

# Forum CANCÉROLOGIE

Dr Eric VAILLANT,  
Président de la Commission cancérologie du Cregg



# Influence de la biologie moléculaire dans les choix thérapeutiques en 2013

Dr B. BUECHER

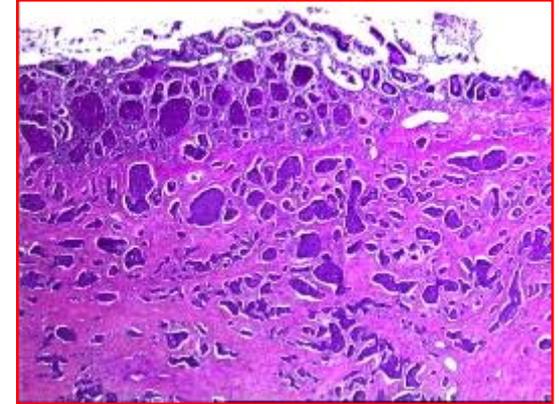


# Point sur la stratégie thérapeutique dans les Tumeurs Neuro Endocrines

Dr Olivia HENTIC  
Pôle des maladies de l'appareil digestif  
Hôpital Beaujon, Clichy



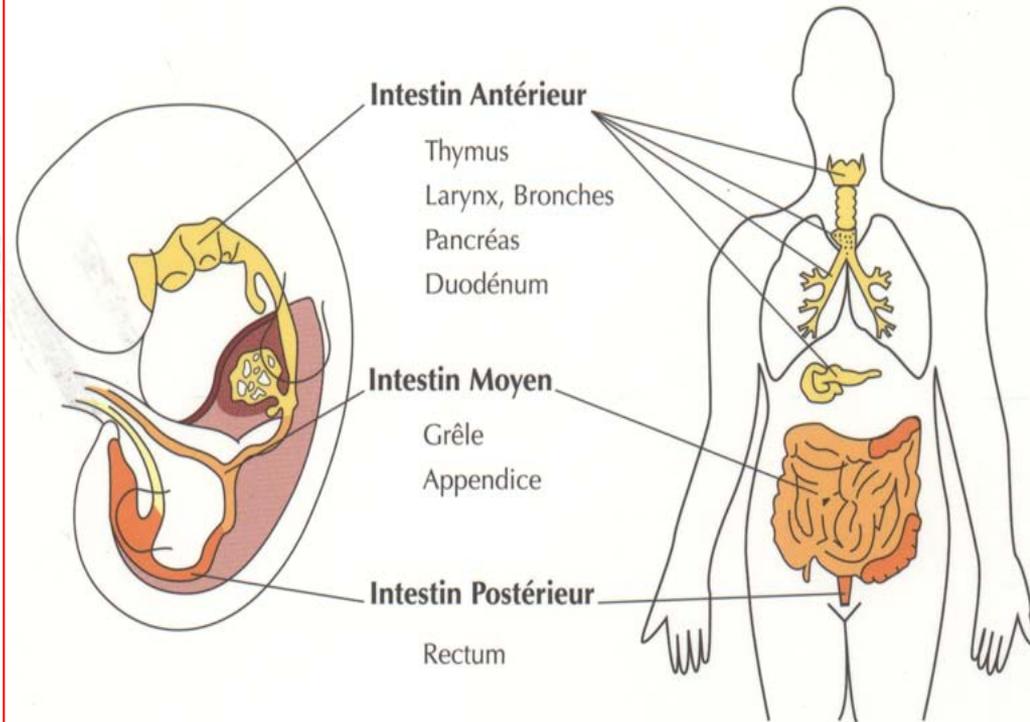
- Rares:
  - 1% de l'ensemble des tumeurs
  - incidence: 1 / 100000 / an
- Hétérogènes:
  - différents organes touchés (œsophage-rectum)
  - clinique variable (asymptomatique-sécrétions diverses)
  - pronostics extrêmement variés (survie 5 ans: 0 à 100%)
  - traitement : surveillance à transplantation hépatique
- Formes multiples parfois regroupées dans un syndrome héréditaire de prédisposition (NEM, VHL, NF1, STB)



*Bouhier et al. GCB 2004;28:203*  
*Lepage et al. Gut 2004;53:549-53*

Digestives (70%) > bronchiques

- Appendice : 20%
- Côlon et rectum : 30%
- Intestin grêle : 30%
- Pancréas : 8%
- Estomac : 5%
- Œsophage : 1%



*Modlin et al. Cancer 1997;79:813*

- Traitement en fonction de :
- différenciation tumorale / indice de prolifération (Ki-67, grade)  
**bien- vs peu - / 2% vs 3-20% vs > 20%**
- localisation du primitif
- **pancreas vs tube digestif**
- stade de la maladie
- **métastases vs aucune**
- localisation des métastases
- **hépatique vs extra**
- masse tumorale

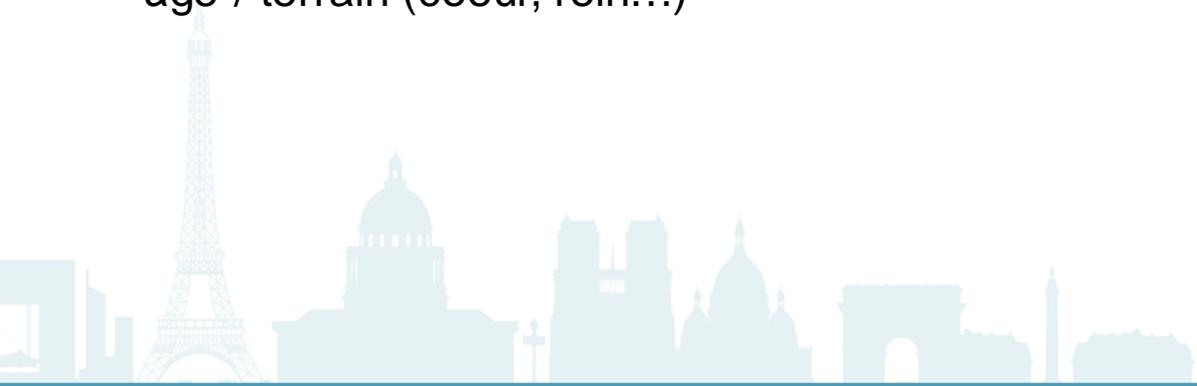
Table 4 Grading proposal for foregut (neuro)endocrine tumors

Grade	Mitotic count (10 HPF) <sup>a</sup>	Ki-67 index (%) <sup>b</sup>
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

<sup>a</sup>10 HPF: high power field=2 mm<sup>2</sup>, at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density

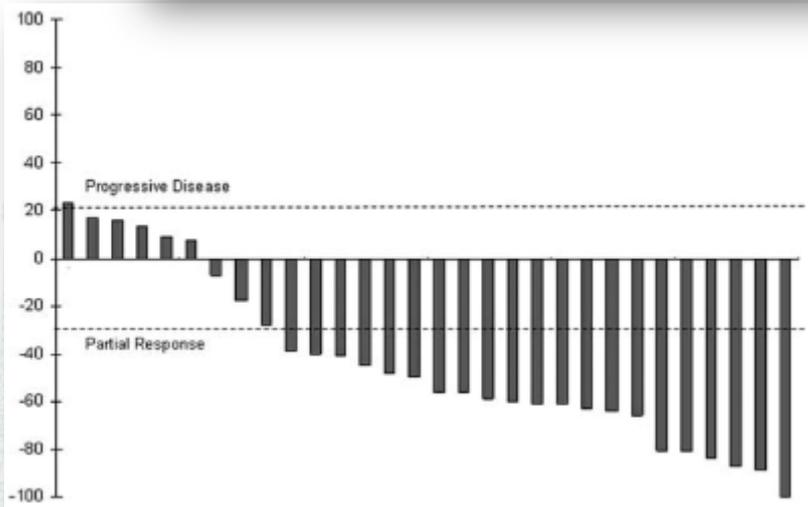
<sup>b</sup>MIB1 antibody; % of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling

- syndrome hormonal
- grade de fixation à l'Octréoscan®
- pente évolutive
- disponibilité des traitements  
    radiothérapie métabolique? (chimio)-embolisation?
- âge / terrain (coeur, rein...)



Type of study	Regimen	N	ORR (%)	Response duration (months)	Median survival (months)	References
<b>Gastrointestinal</b>						
Ph II	STZ+5FU	42	33	-	-	Moertel & Hanley (1979)
Ph II	5FU+cyclophosphamide	47	26	-	-	Moertel & Hanley (1979)
Ph II	STZ+5FU	80	22	8	16	Engstrom <i>et al.</i> (1984)
Ph II	STZ+Dox+5FU+cyclophosphamide	56	31	-	-	Bukowski <i>et al.</i> (1987)
Ph II	STZ+5FU+cyclophosphamide	9	22	-	10.8	Bukowski <i>et al.</i> (1987)
Ph II	STZ+5FU	27	16	5.3	24.3	Sun <i>et al.</i> (2005)
Ph II	Dox+5FU	25	16	4.5	15.7	Sun <i>et al.</i> (2005)
<b>Pancreatic</b>						
Randomised	STZ+5FU	42	63	17	26	Moertel <i>et al.</i> (1980)
Ph II	Dox+5FU+cisplatin	15	14		27	Rougier <i>et al.</i> (1991)
Ph II	Chlorozotocin+5FU	44	36		11	Bukowski <i>et al.</i> (1992)
Randomised	STZ+Dox	36	69	18	26	Moertel <i>et al.</i> (1992)
Randomised	STZ+5FU	33	45	14	18	Moertel <i>et al.</i> (1992)
Retrospective	STZ+Dox	16	6	18	-	Cheng & Saltz (1999)
Retrospective	STZ+Dox	16	6	3.9	20.2	McCollum <i>et al.</i> (2004)
Retrospective	STZ+Dox+5FU	84	39	9.3	-	Kouvaraki <i>et al.</i> (2004)
Ph II	STZ+Dox+5FU	11	55	15	21	Rivera & Ajani (1998)
Ph I/II	5FU+dacarbazine+epirubicin	15	27	10		Bajetta <i>et al.</i> (1998)
Ph II	Tem+thalidomide	29 (11)	25 (45)		NR	Kulke <i>et al.</i> (2006a)
Ph II	Tem+Cap	17	71			Strosberg <i>et al.</i> (2006)

- Etude rétrospective phase II
  - 30 pts avec TE pancréas métastatiques
  - Naïfs
- Capécitabine 750 mg/m<sup>2</sup> x 2/j (J1-J14)  
Témozolomide 200 mg/m<sup>2</sup> X1/j au coucher (J10-J14)  
J1 = J28
- **RO=70% (n=21), S=27% (n=8), P=3% (n=1)**
- Durée médiane ttt = 8 cycles (1 arrêt pour tox)
- SSP=18 mois (9-31) et durée de réponse=20 mois (14-26)
- SG médiane non atteinte mais à **2 ans= 92%**
- **Toxicité surtout hématologique (thrombopénie/neutropénie +++)**



Intérêt de la MGMT

*Strosberg et al Cancer 2010*

- Schéma de Moertel de type streptozotocine –adriamycine (taux de réponse 40-60%)

→ toxicités +++ (alopécie, cœur, rein..)

***ADR – STZ = chimiothérapie de référence***

***ADR 50 mg/m<sup>2</sup>/j IV lente à J1 et J21 + STZ 500 mg/m<sup>2</sup>/j IV1h J1-5  
J1 = J42***

- Temozolomide +/-5FU po (ou dacarbazine-5FU)

Tumeurs peu chimiosensibles

5FU + STZ = option

5FU 400 mg/m<sup>2</sup>/j IV2h + STZ 500 mg/m<sup>2</sup>/j IV2h J1-5  
J1 = J42



- Chimiothérapies (réputées) peu efficaces et toxiques
  - Patients peu symptomatiques et en bon état général
  - Tumeurs très vascularisées et « peu proliférantes » avec
    - forte expression de molécules pro angiogéniques (VEGF ++)
    - surexpression de récepteurs impliqués dans la prolifération cellulaire type EGFR, IGFR
    - implication importante voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR
-  Nécessité de thérapies ciblées en plein essor dans d'autres indications

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## 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.,  
Jaume 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

**SSP médiane: 11 vs 4,6 mois**

Taux de réponse: 5-10%

Nouveaux effets secondaires, parfois difficiles à gérer

Everolimus: diabète, pneumopathie

Sunitinib: toxicité cardio-pulmonaire, asthénie

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 10, 2011

VOL. 364 NO. 6

## 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 Patyna, Ph.D., Dongrui Ray Lu, M.Sc., Carolyn Blanckmeister, Ph.D., Richard Chao, M.D.,  
and Philippe Ruszniewski, M.D.

**SSP médiane: 11,1 vs 5,5 mois**

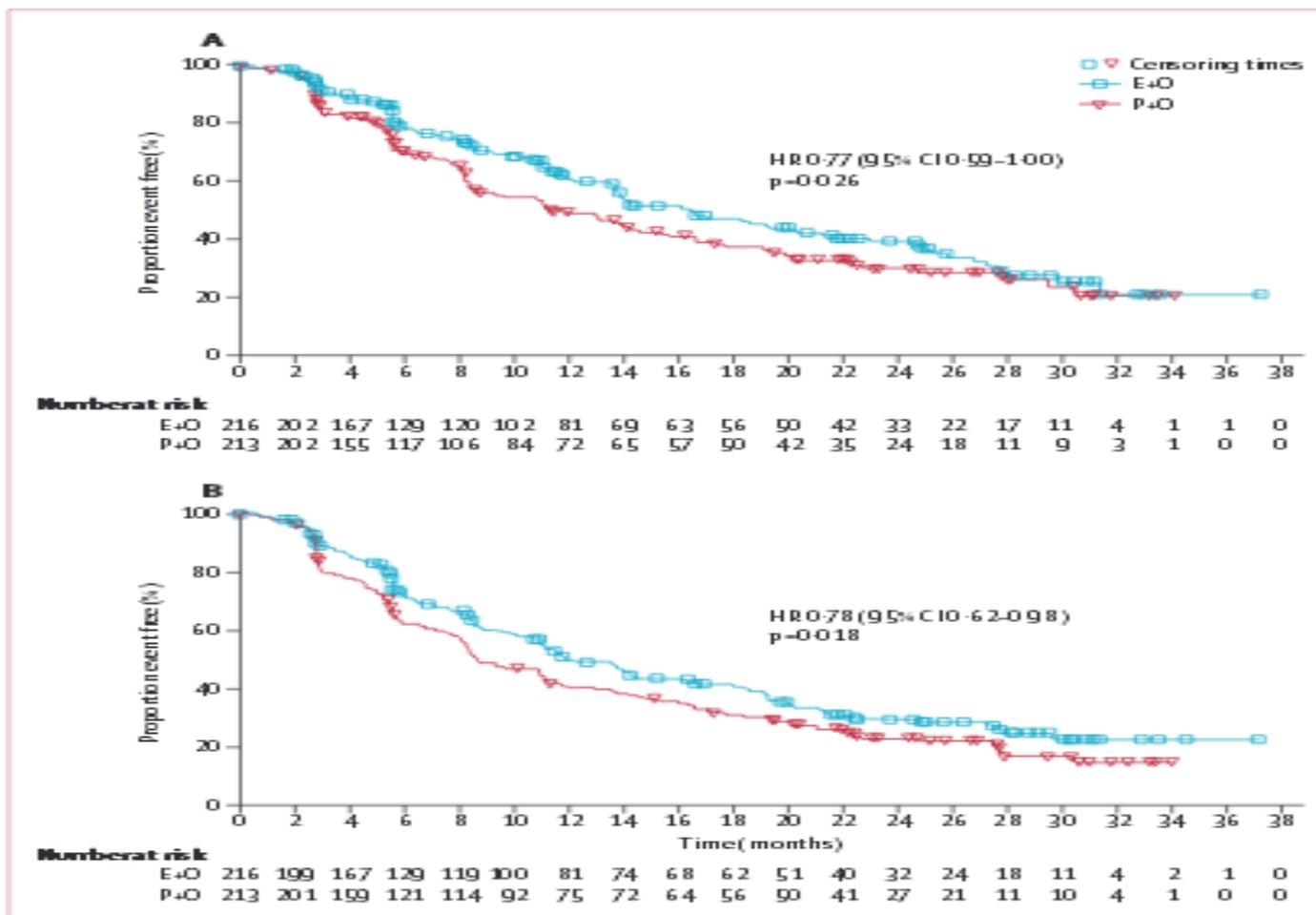
- Responsable insulino résistance, inhibition des récepteurs à l'insuline (cellules β).
- Sécrétion d'insuline « réfractaire » aux autres ttt chez patients métastatiques

*Kulke et al;  
NEJM 2009*

**Table 1. Characteristics of the Patients, Previous Therapy, and Response to Everolimus.\***

Patient No.	Age (yr)	Sex	Medical Center	Previous Therapy	Glucose Control		Tumor Response and Progression-free Survival
					At Study Entry	During Everolimus Therapy	
1	57	F	M.D. Anderson Cancer Center	Depot octreotide, radiofrequency ablation, 111-indium octreotide, hepatic-artery chemoembolization, streptozocin plus doxorubicin	Depot octreotide, diazoxide, dexamethasone, and oral feeding every 2 hr and nocturnal continuous enteral feeding	Normalization of glucose level; discontinuation of diazoxide and nocturnal feedings	Partial response for 16 mo
2	40	F	M.D. Anderson Cancer Center	Surgical debulking and radiofrequency ablation, hepatic-artery embolization, hepatic-artery chemoembolization	Depot octreotide, diazoxide, and glucose tablets	Normalization of glucose level; discontinuation of diazoxide and glucose tablets	Partial response for 29 mo
3	22	F	Dana-Farber Cancer Institute	Resection of primary tumor, surgical debulking and radiofrequency ablation, temozolomide plus bevacizumab	Intermittent symptomatic hypoglycemia despite use of depot octreotide and diazoxide	Normalization of glucose level; discontinuation of diazoxide	Stable disease for >6 mo
4	66	M	University of California, San Francisco	Depot octreotide, streptozocin plus doxorubicin, surgical debulking, FOLFOX plus bevacizumab	Glucose control requiring nocturnal dextrose infusion	Normalization of glucose level; discontinuation of nocturnal dextrose infusions	Stable disease for >6 mo

# Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study



**Figure 2: Kaplan-Meier plots of progression-free events**  
Assessed by central radiology review (A) and local investigator review (B). E+O=everolimus plus octreotide LAR. P+O=placebo plus octreotide LAR. HR=hazard ratio.

- Etude BETTER, phase II
- TNE bien différenciée, Mib < 15%
- Progression sur 12 mois
- Non pré-traitée

2 bras

**TNE Pancréas n = 34**

STZ-5FU J1 = J42- et BZV 7,5 mg/m<sup>2</sup> /21j

**TNE Digestive n = 49**

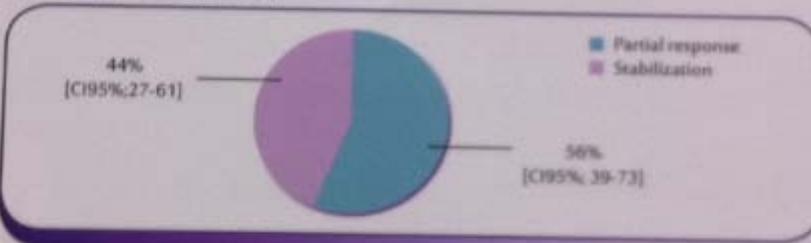
Xéroda 1000 mg/m<sup>2</sup> x2/j 14/21j et BZV

Ducreux A 4036

Mitry A 4071

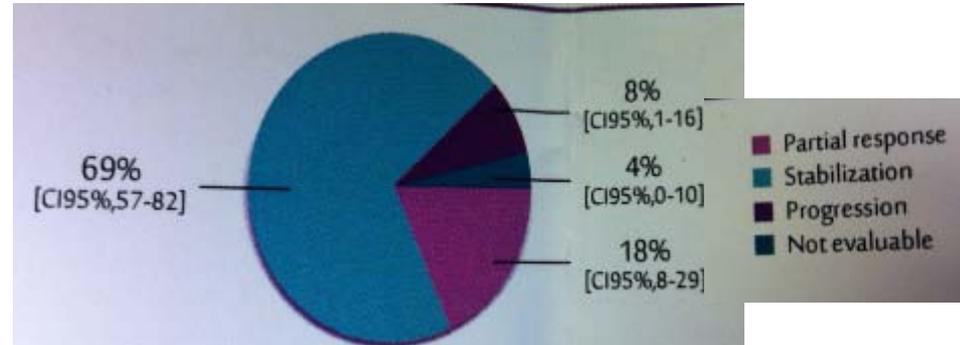
TNE Pancréas n = 34

Tumor control rate was 100% (n=34), details on response rates are presented in Figure 5.  
Figure 5: Response rate (ITT; n=34)



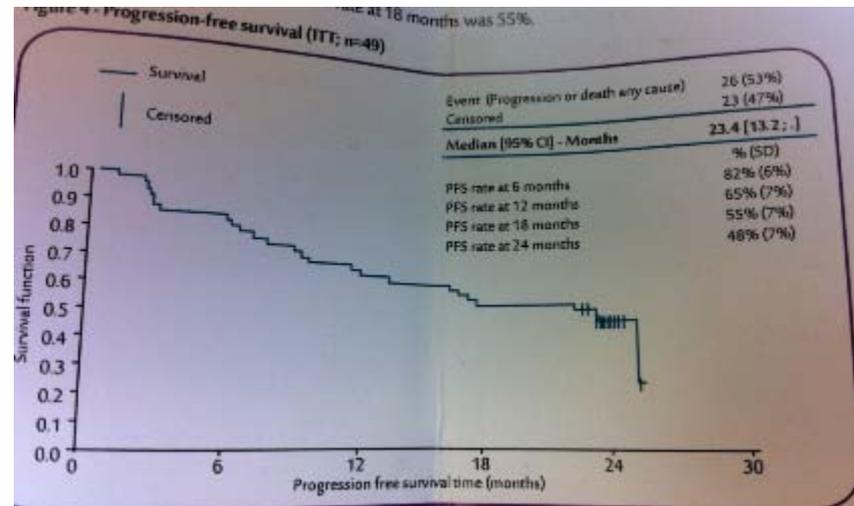
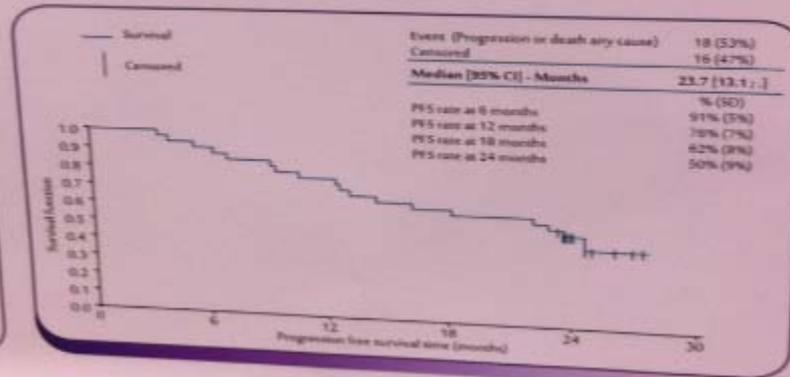
Survival rate at 24 months was 80% and median overall survival was not reached. 5 patients died (see Figure 6)

TNE Digestive n = 49



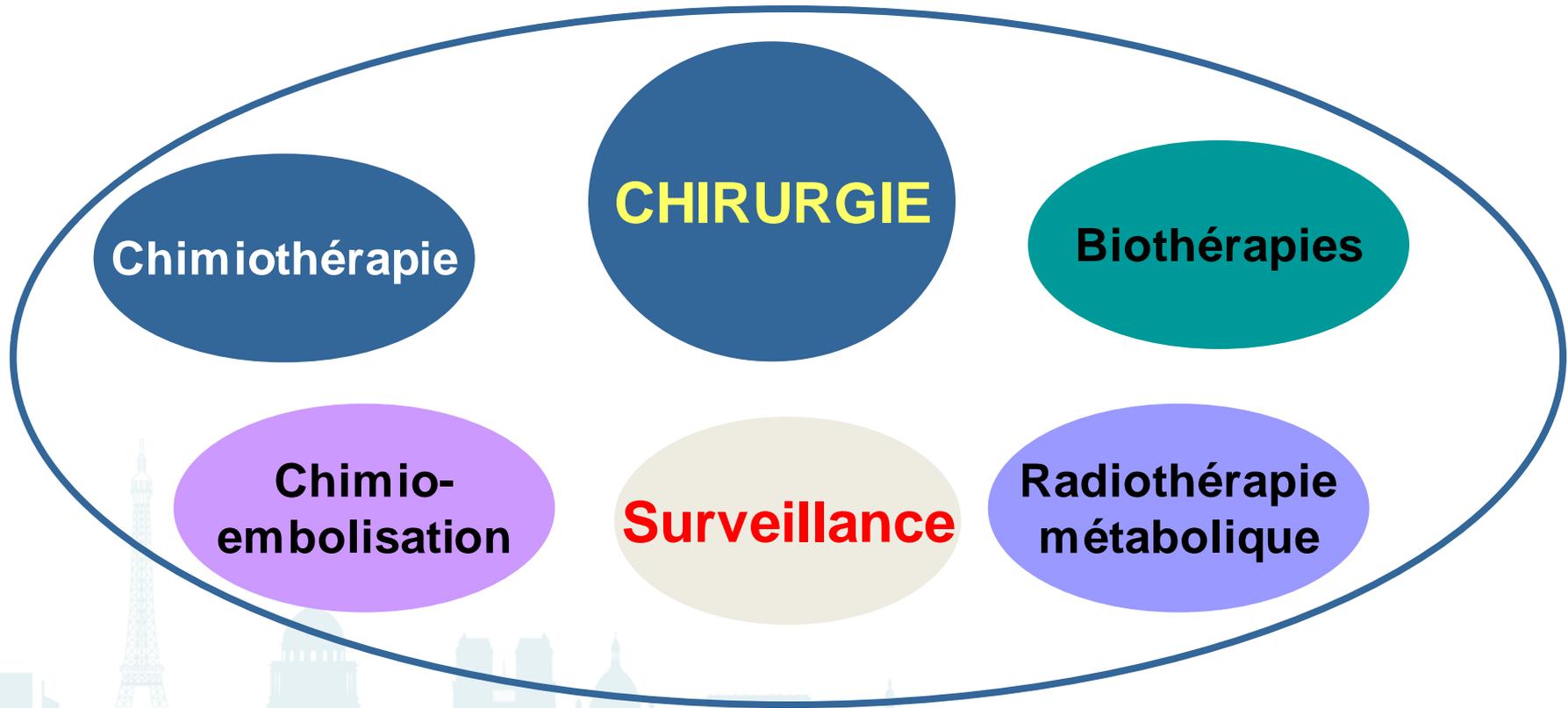
Efficacy  
After a maximum of 24 months of follow-up per patient, median PFS was 23.7 months [95%CI: 13, 1; not reached] based on 18 events. PFS rate at 18 months was 62%.

Figure 4 - Progression-free survival (ITT; n=34)



Maîtriser le syndrome hormonal

Contrôler la masse tumorale



Maîtriser le syndrome hormonal

Contrôler la masse tumorale

Chimiothérapie

**CHIRURGIE**

Biothérapies

Surveillance

Stz/Adr ou 5Fu

Tem+/- 5Fu

VP16-CDDP

(Folfox, Gemox, Folfiri)

Chimio-embolisation

Radiothérapie métabolique

Afinitor®

Sutent®

(Avastin®)

Sandostatine LP®

Somatuline LP®

Maîtriser le syndrome hormonal

Contrôler la masse tumorale

Chimiothérapie

**CHIRURGIE**

Biothérapies

Stz/Adr ou 5Fu  
Tem+/- 5Fu  
VP16-CDDP

(Folfox, Gemox, Folfiri)

Pour quels patients/tumeurs  
A quel moment?

Afinitor<sup>®</sup>  
Sutent<sup>®</sup>  
(Avastin<sup>®</sup>)

Sandostatine LP<sup>®</sup>  
Somatuline LP<sup>®</sup>

Chimio-  
embolisation

Radiothérapie  
métabolique

- Recommandations françaises
  - Thésaurus national cancérologie digestive (mai 2011)\*  
Tumeurs endocrines digestives
- Recommandations européennes
  - ENETS 2011\*\*  
Consensus guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors



1) Syndrome fonctionnel ? : urgence

2) Résécabilité ? : chirurgie, seul traitement « curateur »

3) Traitement anti-tumoral

- Progression sur 3-6 mois
- Envahissement hépatique >50%
- Symptômes
- (Métastases osseuses)



- Carcinomes bien différenciés avec métastases hépatiques (origine duodéno-pancréatiques) :
  - 1<sup>ère</sup> ligne = chimiothérapies classiques (référence)
    - STZ- adriamycine, 5FU-décitène, témozolomide-capécitabine, Folfox
  - 2<sup>ème</sup> ligne :
    - **sunitinib, évérolimus** ou chimio-embolisation (référence)
    - option: analogue de la somatostatine, interferon, Folfiri, Gemox, Xelox, 5 FU continu, embolisation, radiothérapie métabolique, transplantation..

<http://www.tncd.org/>

- Carcinomes bien différenciés avec métastases hépatiques (origine tube digestif, notamment I grêle) :
  - 1<sup>ère</sup> intention (référence)  
chimio-embolisation (interféron, analogues)
  - 2<sup>ème</sup> intention (option)  
**everolimus 10 mg/j associé à OCT,**  
5 FU continu ou oral,  
CE même si métastases extrahépatiques,  
GEMOX, FOLFOX, XELOX,  
PRRT 90Y ou 177 Lu si grade 3 – 4 sur la SRS (ATU),  
Transplantation hépatique qs

<http://www.tncd.org/>

- Carcinomes bien différenciés avec métastases hépatiques (origine tube digestif, notamment I grêle) :

- 1<sup>ère</sup> intention (ré chimio-embolisation (s))

Quid de l'Avastin®?

- 2<sup>ème</sup> intention (o everolimus 10 mg 5 FU continu ou CE même si métastases extra-hépatiques, GEMOX, FOLFOX, XELOX, PRRT 90Y ou 177 Lu si grade 3 – 4 sur la SRS (ATU), Transplantation hépatique qs

<http://www.tncd.org/>

Drug	Functionality	Grading	Primary site	SSTR status	Special considerations
Octreotide	+	G1	midgut	+	low tumor burden
Lanreotide	+	G1		+	placebo-controlled data on antiproliferative activity pending
STZ+5-FU	+/-	G1-G2	pancreas		progressive in short-term <sup>1</sup> or high tumor burden or symptomatic
TEM/CAP	+/-	G2	pancreas		progressive in short-term <sup>1</sup> or high tumor burden or symptomatic; contraindication for STZ-based regimen
Everolimus	+/-	G1-G2	pancreas		insulinoma; contraindication for CTX
Sunitinib	+/-	G1-G2	pancreas		contraindication for CTX
PRRT	+/-	G1-G2	any	+	extended disease; extrahepatic disease, e.g. bone metastases (if tumor burden not too high); high uptake of tumor lesions on Octreoscan and limited disease amenable to surgery after down-staging
Cisplatin + etoposide	+/-	G3	any	+/-	all poorly differentiated NEC

CTX = Chemotherapy; STZ = streptozotocin; SSTR = somatostatin receptor.

<sup>1</sup> 3-6 months.

Pavel M et al, Neuroendocrinology 2012;95:157-76

- **Pas d'étude comparative (chimio vs thérapies et afinitor vs sutent)**
- **Survie longue, possibilités de plusieurs ttt successifs**
- **Penser aux critères utiles à la décision**
- **Discussion RCP ++ (RENATEN)**



- “Facile”

## Carcinomes neuroendocrines peu différenciés (grade 3)

- 1<sup>ère</sup> ligne: chimiothérapie type VP1—carboplatine
- *essai phase 2: Sutent®*

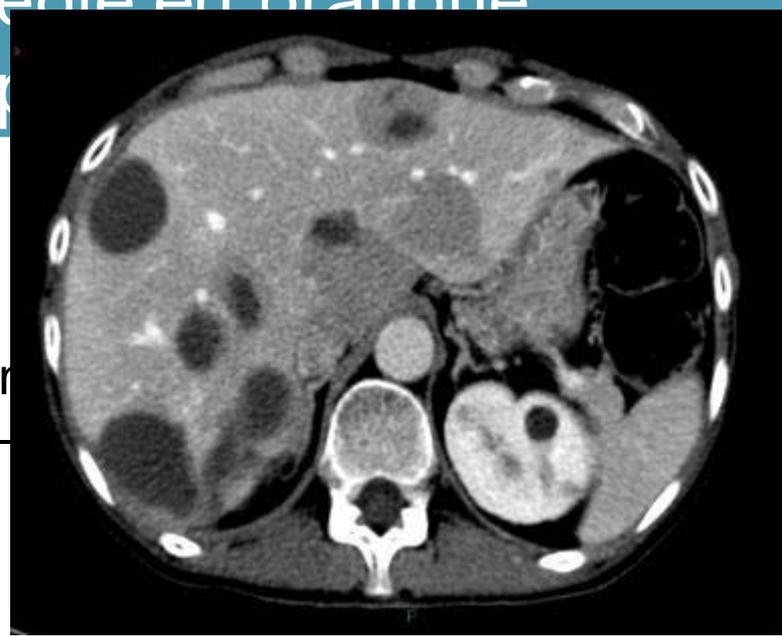
## TNE digestives

- pas de chimiothérapie recommandée en 1<sup>ère</sup> intention
- (chimio)-embolisation intra-artérielle si MH prédominantes
- surveillance ou analogues (Promid) si faible masse tumorale “disséminée” +/- lentement progressive et G1
- afinitor® si masse tumorale “disséminée” plus importante et progression franche
- *essai SUNLAND ou NETTER si progression et fixation Octréoscan +*



• "Fa  
Card

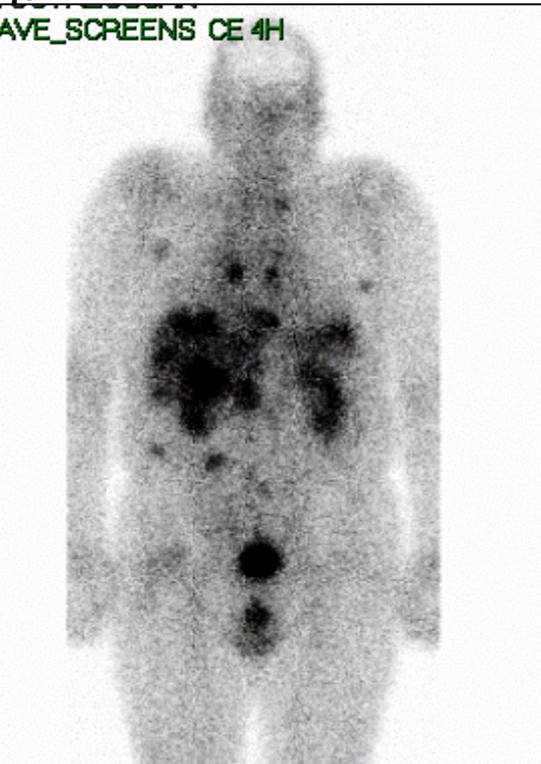
éren  
/P1-



TNE diges

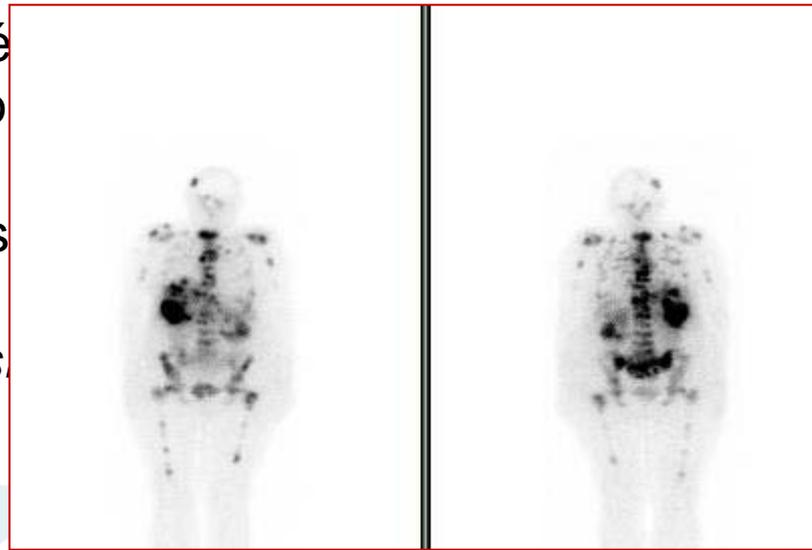
AVE\_SCREENING CE 4H

- pas
- (chi
- surv
- +/- le
- afinit
- franch
- essa



commandée en 1 ère intention

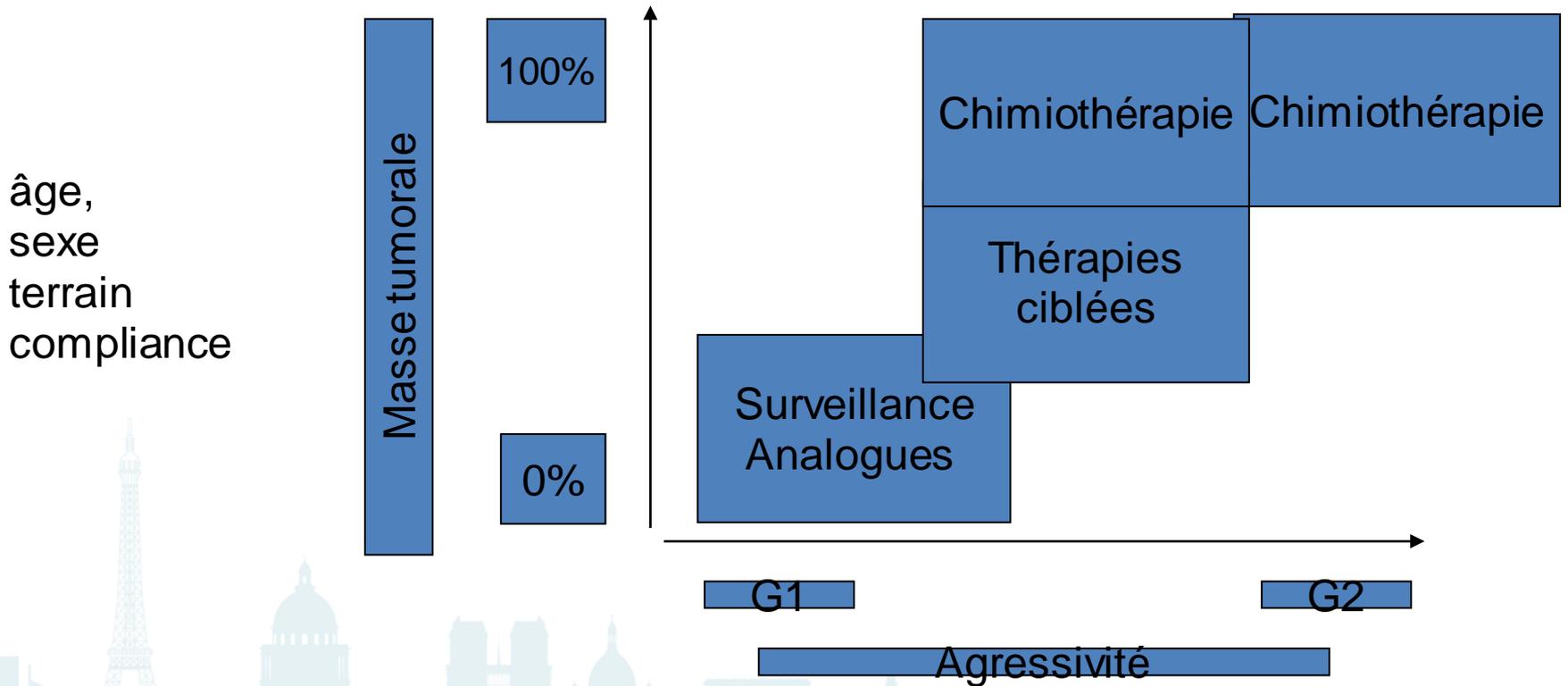
arté  
Pro  
G1  
"dis  
R s



séminée"  
ession  
n +

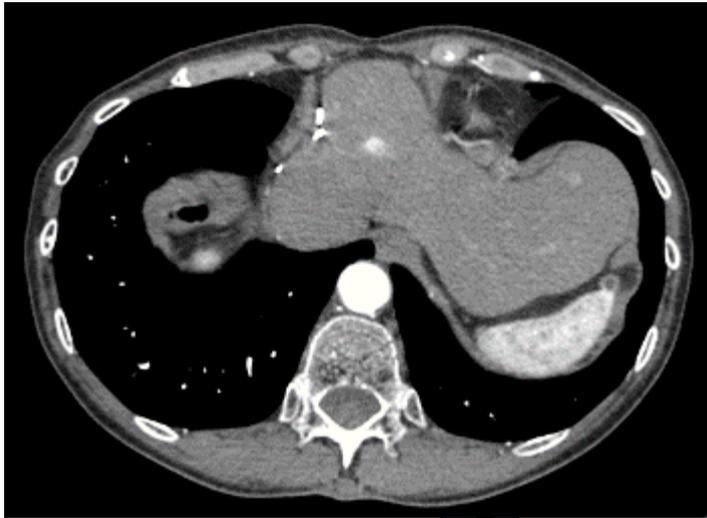
- “Difficile”

TNE pancréatique (sauf insulinoïme M+ ou stratégie néo-adjuvante)

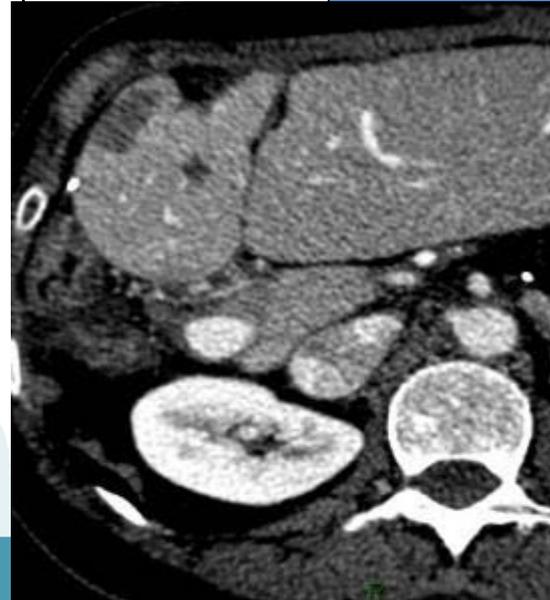


# Stratégie en pratique

## Chimiothérapie vs thérapies ciblées



sexe



- Thérapies ciblées
  - nouvelles armes efficaces
  - pas d'étude de stratégie thérapeutique (nécessaire?, étude Seqtor prévue: 5FU-STZ puis everolimus vs inverse)
  - guidelines françaises et européennes: 2 ème ligne le plus souvent (pancréas ++)
  - attention compliance, effets secondaires (patients peu symptomatiques)
- Questions : durées de traitement (vs arrêt après qq mois si chimio), associations (chimiothérapies, analogues, embolisations...), évaluation tumorale.
- Discussions RCP, Renaten

# Actualités dans les congrès en 2013 : les publications qui changent la stratégie thérapeutique

Dr J DESRAMÉ



# Faut-il obligatoirement opérer un cancer du rectum après RT-CT ?

Dr Laurent QUERO



# Pause et rencontre avec les partenaires



# Forum CANCÉROLOGIE

Dr Eric VAILLANT,  
Président de la Commission cancérologie du Cregg



# Table ronde sur le cancer colorectal métastatique



## Table ronde sur le cancer colorectal métastatique

# Nouveaux anti-angiogéniques : molécules , mode d'action et place dans la stratégie thérapeutique,

Dr G. LLEDO



## Table ronde sur le cancer colorectal métastatique

Stratégie thérapeutique dans le CCR métastatique :  
quelle molécule en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne ?

Quelle place des anti-angiogéniques avant ou après  
exérèse de métastases hépatiques ou pulmonaires

Dr Di FIORE



## Table ronde sur le cancer colorectal métastatique

# Faut-il opérer la tumeur primitive en situation métastatique palliative ?

Dr M. KAROUI



# Déjeuner et rencontre avec les partenaires

(Espace Rodin situé au niveau B de l' hôtel)

