

**CHIMIOThERAPIE DANS LES CARCINOMES  
NEUROENDOCRINES DIGESTIFS  
RESECABLES:  
une étude multicentrique**

**Dr Anna Pellat (CCA)**  
Service d'oncologie  
Hôpital Saint Antoine



Le 09/12/2017  
GR DIG



# INTRODUCTION

- Néoplasies neuroendocrines digestives (NNE): tumeurs rares pouvant atteindre tout le tube digestif
- Classées selon leur degré de différenciation et le Ki-67 (OMS 2017)
- **Carcinomes neuroendocrines digestifs (CNE) = tumeurs peu différenciées ET de grade 3 (Ki-67 >20%)**
  - 15% des NNE digestives
  - Diagnostic sous une forme localisée dans < 50% des cas
  - Pronostic sombre

*WHO classification of tumours of endocrine organs, 2017*  
*Pellat et al, Bulletin du cancer, 2016*

# INTRODUCTION

- **Traitement des stades localisés de CNE digestifs:**
  - **Chirurgie** (dans un but curatif),
  - **Chimiothérapie adjuvante** par 4 cycles d'étoposide (VP16) et sels de platine (*avis d'experts par analogie aux TNE pulmonaires peu différenciées*)
- Pas d'étude clinique sur le rôle de la chimiothérapie dans cette indication

**Etudier l'impact de la chimiothérapie chez les patients atteints de CNE digestifs localisés opérés**

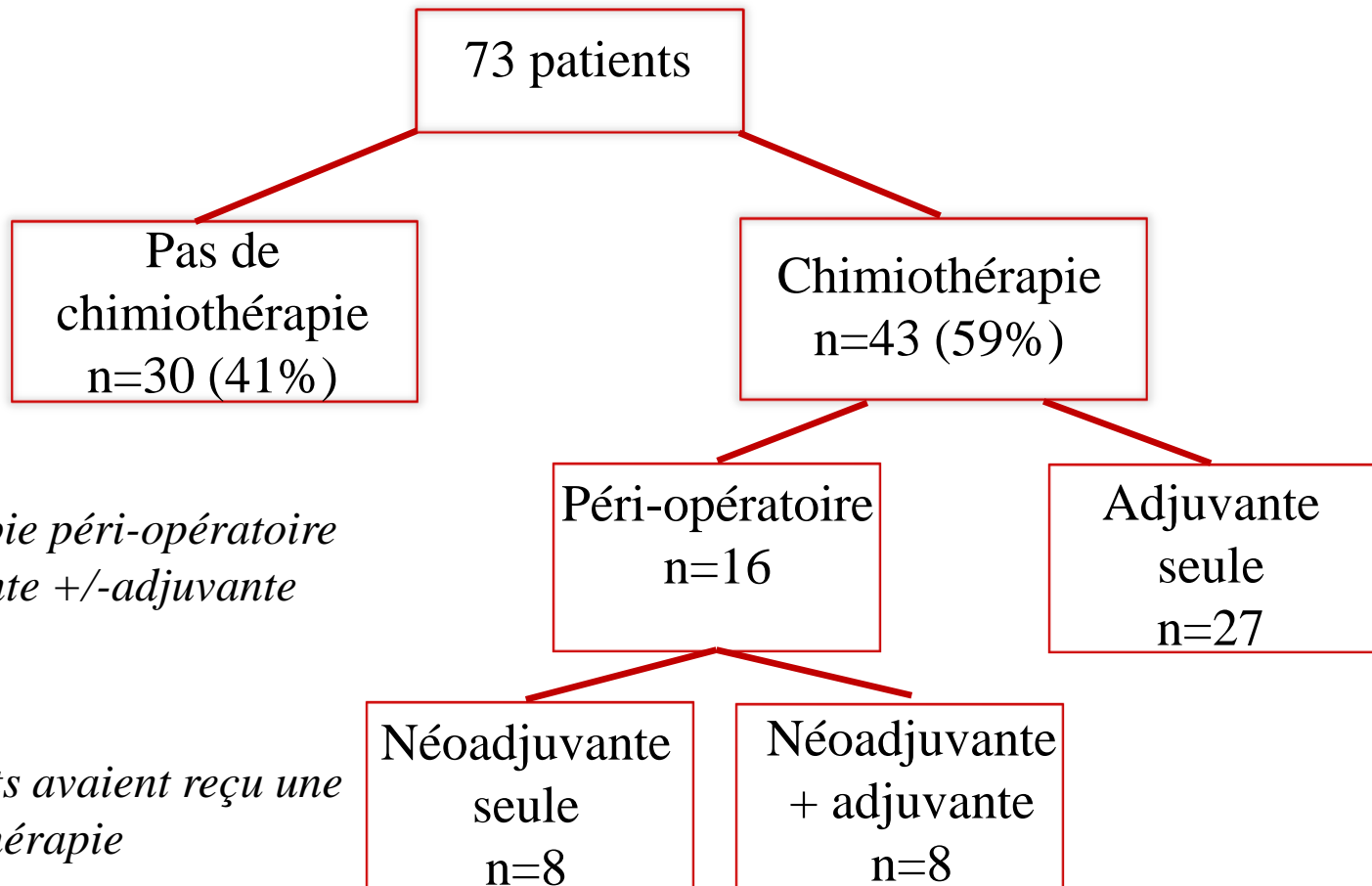
# METHODOLOGIE

- Etude rétrospective observationnelle multicentrique française
- Inclusion de patients traités entre 01/01/2000 et 31/12/2016
- **Critères d'inclusion :**
  - CNE, **Ki 67 >20%** : relecture dans chaque centre si valeur non disponible (pas de relecture centralisée)
  - Atteinte dite **localisée**
  - Traitement par chirurgie avec résection **R0 ou R1**
  - Administration ou non d'une chimiothérapie

# METHODOLOGIE

- **Analyses de survie** : survies globale (OS) et sans progression (SSP) pour l'ensemble de la population
- **Etude en analyses univariée et multivariée de l'impact pronostique de 10 facteurs**
- **Etude de la toxicité de grades 3 et 4 selon le NCI-CTCAE v4**

# RESULTATS



*Chimiothérapie péri-opératoire  
= néoadjuvante +/-adjuvante*

*NB : 4 patients avaient reçu une  
radiochimiothérapie  
néoadjuvante*

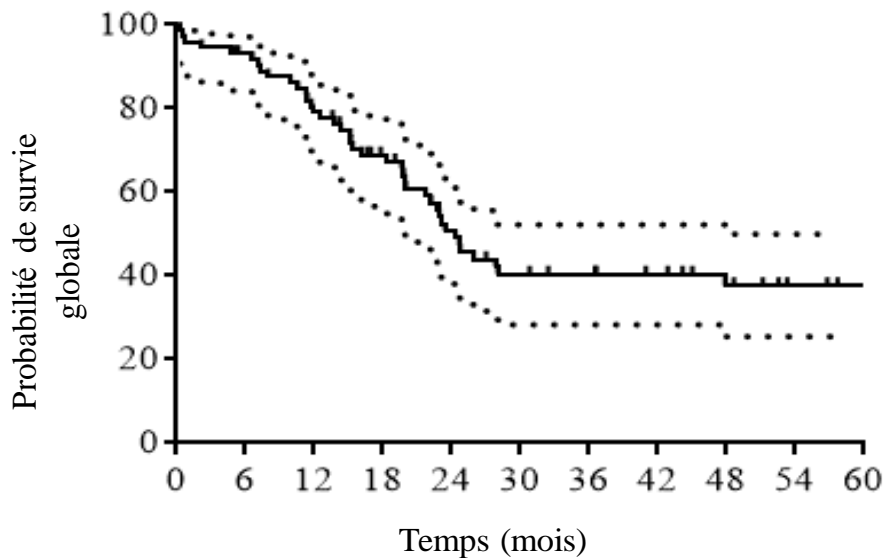
# RESULTATS : caractéristiques

- Age médian : 68 ans , 62% hommes
- 36% atteinte colo-rectale, 34% atteinte pancréatique ou ampullaire
- 58% de CNE à grandes cellules
- 88% de marges de résection R0
- Médiane Ki-67 : 70%
- 62% des patients avec pN+
- Patients OMS 0 ou 1 en préop

# RESULTATS : survie

## Survie globale :

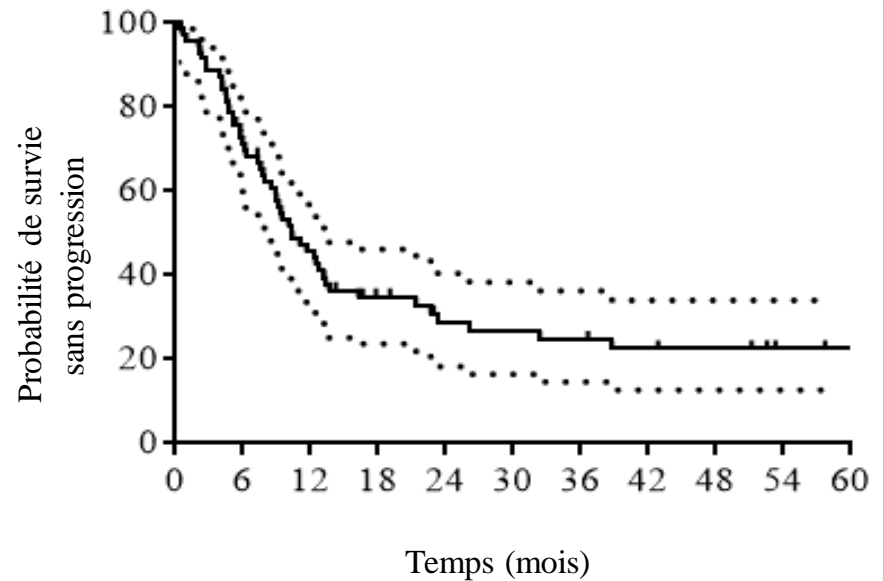
- Médiane SG = 24 mois
- 43 décès
- Suivi médian = 47 mois



Patients à risque  
73 66 56 43 30 23 21 18 14 10 8

## Survie sans progression :

- Médiane SSP = 9 mois
- Taux de rechute de 67%



73 48 30 19 14 13 15 10 9 6 5



# RESULTATS : analyses univariées

FACTEURS	Survie globale		Survie sans progression	
	RR	P	RR	P
Age ≥ 68 ans	1,35	0,348	1,12	0,69
Sexe masculin	1,35	0,48	1,0	0,99
<b>Ki-67</b>				
≥55%	1,21	0,57	1,14	0,67
≥70%	1,75	0,09	1,49	0,18
≥80%	1,61	0,15	1,93	0,026*
Grandes cellules	0,94	0,85	0,93	0,79
Marges de résection R1	1,54	0,30	1,61	0,24
Chimiothérapie péri-opératoire	0,21	0,0047*	0,36	0,014*
Chimiothérapie adjuvante seule	0,71	0,045*	0,72	0,038*
Chimiothérapie	0,38	0,0026*	0,44	0,0046*
Localisation : atteinte colo-rectale	0,95	0,88	0,99	0,97
Statut ganglionnaire pN+	3,11	0,0046*	2,03	0,033*

# RESULTATS : analyses multivariées

Survie globale	RR	p
Statut ganglionnaire pN+	3,91 IC(1,75-8,74)	0,00088*
Chimiothérapie	0,32 IC(0,17-0,61)	0,00055*
Ki-67 ( $\geq 80\%$ )	1,96 IC(1,01-3,80)	0,045*
Survie sans progression		
Statut ganglionnaire pN+	2,54 IC(1,30-4,96)	0,0061*
Chimiothérapie	0,36 IC(0,20-0,66)	0,00099*
Ki-67 ( $\geq 80\%$ )	2,21 IC(1,20-4,09)	0,0011*

# RESULTATS : toxicité

- **Pas de chimiothérapie : 30 patients**
  - non proposée chez 70% (indépendamment de l'état général)
- **Chimiothérapie : 43 patients**
  - Sels de platine + VP16 (90%)
  - Médiane de 4 cycles par patient
    - 16 toxicités grades 3 et 4 selon le NCI-CTCAE v4
    - Aucun décès toxique
- **Autres :**
  - 3 décès post opératoire (<1 mois)

# CONCLUSION

- Médiannes de **survie courtes (10 mois de SSP et 24 mois de SG)** ,  
taux de **rechute élevé (67 %)**
- Intérêt d'une **chimiothérapie (toutes modalités) par sels de platine et VP16**
- **Statut ganglionnaire pN+** : facteur indépendant (SG et SSP)
- **Ki67  $\geq$ 80%** : facteur indépendant (SSP et SG)
- Pas de décès toxique

# POINTS FORTS

- Cohorte « pure » de CNE digestifs localisés
- Nouvelles entités : MANEC, TNE bien différenciées G3
- Première étude s'intéressant à la chimiothérapie et à la stratégie thérapeutique (dans cette indication)
- Données nouvelles : chimiothérapie néoadjuvante, statut ganglionnaire

# LIMITES

- Etude rétrospective et observationnelle
- Faible nombre de patients (pathologie rare)
- Longue période de traitement
- Donnée manquante : OMS post opératoire
- Pas de standardisation stricte de la pratique clinique
- Pas de relecture centralisée histologique (TENpath)

Biais de  
sélection

Biais  
d'interprétation

# DISCUSSION

- **Rôle de la chimiothérapie néoadjuvante :**
  - Eviter la chirurgie chez les patients qui vont avoir une progression métastatique rapide
  - Evaluer l'efficacité du protocole de chimiothérapie choisi
- **Importance du statut ganglionnaire :**
  - Post-opératoire : pas d'impact sur la stratégie thérapeutique
  - Pré-opératoire : évaluation du statut ganglionnaire par PET scanner recommandé (peu fait)

# POUR ALLER PLUS LOIN

- Seuil de Ki-67 ?
- Localisation initiale tumorale : rôle de la radiothérapie ou d'une association radio-chimiothérapie (*tumeurs neuroendocrines pulmonaires peu différenciées*) ?
- Perspective d'une cohorte prospective française ou internationale évaluant l'apport de la chimiothérapie péri-opératoire ?
- Place de nouveau traitement (immunothérapie) ?

*Sorbye et al., The NORDIC NEC study, Ann oncol, 2013*

*Haugvik. et al., Ann Surg Oncol, 2016*

*Brieau et al., Medicine, 2015*



**MERCI DE VOTRE  
ATTENTION**

