunothérapie
- Chirurgie des Siewert II

Actualités dans les cancers des voies biliaires en 2017

Dr Karine Bideau
Service de gastroentérologie et oncologie digestive
Centre Hospitalier de Quimper
14/10/17

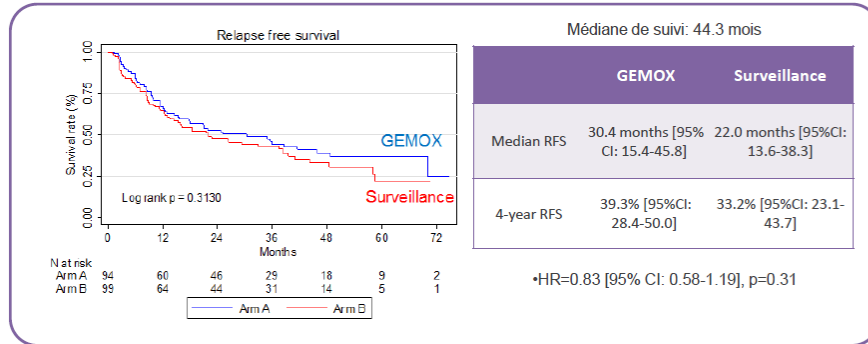
TNCD cancer des voies biliaires Dernière mise à jour 24/01/2014

- Pas de modification de la classification de 2010 TNM 7 édition
- Pas de modification du bilan initial
- Pas de modification du traitement chirurgical
- Pas de traitement néoadjuvant
- Pas de modification de traitement en situation métastatique Schéma GEMZAR CISPLATINE

Traitement adjuvant des cancers des VB

Essai BILCAP : contexte

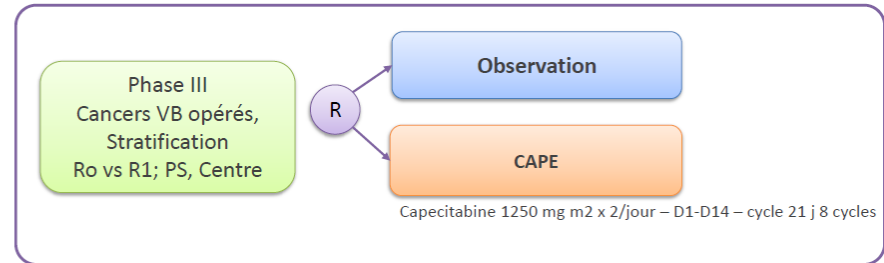
- Tumeurs rares, 20% des patients opérables, survie à 5 ans < 10 %
- Pas de ttt adjuvant actuellement recommandé
- Essai PRODIGE 12: TRT adjuvant par GEMOX versus Obs (objectif= SSR)



Edeleine et al, ASCO GI 2017. Abstract 4006

Capecitabine en adjuvant des cancers des VB

Essai BILCAP : design



- Phase III Royaume-unis, 44 centres
- Objectifs de l'étude BILCAP
 - **Objectif principal : Survie globale**
 - Objectifs secondaires: Survie sans récurrence – Toxicité- Qualité de vie

Primrose et al, ASCO 2017. Abstract 4006

Capecitabine en adjuvant des cancers des VB

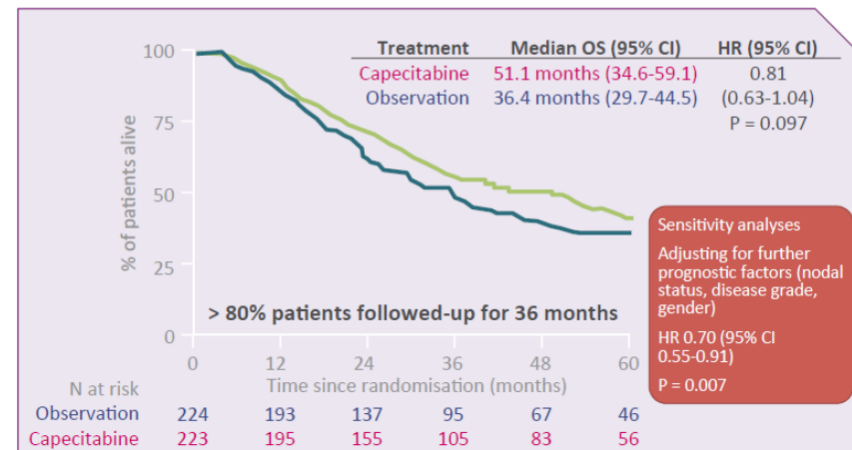
Essai BILCAP : caractéristiques des patients

	Cape (n= 223)	Surveillance (n=224)
Age médian (extrêmes)	62	64
PS 0-1 (%)	97	97
Tumeur primitive, n (%)		
Intra-hépatique	19	18
Périhilaire	29	28
Distale	34	36
Vésicule biliaire	17	18
N+ (%)	48	46
R1 (%)	38	38



Primrose et al, ASCO 2017. Abstract 4006

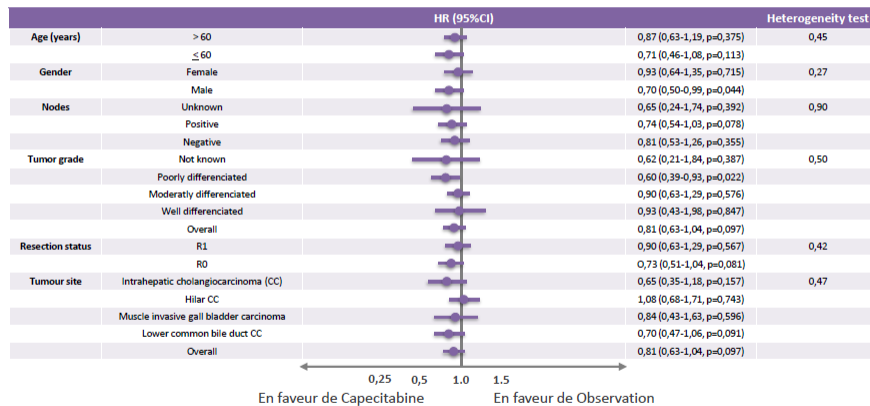
Objectif principal: SG



Primrose et al, ASCO 2017. Abstract 4006

Capecitabine en adjuvant des cancers des VB

- Essai BILCAP : analyse de sous groupes
 - Quelque soit le sous-groupe: **Bénéfice de la Capécitabine**



Primrose et al, ASCO 2017. Abstract 4006

Capecitabine en adjuvant des cancers des VB

- Essai BILCAP : conclusion
 - L'étude est négative sur son critère principal
 - Population particulière : localisation, taux de R1, N+
 - Cependant,
 - En per protocole, il est observé
 - un gain de 15 mois en SG (51 vs 36 mois)
 - un gain 8 mois en SSP (25.9 vs 17.6 mois)
 - Toxicité modeste et connue
 - Traitement simple
- Une nouvelle option ?
- Nouveau bras contrôle pour les futurs essais adjuvants ?

Primrose et al, ASCO 2017. Abstract 4006

Cancer des voies biliaires Quelques pistes pour demain

MOSCATO-01 (IGR)

Guidage de thérapie ciblée par l'étude de biologie moléculaire

- 43 patients atteints de cancers biliaires avancés
- 71 % altérations moléculaires (35/48)
- 19 patients orientés vers une thérapie ciblée avec bénéfice clinique chez 84 % des patients (stabilité ou réponse tumorale)

Immunothérapies: Keynote 028 Pembrolizumab

Rationnel:

- Sous groupes de CCIH ET EH hypermutées 5,9 %
- 10 % des tumeurs ampullaires sont MSI
- 41 % expriment les anti PDL1/89 screenés

Résultats:

24 cancers des voies biliaires inclus avec 17% de réponse objective et 34 % de maladie stabilisé

ESMO 2015

ESSAIS en Cours

- ACSE Vemurafenib et Crizotinib
- ACSE immunothérapie MSI+ non CCR
- ESSAI BREGO: Phase 1.2(IGR) association GEMOX et regorafenib dans les cancer des voies biliaires avancés

Tumeurs neuroendocrines digestives et GIST

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 ?**

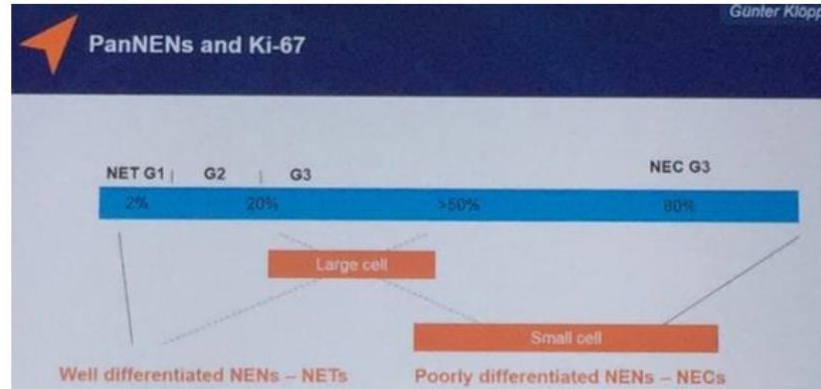
Grade 3: Mitoses > 20 et Ki67% > 20

- 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 différencié 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])

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 2017 - D'après Hentic et al., G13, actualisé

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

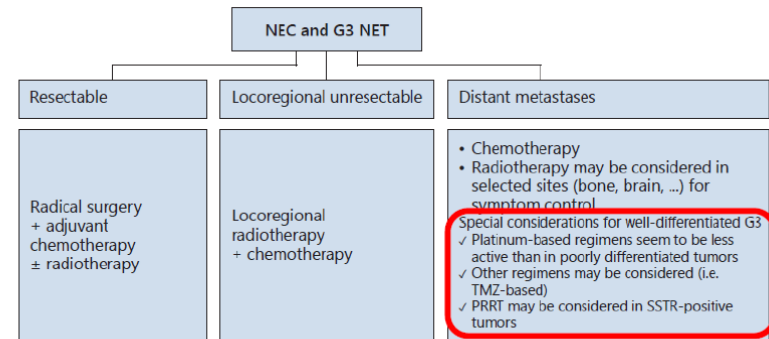
ENETS 2016 Traitement TNE haut grade et CNE

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



Garcia-Carbonero R et al., Neuroendocrinology, 2016

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)

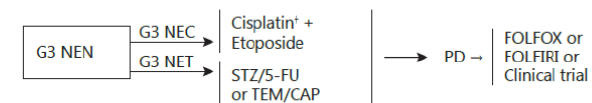
CNE (étude NORDIC)

- Ki-67 20-55 % : taux de réponse : 15 % - SG : 14 mois (10,7-17,3)
- Ki-67 ≥ 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



Strosberg, NEJM, 2017

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

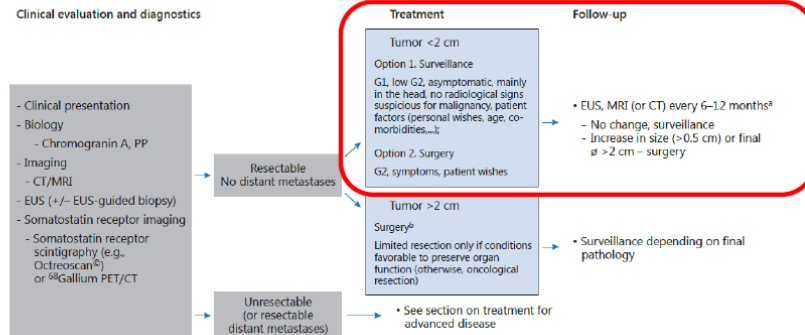
→ **ACSé pembrolizumab** Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types: rare malignant neuroendocrine cancer: poorly differentiated tumours refractory after 2 lines of chemotherapy

TNE pancréatiques

Falconi M et al, Neuroendocrinology, 2016

TNE pancréatiques Recommandations

Falconi M et al, Neuroendocrinology, 2016



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

Biomarqueurs

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 résectables stabilisées ou en réponse objective après un traitement de première ligne

BETTER-2: Essai de chimiothérapie avec ou sans bévécizumab 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 bévécizumab à la chimiothérapie en 1^{ère} ligne

Biomarqueurs prédictifs

Marqueur MGMT serait prédictif de la réponse au Témzolomide 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

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 gastro-intestinales (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
> 5 per 50 HPF	> 10 cm	Moderate (10%)	High (52%)	High (34%)	High (57%)
	≤ 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

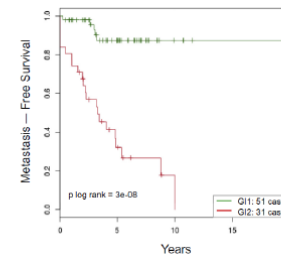
Actualités 2017 - GIST

- Blu-285: ASCO 2017 Abstr. 11011 → 100% DCR PDGFRα 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, ≥ 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

TNE métastatiques

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

Ronot, Eur J Radiol, 2017

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 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

Annexe 2. Médecins présents à la réunion de mise à jour du thésaurus - Octobre 2017

TITRE	NOM	PRENOM	ETABLISSEMENT
1	BIDEAU	Karine	Centre Hospitalier de Cornouaille - Quimper
2	BILLET	Gaëlle	CH Bretagne Atlantique - Vannes
3	DESGRIPPES	Romain	Centre Hospitalier - Saint-Malo
4	DESNE	Anne	Centre Hospitalier Bretagne Sud - Lorient
5	DOUCET	Laurent	Centre Hospitalier Universitaire - Brest
6	EDELINE	Julien	Centre Eugène Marquis - Rennes
7	EGRETEAU	Joëlle	Centre Hospitalier Bretagne Sud - Lorient
8	ETIENNE	Pierre-Luc	CARIO - Plérin
9	GESLIN	Guillaume	Cabinet médical - Vannes
10	JESTIN-LE TALLEC	Véronique	Clinique Pasteur - Brest
11	LAMARE	Laure	Cabinet médical - Vannes
12	LE MARECHAL	Cédric	Centre Hospitalier Universitaire - Brest
13	LIEVRE	Astrid	Centre Hospitalier Universitaire - Rennes
14	LOUDU	Pierre-Yves	CH des Pays de Morlaix - Morlaix
15	METGES	Jean-Philippe	Centre Hospitalier Universitaire - Brest
16	MONGIN	Cécile	Centre Hospitalier Bretagne Sud - Lorient
17	NIMUBONA	Donavine	Réseau Oncobretagne
18	PAROT-MONPETIT	Anny	Hôpital Privé Océane - Vannes
19	PRACHT	Marc	Centre Eugène Marquis - Rennes
20	THEREAUX	Jérémie	Centre Hospitalier Universitaire - Brest
21	VIAUD	Juliette	Centre Hospitalier - Saint-Malo
22	LE SOURD	Samuel	Centre Eugène Marquis-Rennes