

# Facteurs moléculaires prédictifs de la réponse aux traitements des carcinomes neuroendocrines peu différenciés gastro-entéro- pancréatiques

*Bourse de recherche 2017*

*DU GROUPE D'ETUDES DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES (GTE)*



**Question in poorly differentiated neuroendocrine  
carcinomas:  
Same chemotherapy for every one?**

**Platinum etoposide +/- Radiation therapy**

At metastatic stage: about 1 year overall survival

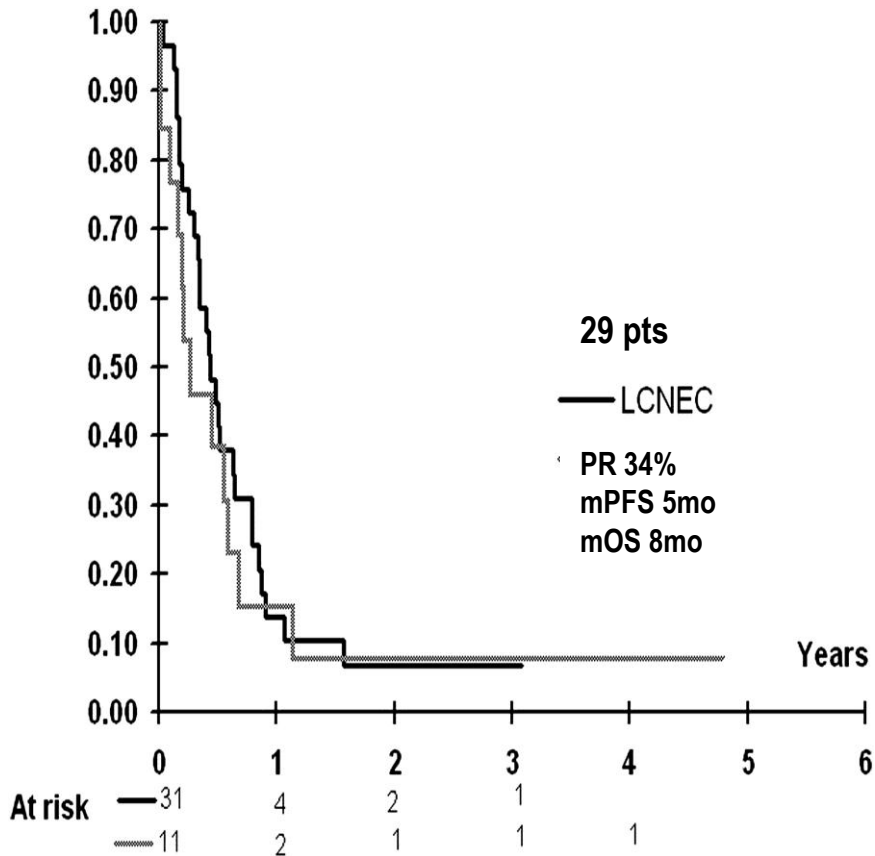
**Hypothesis:**

**Outcome could be enhance through:**

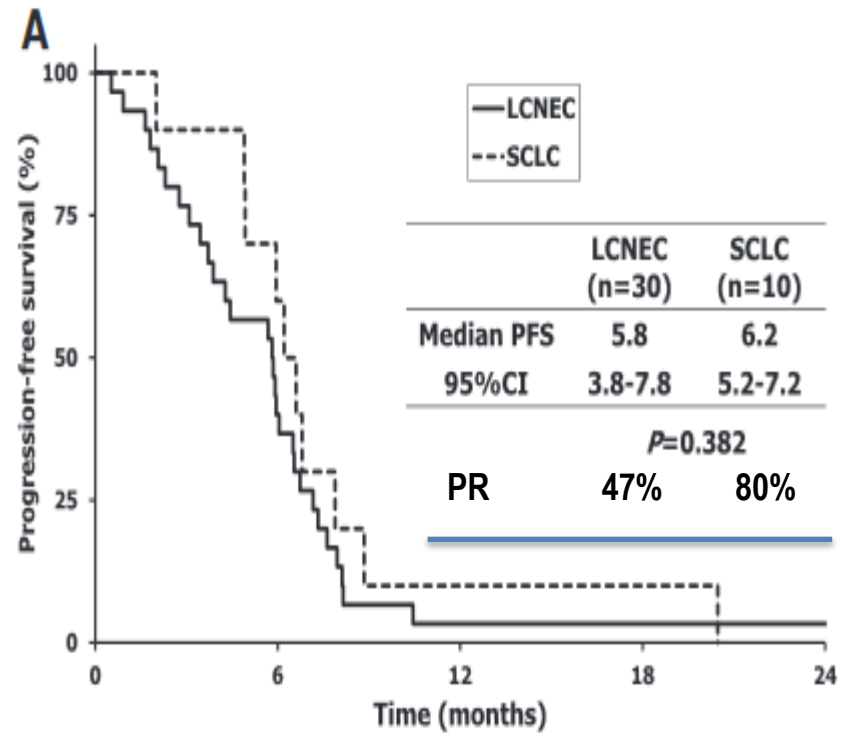
- Better molecular classification**
- Leading to personalized treatment**

# Differences between SC and LC NEC: the lung story

- Recommendations : SCLC-like chemotherapy (EP or, IP)



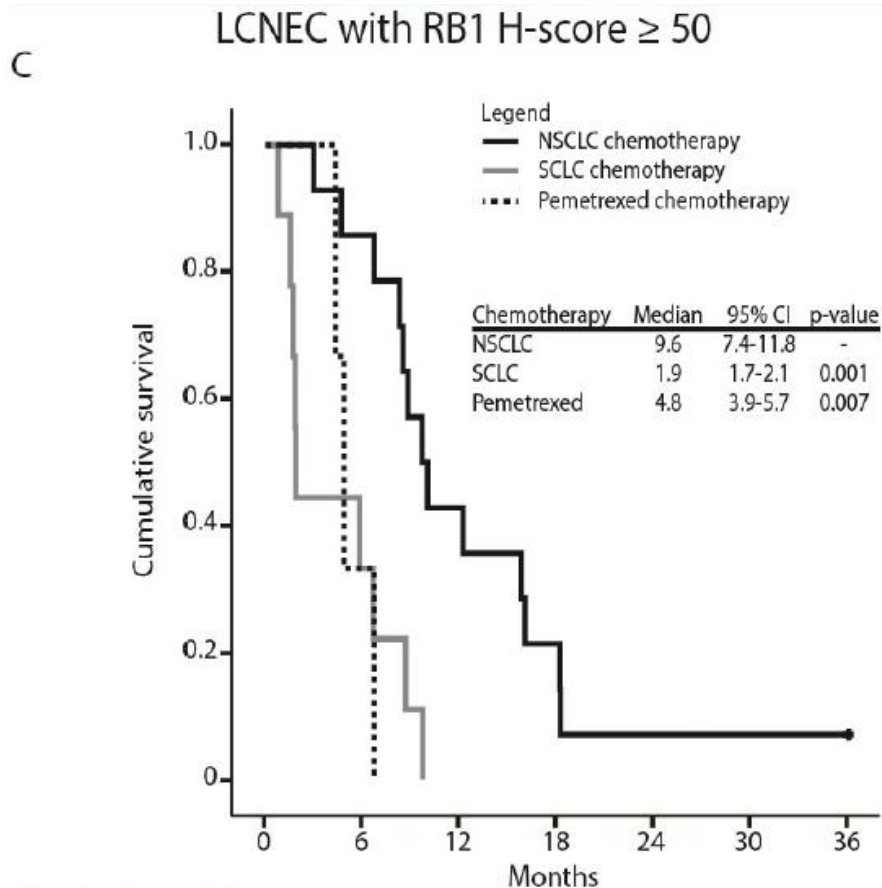
J. Le Treut et al. Ann Oncol 2013 : EP, phase II



Niho S et al. JTO 2013 : IP, phase II

ENETS 2016 ,NANETS 2013, NCCN2016

# Differences between SC and LC NEC: the lung story



No. of patients at risk							
	0	6	12	18	24	30	36
NSCLC	14	12	6	3	1	1	1
SCLC	9	3	0	0	0	0	0
Pemetrexed	3	2	0	0	0	0	0

**NSCLC like LCNEC have better outcome when treated like adenocarcinoma, not like NEC**

**Rb loss is the key diagnostic factor for « true » NEC ie SC NEC**

# Same differential response to chemotherapy in pancreatic NEC

Table 3. Treatment characteristics of 70 patients with PanNEN-G3

	Total	NET-G3 (n=21)	NEC-G3 (49)		P NET-G3 vs NEC-G3	P SCNEC vs LCNEC
			SCNEC (n=31)	LCNEC (n=18)		
Treatment**			14/42/2			
Operation/ Chemotherapy/BSC	25/58/2	11/16/0	7/28/1	7/14/1	0.22	0.54
RR to chemotherapy	35.7% (20/55) *	0% (0/16)	51.3%(20/39)		<0.001	0.30
			57.1% (16/28)	36.4% (4/11) *		
DCR to chemotherapy	60.7% (34/55) *	37.5% (6/16)	71.8%(28/39)		<0.001	0.23
			78.5% (22/28)	54.5% (6/11) *		
RR to platinum-based regimen (1 <sup>st</sup> -line)	48.7% (19/39)	0% (0/8)	61.3%(19/31)		<0.001	0.25
			68.2% (15/22)	44.4% (4/9)		
RR to platinum-based regimen (total lines)	43.1% (19/44)	0% (0/10)	55.9%(19/34)		<0.001	0.35
			60% (15/25)	44.4% (4/9)		
Median survival (months)	26.7	41.8	8.5		0.0023	0.036
			11.3	6.2		

## Les CNE à gdes cellules du pancréas répondent mieux à la chimiothérapie par platine etoposide en cas de perte d'expression de Rb

			Only NEC-G3		
			<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
Loss of immunolabeling	of	Rb	7.7	1.16-51.1	0.035
KRAS mutation			3.49	0.64-19.2	0.149
Ki67-LI>55%			2.14	0.25-18.5	0.488
Loss of Rb or KRAS mutation			3.57	0.66-19.3	0.140

Facteurs prédictifs de réponse au platine en première ligne

# Objectifs

## **Nature de la recherche:**

Étude translationnelle rétrospective : recherche exploratoire de biomarqueurs.

## **Objectifs de la recherche :**

- Objectif principal :

l'expression de Rb est-elle un facteur prédictif potentiel de réponse ou d'amélioration de la PFS sous chimiothérapie de première ligne standard par platine/etoposide dans les CNE peu peu différenciés?

- Objectifs secondaires:

- Robustesse de l'IHC Rb en pratique clinique
- Fréquence de l'expression de p53 et de la perte d'expression de Rb dans les CNE peu différenciés dans le cadre du réseau TENPATH.
- Expression des protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) et de PDL1 dans les CNE peu différenciés dans le cadre du réseau TENPATH.

# Méthodes

**Population de patients étudiés :** Patients de la cohorte CEPD FFCD-GTE

## **Méthodes:**

- Récupération des données cliniques de la cohorte CEPD FFCD-GTE à partir de la base de données existante (collaboration du Pr T. Walter).
- Étude anatomo-pathologique sur blocs récupérés via TENPATH :
  - Classification grande/petite cellule pour les CNE non classés
  - Immunohistochimie Rb et TP53
  - Immunohistochimie MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PDL1.

*L'étude immuno-histochimique pourra être centralisée (Gustave Roussy, Pr Jean Yves Scoazec) ou réalisée au niveau des centres TENPATH en fonction des préférences et possibilités de chaque centre.*

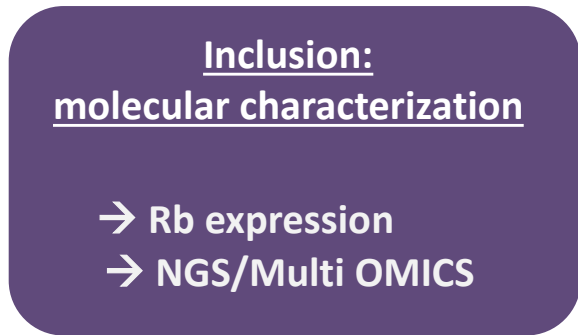
## **Critères de jugement :**

- Taux de réponse selon RECIST 1.1, en fonction du statut Rb
- Survie sans progression sous platine/etoposide en fonction du statut Rb
- Survie globale
- Fréquence d'expression/perte d'expression des protéines MMR, PDL1, Rb, TP53



# Projet FOLFIRINEC

*Dr Desgrippes, Dr Pracht, Dr Edeline, Dr Campilo-Gimenez, Dr Baudin  
et Dr Hadoux .*



R

**FOLFIRINOX**

**Platin  
etoposide**

## Main inclusion criteria

- Grade 3 Neuroendocrine Carcinoma
- Poorly differentiated
- metastatic disease
- Available archival tumor specimen or biopsy
- First-line

Number of patients to be recruited:

- 2 x 97 if comparative study
- 2 x 57 if non comparative study

**Projet GTE/FFCD en discussion, soumission probable au PHRC 2018**

