

Vendredi 4 février 2011

7^{ÈME}

Programme

RÉUNION ANNUELLE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE

Hôpital Cochin - Hôtel Dieu

Amphithéâtre Florent COSTE
Hôpital Cochin - Port Royal
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 PARIS



Les tumeurs endocrines bien différenciées pancréatiques métastatiques

Place de la chimiothérapie et des biothérapies?

Romain CORIAT

Pôle d'hépatogastroentérologie médico-chirurgical

CHU Cochin

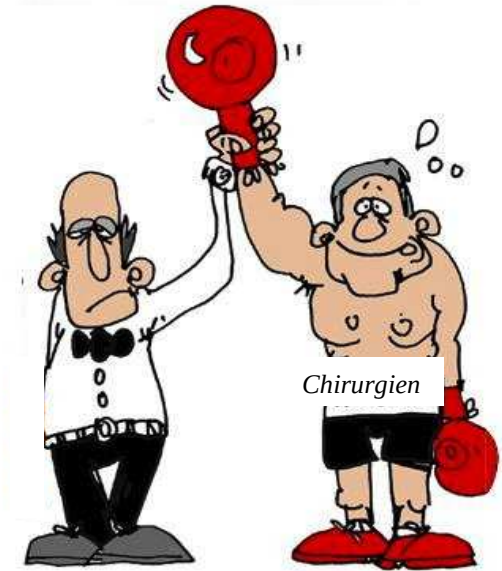
romain.coriat@cch.aphp.fr

Les carcinomes endocrines métastatiques bien différenciés

• *La place de la chirurgie*

- Pour la tumeur primitive:
En l'absence de NEM 1, indication de **CHIRURGIE**, même en cas d'extension régionale

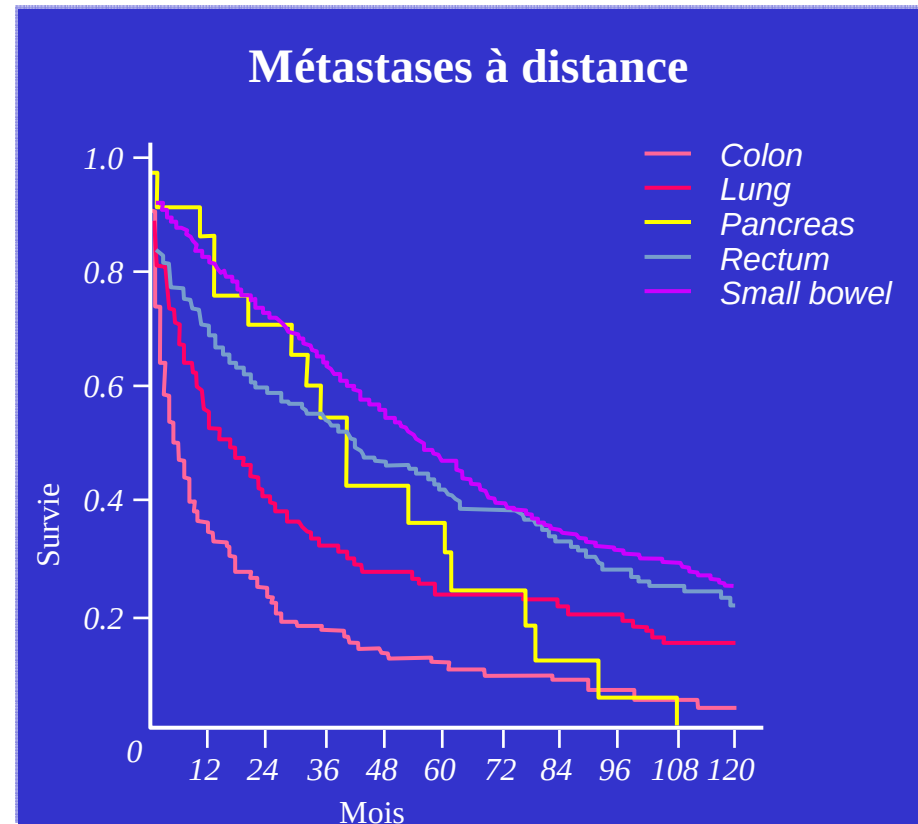
- Pour les métastases:
CHIRURGIE des métastases hépatiques macroscopiques synchrones ou métachrones des carcinomes bien différenciés si les métastases et la tumeur primitive sont résécables en totalité.



Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

• La survie est mauvaise

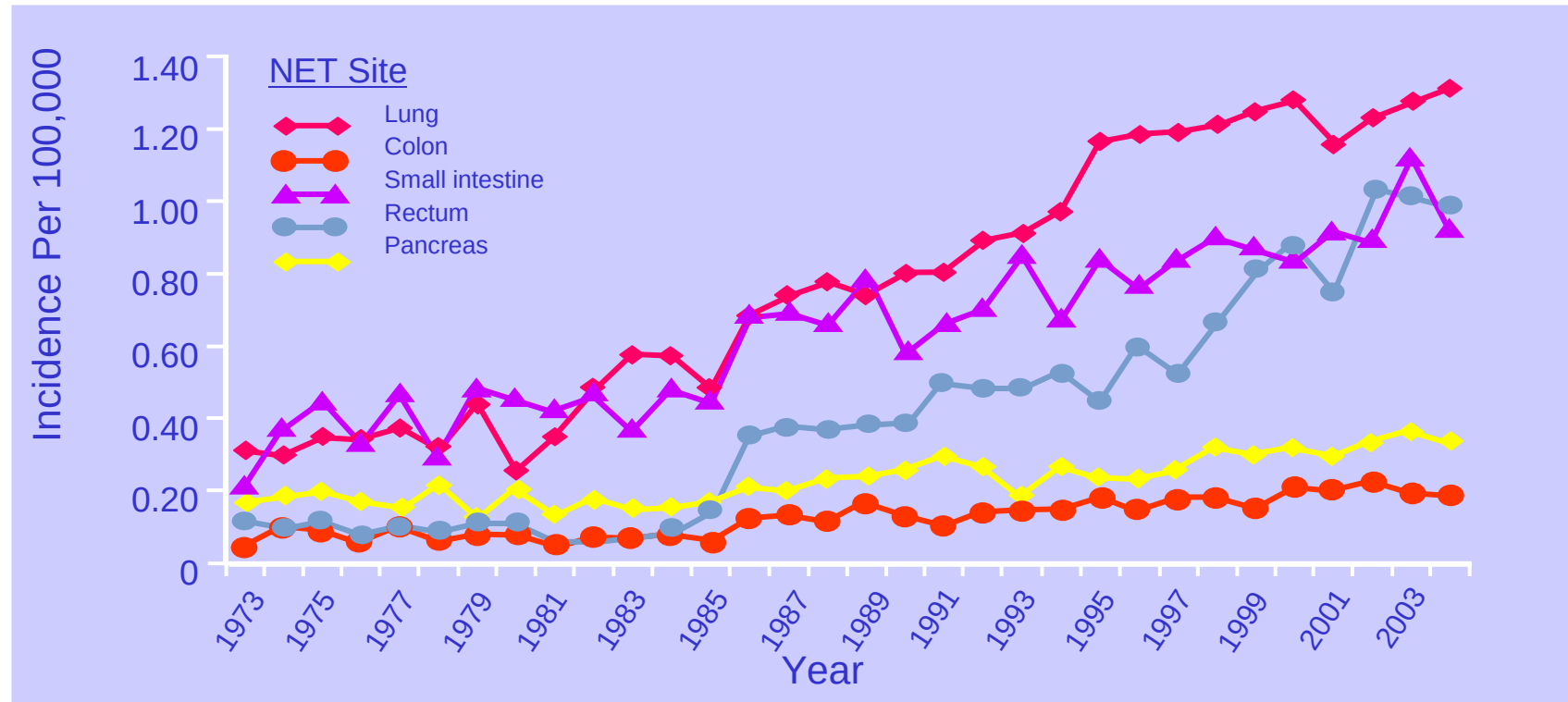
- Facteurs de mauvais pronostiques:
 - Localisation de la tumeur primitive
 - Présence de métastases
 - Stade Tumoral
 - Degrés de différenciation/
Index de prolifération
 - Grade de la tumeur (G1/G2/G3)
 - Âge
 - Performance status



- La médiane de survie des patients métastatiques : 2 ans

Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

- L'incidence augmente



Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

- Les différentes options

- Traitement Local:

Chimioembolisation / Embolisation / RF

- Chimiothérapie Systémique

Adria (Doxo)-Strepto / GEMOX / FOLFIRI / 5FU-Strepto

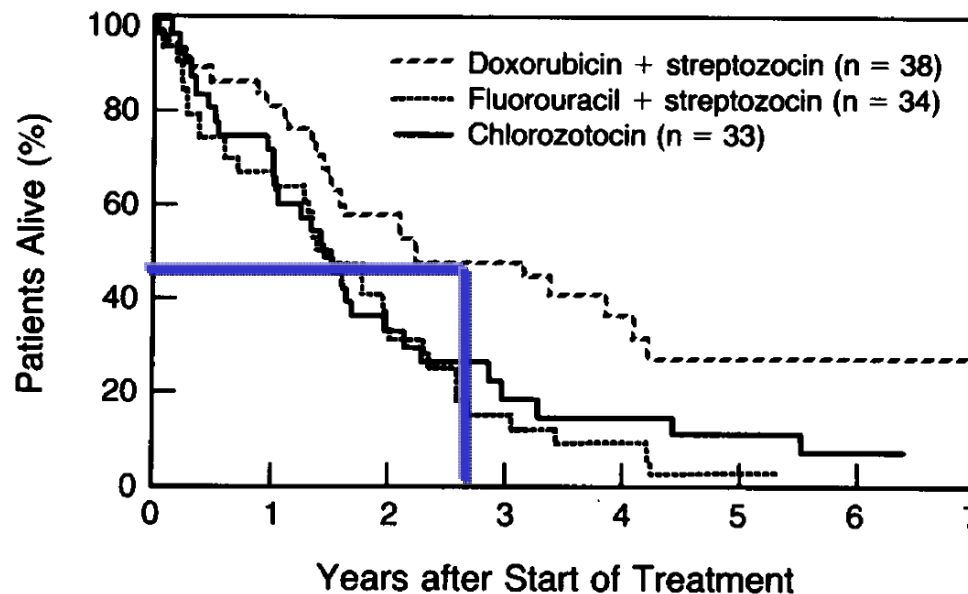
- Analogues de la somatostatine

- Thérapies Ciblées

Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

•Le traitement de référence

	Chimio	Pt.	RR (%)	SG (mois)
Moertel et al.(1980)	STZ + 5-FU	42	63	26
	STZ	42	36	16.5
Moertel et al.(1992)	STZ + DOX	36	69	26.4
	STX + 5-FU	33	45	16.8



Moertel CG, et al. *N Engl J Med* 1992;326:519-23.

Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

•Les autres chimiothérapies

Auteurs	Chimiothérapie	Pt. (n)	RR (%)	mOS (mois)
Moertel et al.(1992)	STZ + DOX	36	69	26.4
	STX + 5-FU	33	45	16.8
	CLZ	33	30	18
Bukowski et al.(1992)	Chlorozotocine+ 5-FU	44	36	25
McCollum et al.(2004)	STZ + DOX	16	6	20.2
Cheng & Saltz (1999)	STZ + DOX	16	6*	NA
Kouvaraki et al.(2004)	5-FU + STZ + DOX	84	39	37
Fjällskog et al, (2009)	STZ + DOXO liposomal	30	40	52
Turner et al (2010)	STZ+5-FU+Cisplatin	79	35	31.5
Bajetta et al (2007)	XELOX	27	78	NA
Cassier et al (2009)	GEMOX	20	84	23.4

Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

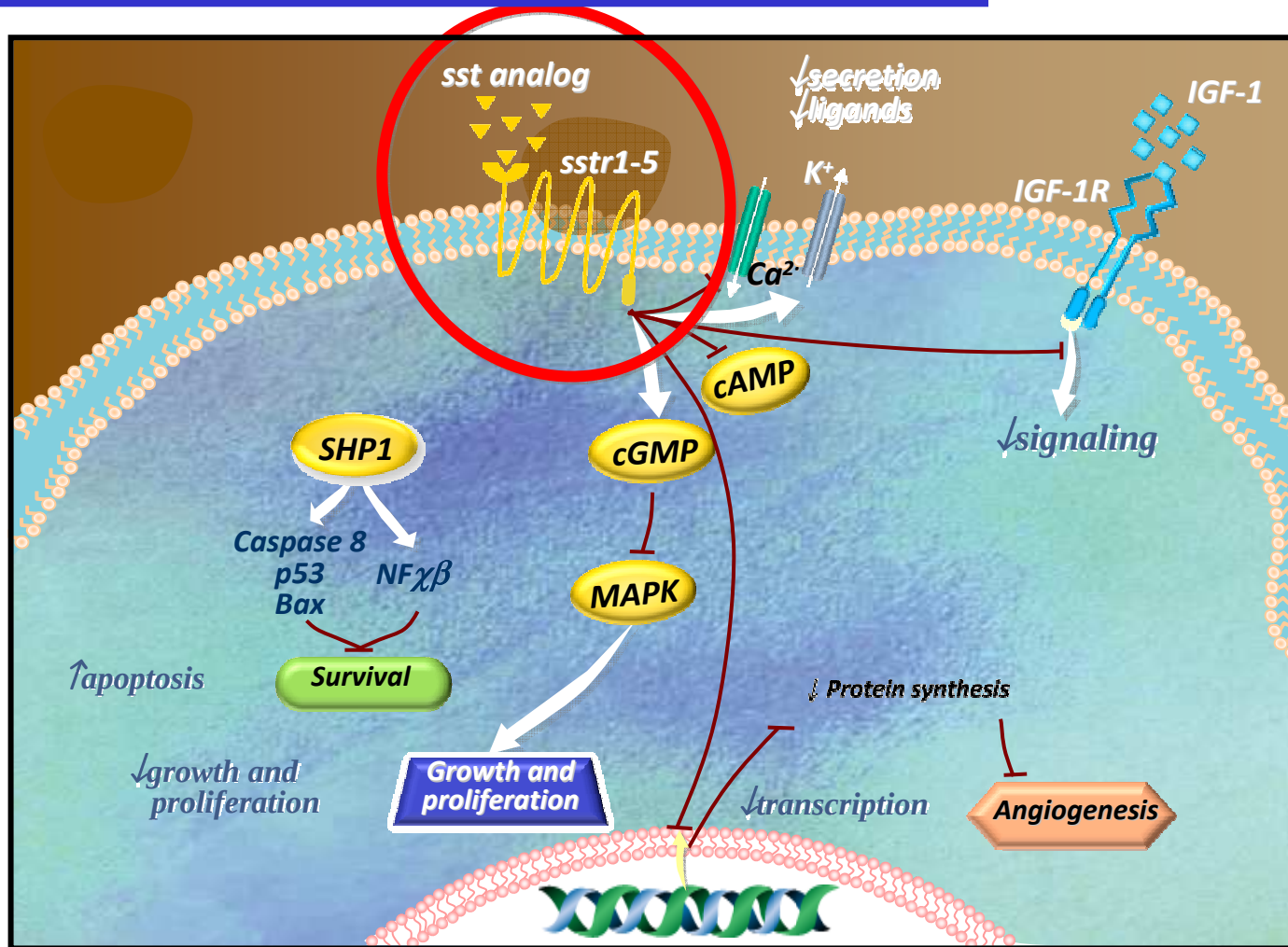
- La chimiothérapie de référence

➤ Adriamycine Streptozotocine



Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

- Pourquoi les analogues de la somatostatine?



Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

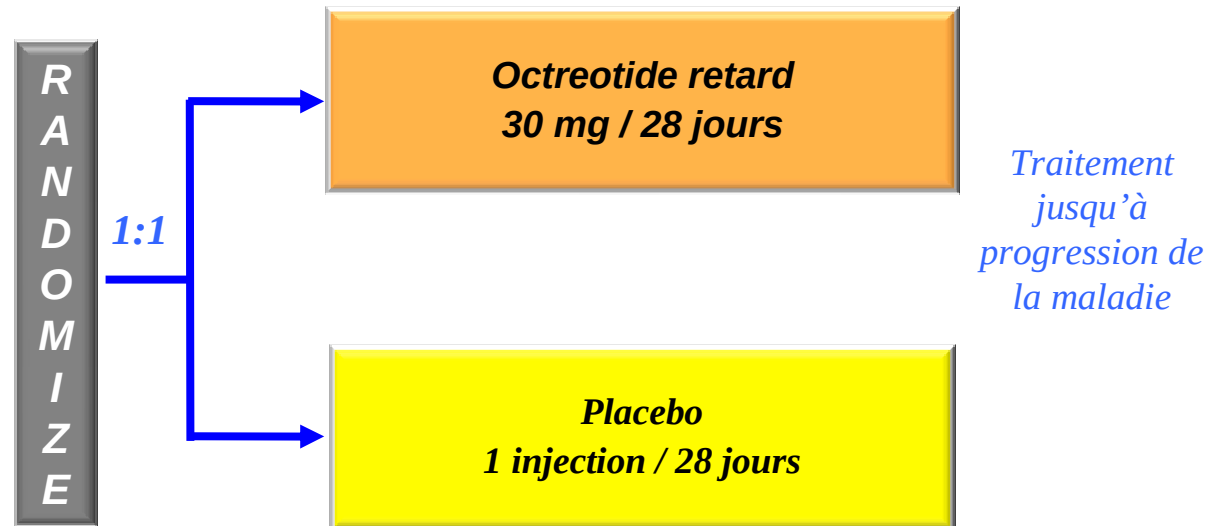
• Etude PROMID

*Etude randomisée de phase III
en double aveugle versus placebo*

Patients:

- Tumeur endocrine
- Bien différenciée
- Intestin Grêle
- Naïf de traitement
- Non opérables ou métastatiques

N = 85



Objectif Principal

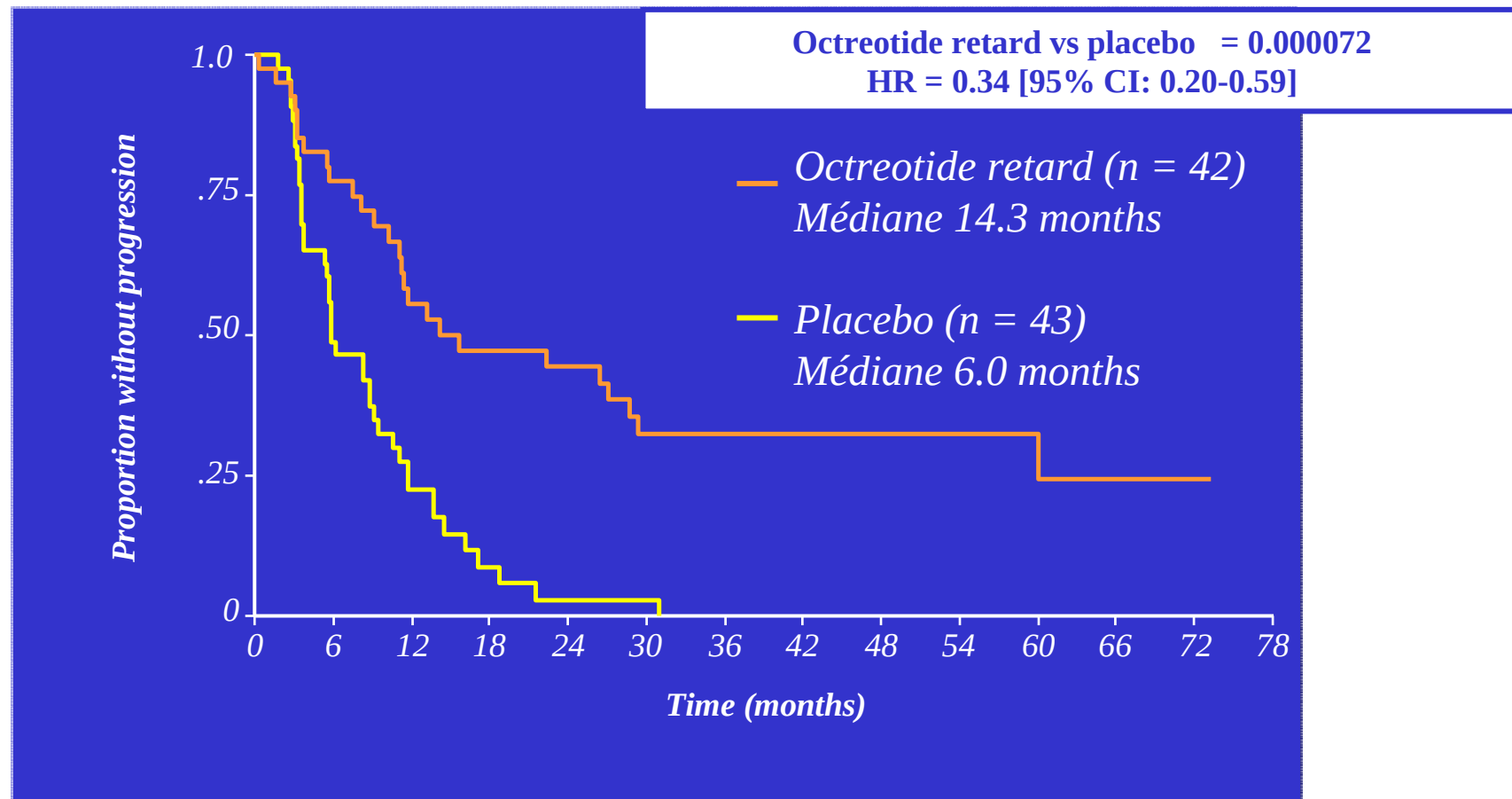
- *Survie sans progression*

Objectifs secondaires:

- *Contrôle des symptômes*
- *Survie globale*

Etude PROMID

- Bénéfice en survie sans progression

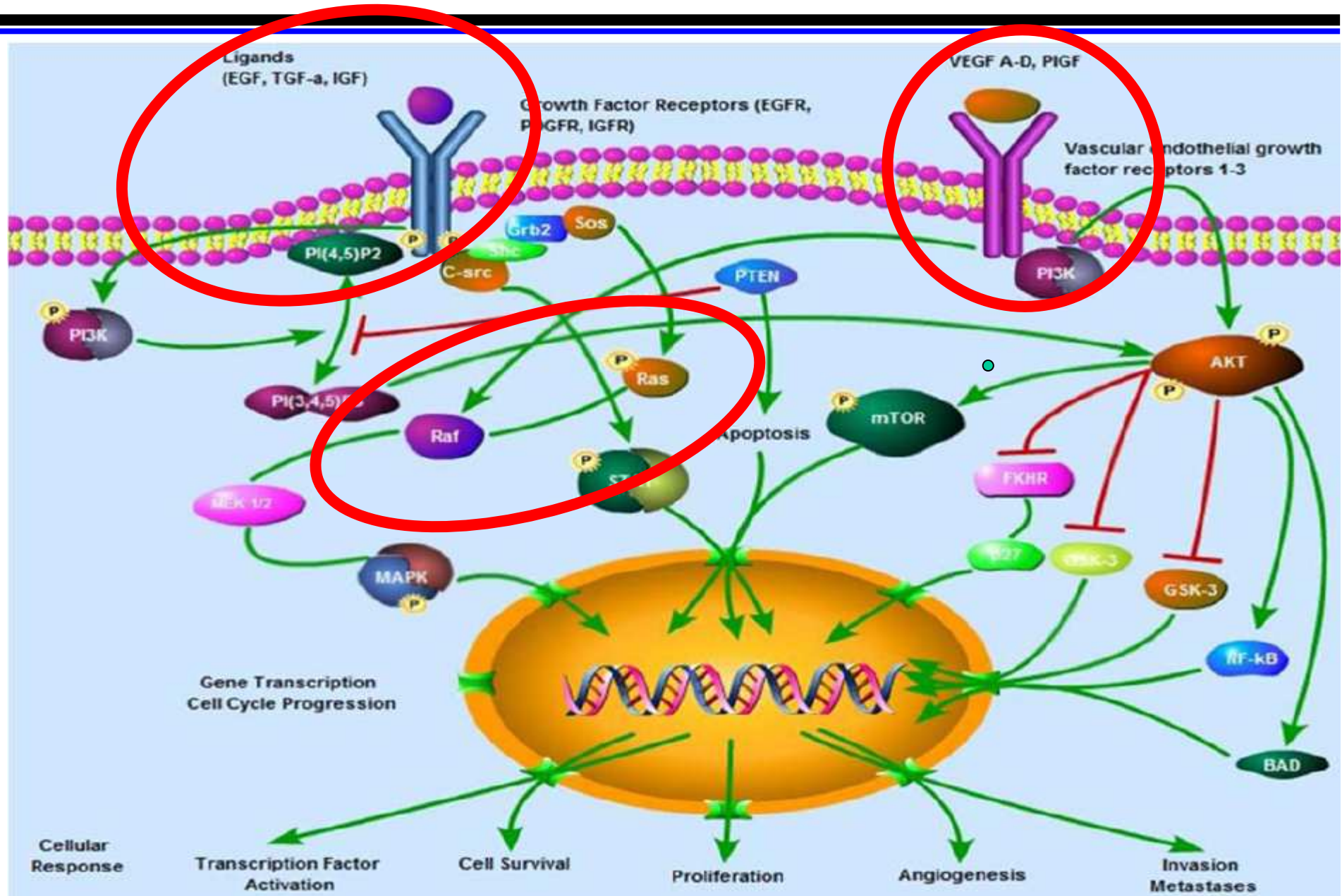


NB: étude sur les lésions endocrines du Grêle

Etude PROMID

Factor	No. of Patients	Median Time to Progression or Tumor-Related Death (months)		HR	95% CI	
		Octreotide LAR	Placebo			
Liver involvement						
0%	12	13.1	8.2	0.55	0.10 to 3.09	←
0%-10%	52	29.4	6.1	0.17	0.08 to 0.40	
10%-50%	14	11.2	5.5	0.40	0.10 to 1.67	
> 50%	7	4.6	2.8	0.71	0.11 to 4.45	
Karnofsky performance status						
≤ 80%	12	11.5	6.1	0.32	0.05 to 1.98	←
> 80%	73	27.1	5.8	0.23	0.12 to 0.45	
Age, years						
< 63	43	28.8	8.3	0.23	0.08 to 0.63	
≥ 63	42	14.3	5.7	0.23	0.10 to 0.53	
Primary tumor resection						
Yes	56	29.4	5.9	0.16	0.07 to 0.36	←
No	29	10.3	5.6	0.84	0.35 to 2.06	
Time since diagnosis, months						
< 4.3	43	11.5	5.6	0.34	0.15 to 0.76	
≥ 4.3	42	28.8	8.3	0.22	0.09 to 0.56	

Les Nouvelles options dans les TE pancréatiques ?



Les tumeurs endocrines pancréatiques bien différenciées

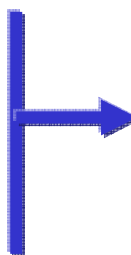
• Sunitinib: Essai de phase II

Patients:

- Tumeurs endocrines pancréatiques
- n = 66
- 60% en 1ere ligne

*Sunitinib “classique”:
50 mg/jour – 4 semaines sur 6*

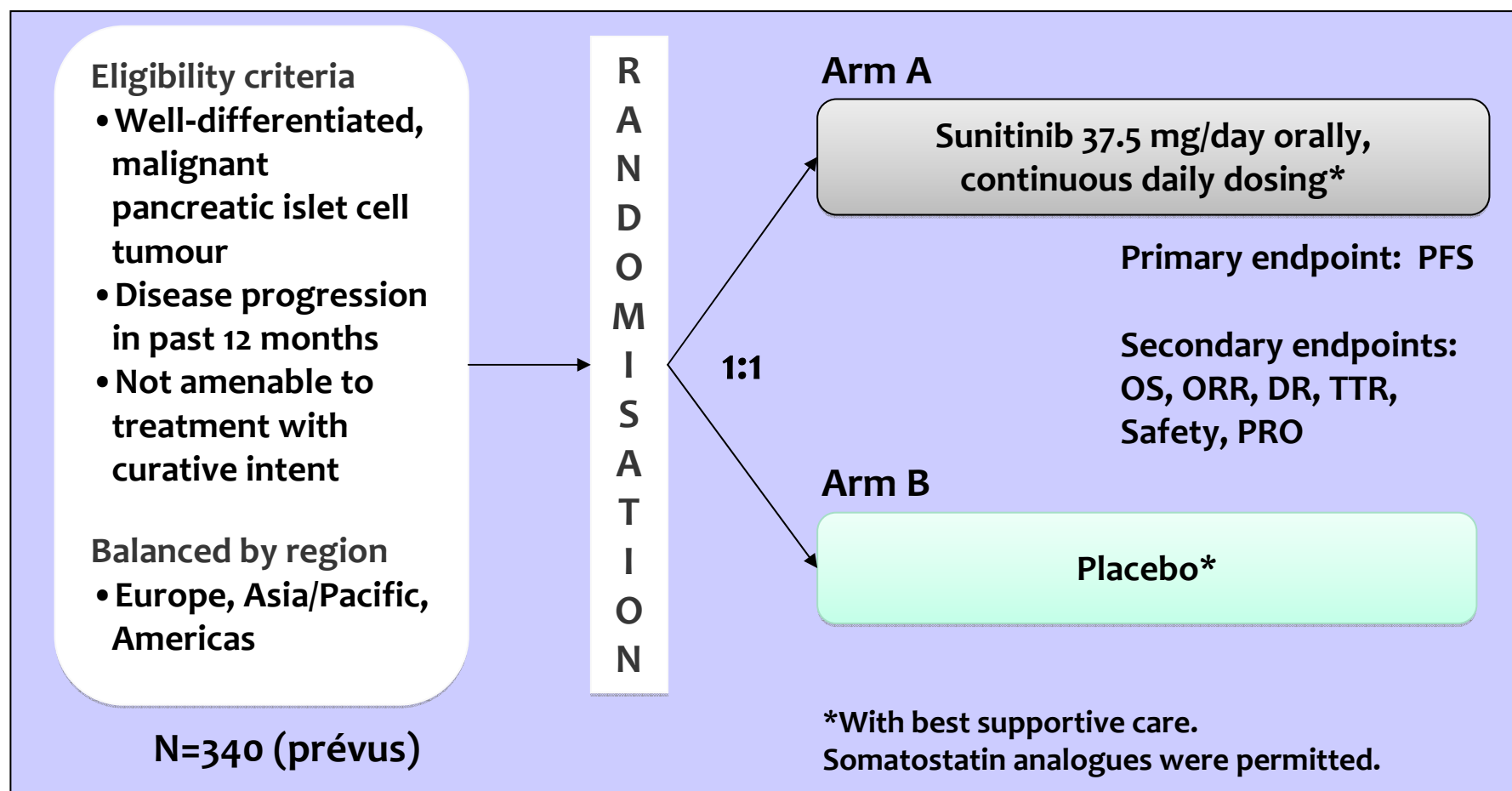
(N = 66)	pNET %
Réponse partielle	17
Stable	68
Progression	8
Non évaluable	8



	Tx réponse	SSP
Sunitinib	85%	7 m.
Adria - Strepto	69%	22 m.

Sunitinib – Phase III

• Etude A6181111



Objectif principal: Amélioration de 50% de la survie

Etude arrêtée 6 patients avant analyse intermédiaire!!!! (March 12, 2009)

Sunitinib – Phase III

• Etude A6181111

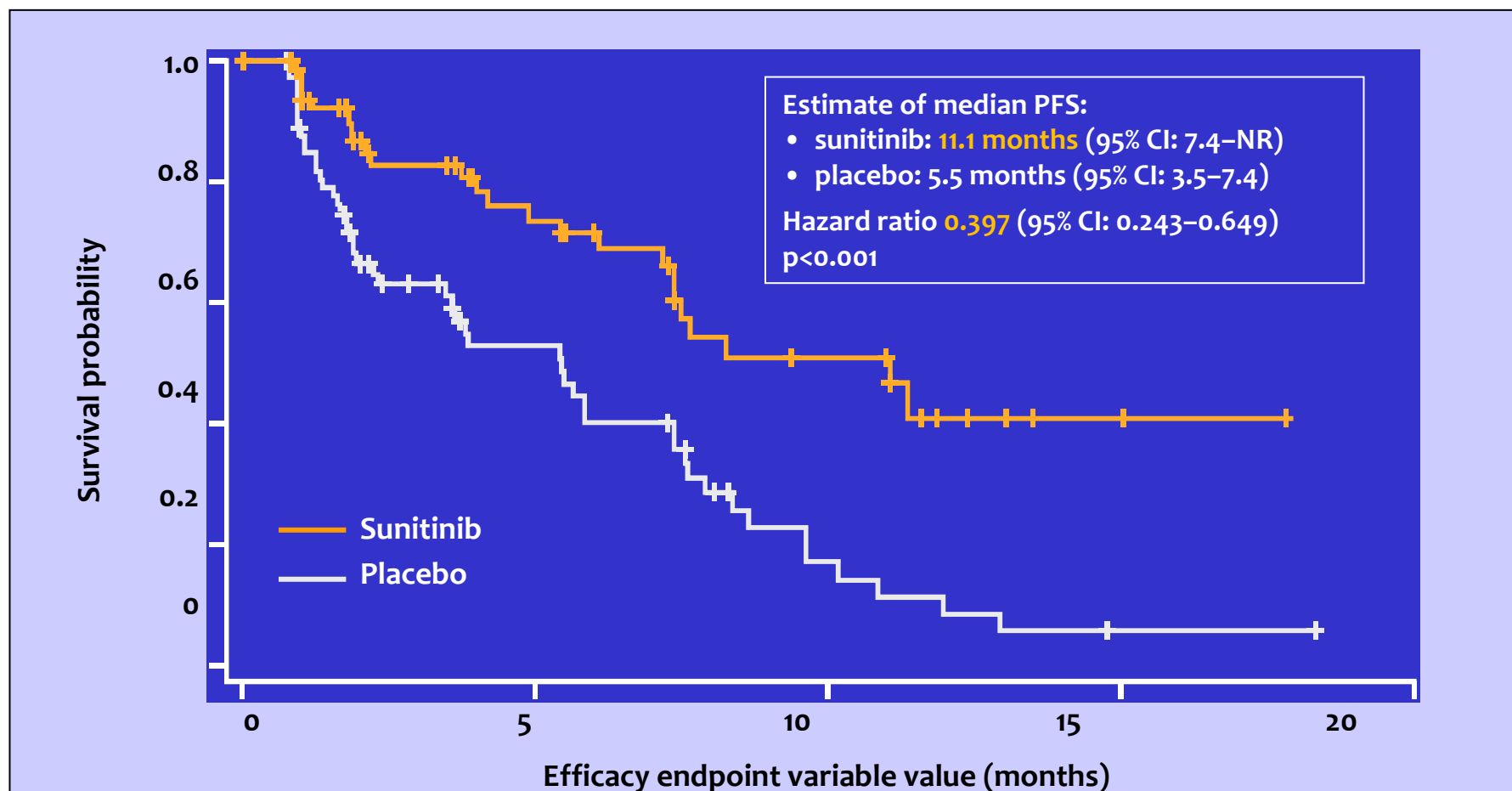
Objectif d'inclusion : N= 340

Objectif principal: Amélioration de 50% de la survie

	Sunitinib	Placébo
n	86	85
Tumeur fonctionnelle	49%	52%
Métastases hépatiques	92%	92%
ATCD de chimiothérapie	66%	72%
Analogue de la somatostatine	24%	22%

Sunitinib – Phase III

• A6181111



*PFS avec analyse de Kaplan M, Cross over NON autorisé
Benefice en OS, Medianes non atteintes*

Sunitinib – Phase III

• Etude A6181111

Event, n (%)	Sunitinib	Placebo	Event, n (%)	Sunitinib	Placebo
➔ Diarrhée	36 (63.2)	25 (37.3)	Stomatite	12 (21.1)	2 (3.0)
➔ Nausée	30 (52.6)	16 (23.9)	Dysgeusie	11 (19.3)	4 (6.0)
➔ Vomissements	22 (38.6)	17 (25.4)	Rash	11 (19.3)	2 (3.0)
➔ Asthenie	20 (35.1)	19 (28.4)	Thrombocytopenie	11 (19.3)	2 (3.0)
➔ Fatigue	20 (35.1)	19 (28.4)	Epistaxis	10 (17.5)	2 (3.0)
➔ Chgt Couleur cheveux	19 (33.3)	1 (1.5)	Insomnie	10 (17.5)	9 (13.4)
➔ Douleurs Abdominales	18 (31.6)	23 (34.3)	Mucite	10 (17.5)	5 (7.5)
➔ Anorexie	18 (31.6)	13 (19.4)	Perte de poids	10 (17.5)	6 (9.0)
Neutropenie	17 (29.8)	3 (4.5)	Céphalées	9 (15.8)	6 (9.0)
Hyperkératose Palmoplantaire	17 (29.8)	2 (3.0)	Sécheresse Cutanée	9 (15.8)	6 (9.0)
Hypertension	13 (22.8)	1 (1.5)			

NB: 9 décès toxiques dans le groupe Sunitinib

TE pancréatiques bien différenciées

Adria - Strepto

PFS : 22 mois

Survie globale: 26.4 mois

Event, (%)	Adria - Strepto (n=44)
Diarrhées	5
Nausées	60
Vomissements	80
Asthénie	NA
Insuf. rénale	4

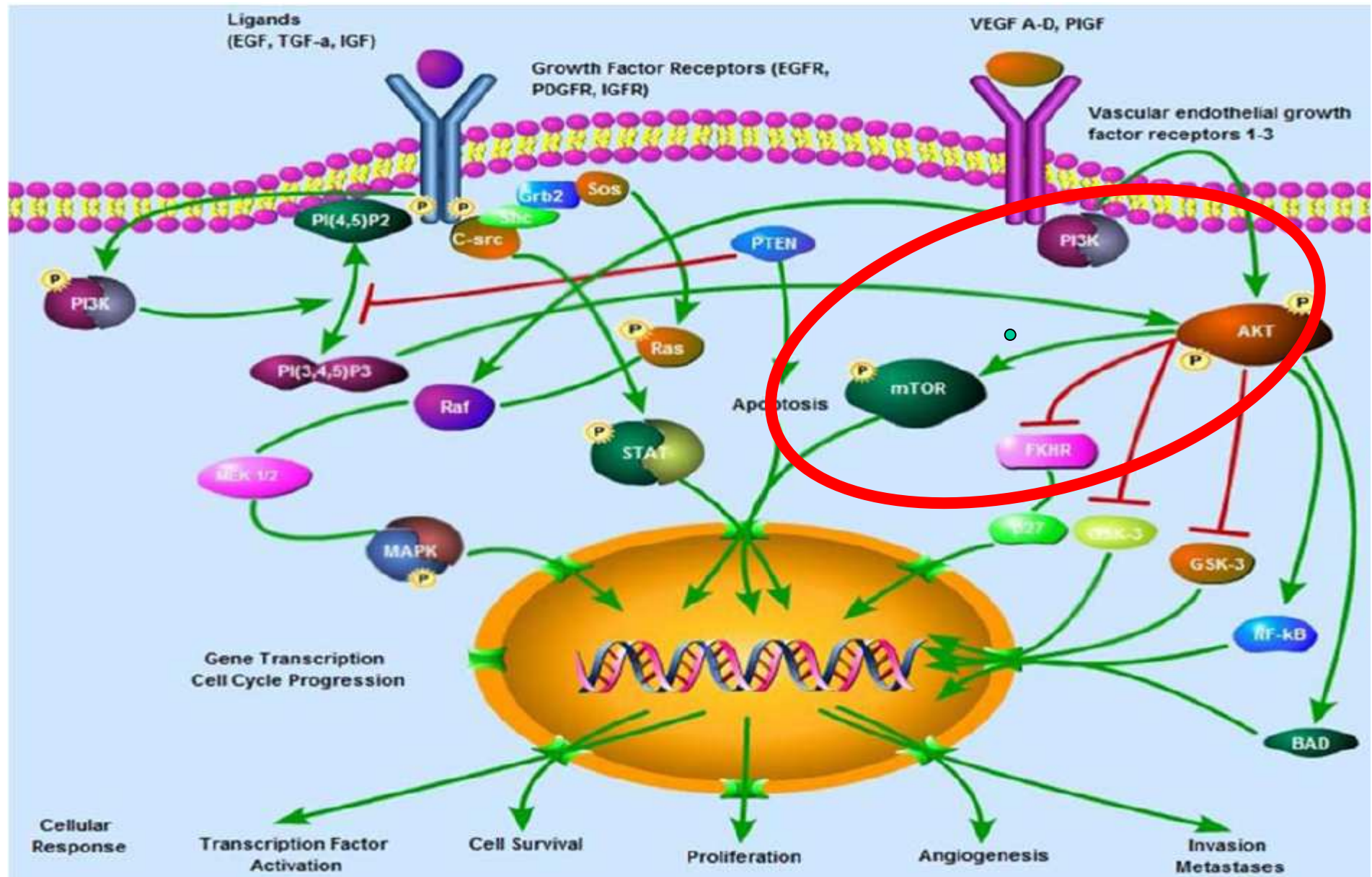
Sunitinib

PFS : 11.1 mois versus 5.5 mois

Survie globale: Médianes non atteintes

Event, (%)	Sunitinib (n=57)
Diarrhées	63.2
Nausées	52.6
Vomissements	38.6
Asthénie	35.1
Fatigue	35.1

What else?



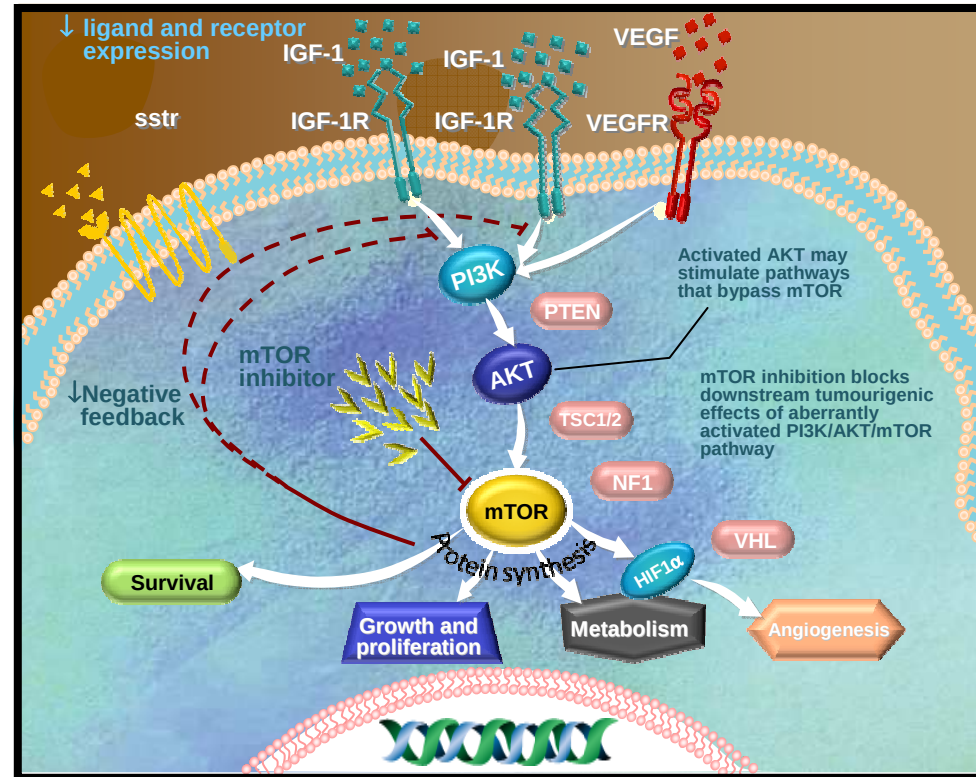
La voie mTOR

• Inhibiteur de mTOR Everolimus (RAD001)

- Cellule normale: mTOR est une voie importante dans le contrôle de la croissance et de l'angiogenèse
- Dérégulation de la voie mTOR est fréquente dans les tumeurs endocrines

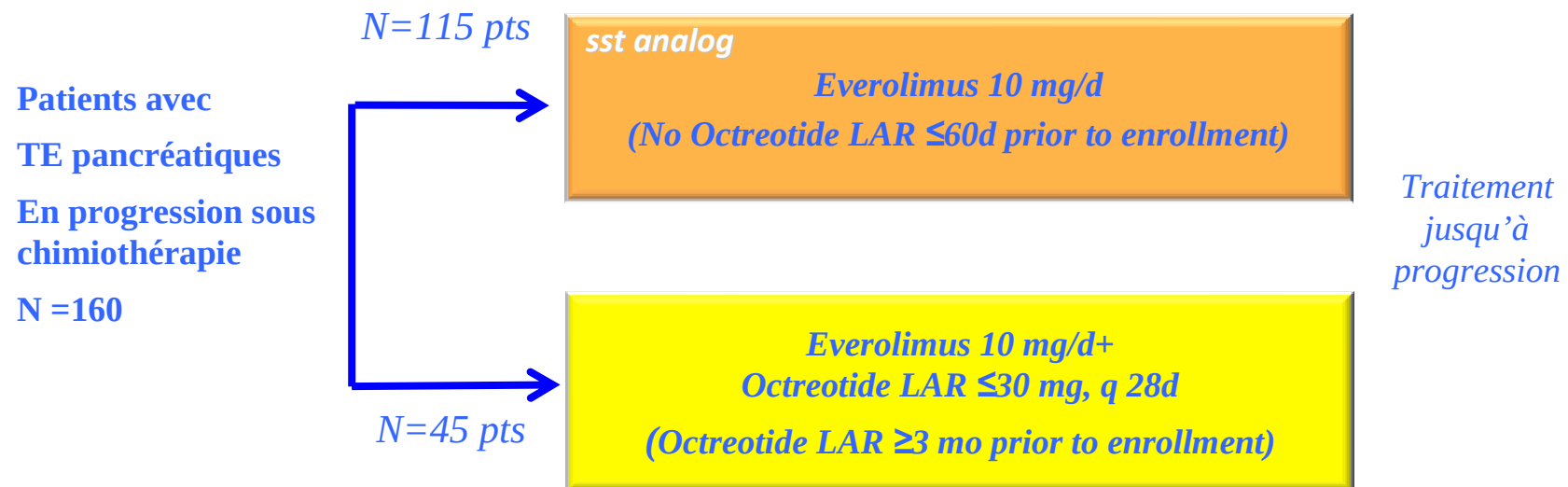
Inhibiteur de mTOR (RAD001)

- Effet anti-prolifératif direct
- Inhibe la néo-angiogenèse
- Augmente les effets de la chimiothérapie et d'autres thérapies ciblées



Everolimus – Phase II - RADIANT 1

• Phase II multicentrique, non-randomisée



Objectif principal:

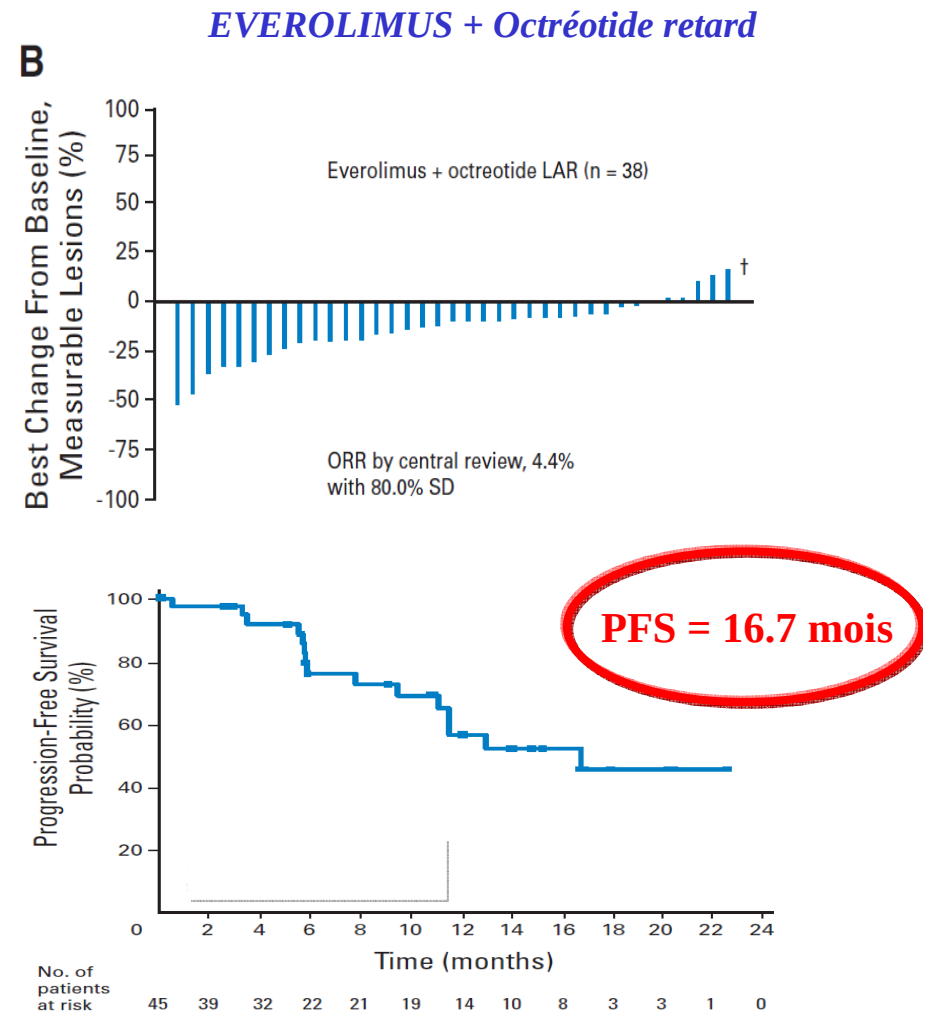
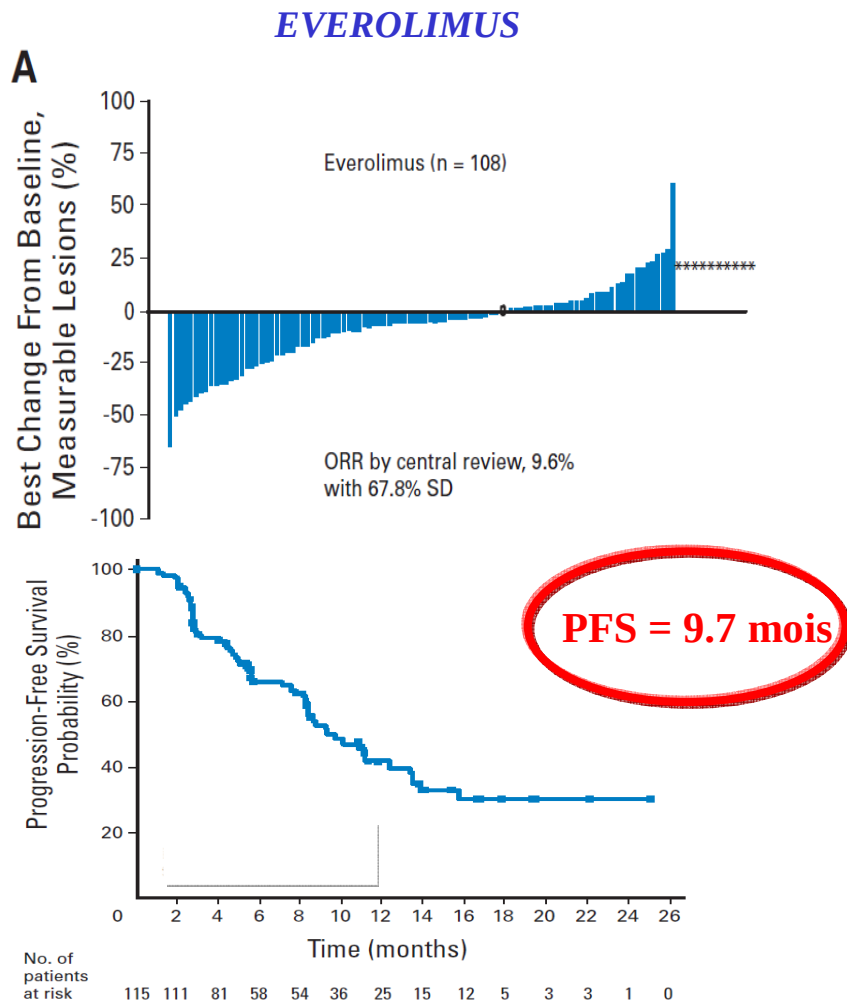
- Taux de réponse sous everolimus en monothérapie

Objectifs secondaires:

- Taux de réponse sous everolimus + Analogue
- Survie sans progression

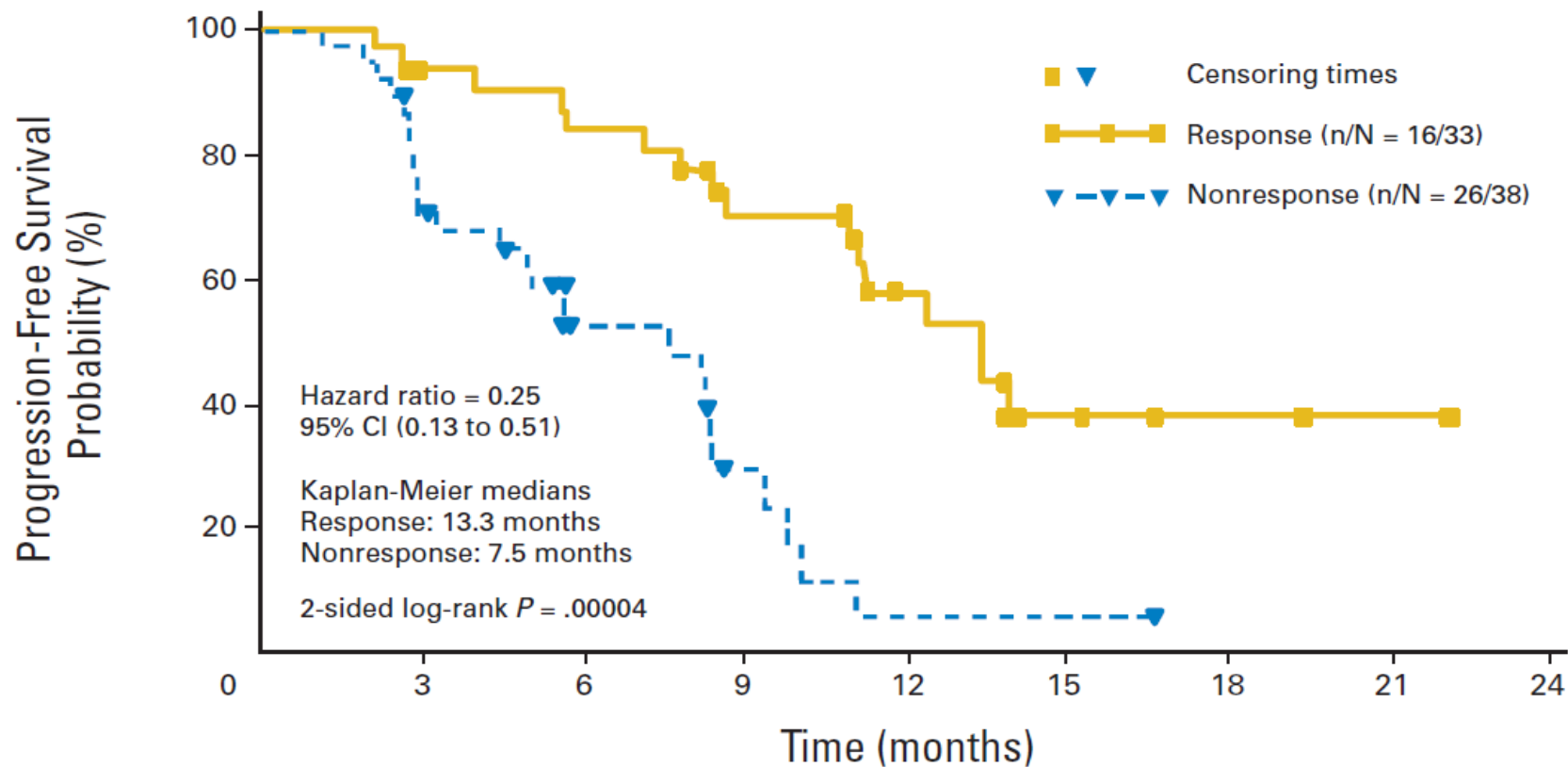
Everolimus – Phase II - RADIANT 1

•Survie sans Progression



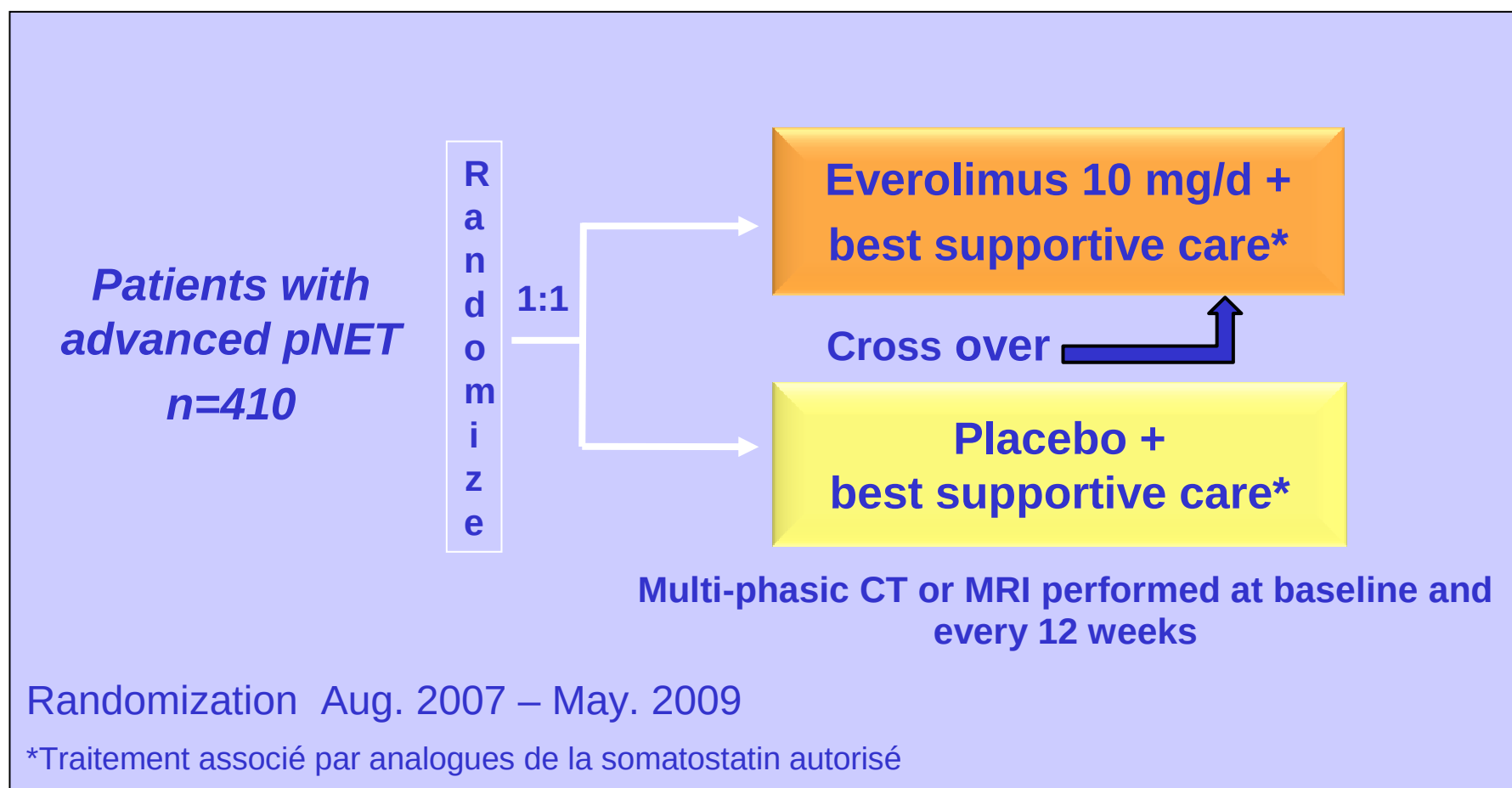
Everolimus – Phase II - RADIANT 1

•Survie sans Progression (Chromogranine A)



Everolimus – Phase III - RADIANT 3

• Evérolimus (RAD001)



- Objectif principal: Survie sans progression

Everolimus – Phase III - RADIANT 3

• Evérolimus (RAD001)

- Tumeur endocrine bien ou moyennement différenciée
- Maladie Métastatique en progression
- Maladie mesurable selon les critères RECIST (IRM ou TDM)
- ATCD de chimiothérapie systémique autorisé
- Performance status 0 ou 1

Everolimus – Phase III - RADIANT 3

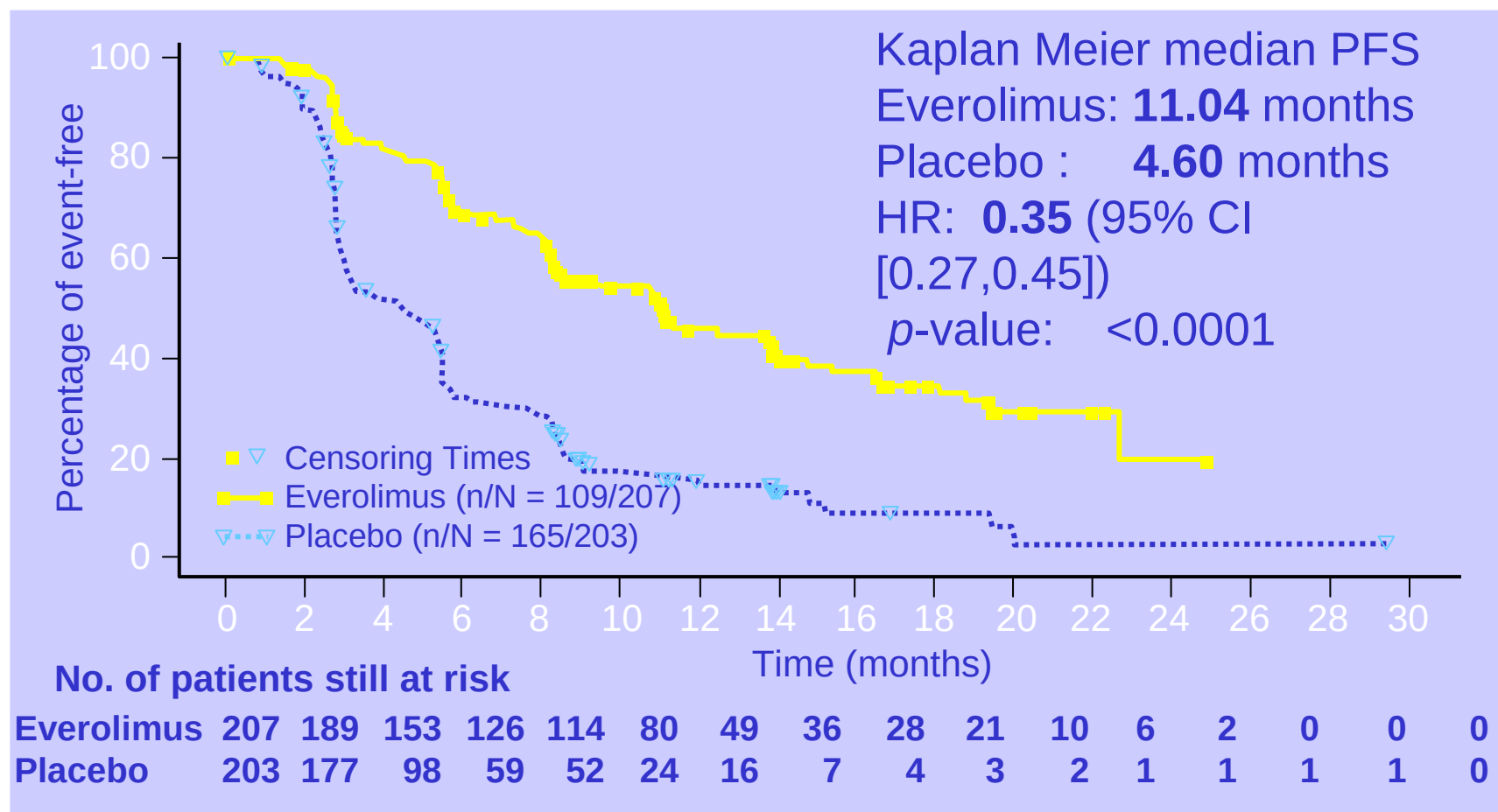
• Patients

	Everolimus	Placebo
N	207	203
Age median, Années (range)	58 [23-87]	57 [20-82]
Male : Female (%)	53 : 47	58 : 42
WHO PS (%)		
0 / 1 / 2	67 / 30 / 3	66 / 31 / 3
Nombre d'organes envahis (%)		
1	25	31
2	41	32
≥3	34	38
Stade Histologique (%)		
Bien différencié	82	84
Moy différencié	17	15
Chimiothérapie	50	50
Analogues de la Somatostatine	49	50

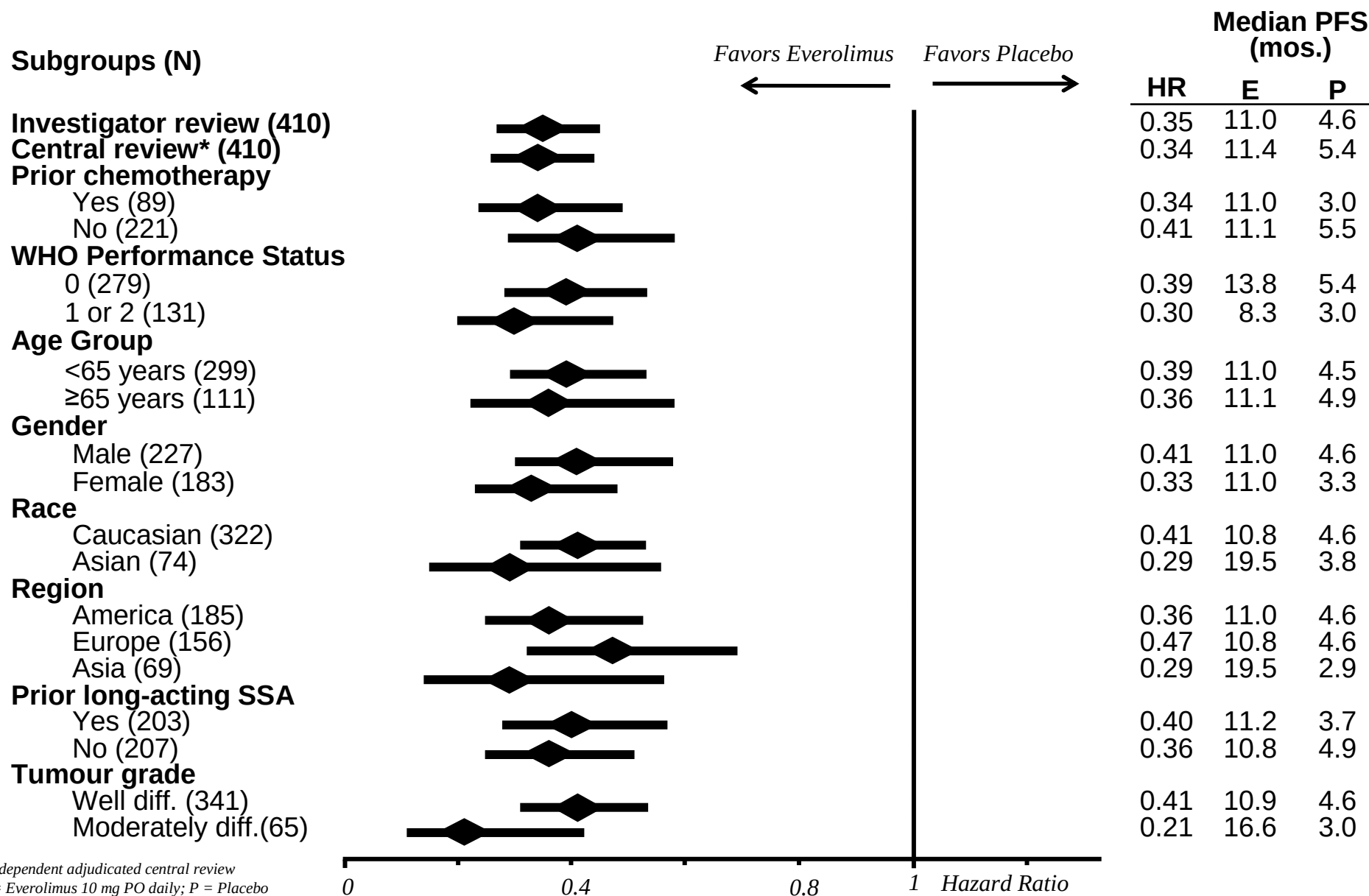


Everolimus – Phase III - RADIANT 3

- Survie sans progression



Everolimus – Phase III - RADIANT 3



Everolimus – Phase III - RADIANT 3

• Effets indésirables

	Everolimus (n = 204)		Placebo (n = 203)	
	All Grades %	Grade 3/4 %	All Grades %	Grade 3/4 %
→ Stomatite	53	5	11	0
→ Rash	49	<1	10	0
→ Diarrhée	34	3	10	0
→ Fatigue	31	1	14	<1
Nausée	20	1	18	0
Oedeme Périphérique	20	<1	3	0
Perte d'appétit	20	0	7	1

> 20% incidence

Quel traitement?

Adria - Strepto

Phase II

N= 36

PFS : 22 mois

Survie globale: 26.4 mois

Event, (%)	Adria - Strepto
Diarrhée	5
Nausée	60
Vomissements	80
Asthénie	NA
Insuf. rénale	4

Sunitinib

Phase III

N= 181

PFS : 11.1 mois

*Survie globale: non atteintes
(cross over non autorisé)*

Event, (%)	Sunitinib
Diarrhée	63.2
Nausea	52.6
Vomissements	38.6
Asthénie	35.1
Fatigue	35.1

Everolimus

Phase III

N= 407

PFS : 11.04 mois

*Survie globale: non atteintes
(cross over autorisé)*

Event (%)	Afinitor
Diarrhée	34
Rash	49
Stomatite	53
Asthénie	20
Fatigue	31

Conclusion

Dans les tumeurs endocrines bien différenciées non métastatiques non résécables:

- La chimiothérapie par **Adriamycine - Streptozotocine** reste indiquée.
- Les analogues de la somatostatine ont leur place dans le traitement.
- Le bénéfice des biothérapies est indéniables.
- Le **Sunitinib (Sutent)** a l'AMM dans cette indication en 1ere ligne et 2eme ligne.
- L'Everolimus (Afinitor)** va avoir l'AMM dans cette indication.

Il faut maintenant explorer les stratégies séquentielles.

Afinitor

Adria-STZ

Sutent

Analogue