

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante dans les CNE digestifs résécables

Dr Anna PELLAT

Dr Pauline AFCHAIN

Onco med Saint Antoine



RATIONNEL : introduction

- Carcinomes neuro-endocrines (CNE) sont les néoplasies neuro-endocrines digestives peu différenciées et de grade 3 (Ki67>20%)
- Environ 15% des néoplasies neuro-endocrines (NNE) digestives
- Diagnostiqués dans moins de 40% des cas sous forme localisée
- Pronostic sombre même si localisé (taux de rechute de 66% des formes opérées)
- Pas d'essai clinique permettant de déterminer l'approche thérapeutique optimale des **CNE digestifs localisés**

RATIONNEL : recommandations

- Recommandations internationales :
 - Chirurgie première après un bilan morphologique extensif (TAP +/- TEP-FDG)
 - Chimiothérapie adjuvante (avis d'experts) : 4 cycles étoposide-VP16
 - Radiochimiothérapie exclusive est une alternative thérapeutique pour les localisations tumorales à risque de chirurgie délabrante
- Recommandations TNCD :
 - Option : chimiothérapie néoadjuvante pour réduction volume tumorale

RATIONNEL : chimio néoadjuvante

- Rôle de la chimiothérapie néoadjuvante non établi
- Etude rétrospective observationnelle française récente sur 73 patients opérés d'un CNE digestif localisé (*résultats non publiés*)
 - 59% de chimiothérapie péri-opératoire (néoadjuvante +/- adjuvante) ou adjuvante seul
 - administration d'une chimiothérapie : facteur influençant positivement les survies globale et sans rechute
- Intérêt du néoadjuvant : réduction volume tumoral, évaluation précoce de la sensibilité à la chimiothérapie, détection précoce des patients en progression métastatique rapide

RATIONNEL : biologie moléculaire

- Identification de mutations pronostiques
- Rb1 et p53
- Impact sur la réponse à la chimiothérapie et le pronostic
- Données sur CNE digestifs métastatiques

METHODES ET OBJECTIF

- Cohorte prospective interventionnelle (étude de phase II non comparative)
- Muticentrique française
- Evaluant l'efficacité et la tolérance de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients localisés opérés

- Hypothèse :
Amélioration de la DFS à 1 an avec l'administration de la chimiothérapie néoadjuvante

CRITERES INCLUSION EXCLUSION

- Age > 18 ans
- Carcinome neuro-endocrine digestif prouvé histologiquement, (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67>20%)
- Localisé (sans métastases à distance au TDM TAP, possible atteinte ganglionnaire loco-régionale, et après réalisation d'un PET-TDM)
- Digestive : toute localisation
- Exclusion : maladie bien différenciée, métastatique, tumeur à composante mixte, suivi impossible, localisation primitive extra digestive

METHODOLOGIE

- Cohorte prospective multicentrique interventionnelle
- Administration d'une chimiothérapie de type VP16-sels de platine en néoadjuvant suivi de chirurgie : 4 cycles
- Objectif principal : Amélioration de la Survie sans rechute (DFS) à 1 an
- Objectifs secondaires :
 - Survie globale
 - Étude de la toxicité grade 3 et 4 selon NCI CTCAE version 4

METHODOLOGIE : suite

- Analyse de la mutation de Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie si Rb positif en immunohistochimie)
- Détermination du statut MSI
- Taux de réponse objectif après chimiothérapie selon RECIST 1.1
- Réponse histologique avec pourcentage de nécrose sur la pièce de résection chirurgicale
- Statut ganglionnaire sur la pièce de résection chirurgicale (pN)

DUREE ETUDE ET RECRUTEMENT

- Durée : 3 ans
- Durée d'inclusion : 2 ans
- Nombre de patients à inclure : 35 patients (échantillons à préciser selon l'hypothèse)
- Durée de participation de chaque patient :
Jusqu'au décès ou jusqu'à la date de clôture de l'étude
- Les patients seront suivis selon les habitudes de centre jusqu'au décès, par le médecin en charge du patient

PROMOTEUR/DEMANDE FINANCEMENT

- Promoteur: GERCOR
- Répondre à l'appel d'offre d'ARCAD de Juin 2018
- Pour financer :

ARC, gestion de l'iCRF, centralisation de l'histologie, analyses statistiques

CENTRES INCLUEURS ... SAT et

Gastro-entérologie	Beaujon, Paris
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Cochin, Paris
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Pitié Salpêtrière, Paris
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Hôpital Edouard Herriot, Lyon
Endocrinologie	CHU Lille
Gastro-entérologie et oncologie digestive	CHU Rennes
Gastro-entérologie et oncologie digestive	CHU Amiens
Endocrinologie	Villejuif, Paris
Gastroentérologie	Reims
Oncologie	Toulouse
Oncologie	Marseille
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Bordeaux
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Poitiers
Gastro-entérologie et oncologie digestive	Dijon