

## **Carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une chimiothérapie néoadjuvante**

Les néoplasies neuro-endocrines (NNE) digestives sont des tumeurs rares, représentant 1% des tumeurs digestives. Dans la classification OMS 2017, validée pour les tumeurs pancréatiques et étendue aux autres localisations, les carcinomes neuro-endocrines (CNE) correspondent aux néoplasies neuro-endocrines digestives peu différenciées et de grade 3 (Ki67>20%) (1). Ils représentent environ 15% des néoplasies neuro-endocrines digestives. Ils sont diagnostiqués dans moins de 40% des cas sous forme localisée et leur pronostic est sombre.

Il n'y a pas à ce jour d'essai clinique permettant de déterminer l'approche thérapeutique optimale pour la prise en charge des CNE digestifs localisés. Dans les recommandations internationales, la chirurgie est recommandée pour les tumeurs localisées sans métastases à distance après un bilan morphologique extensif incluant un scanner TAP, et un TEP-FDG avec un niveau de preuve faible. En situation adjuvante, la chimiothérapie est recommandée sur avis d'experts, par analogie au traitement des tumeurs pulmonaires neuro-endocrines peu différenciées.

Le rôle de la chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas établie. Quelques études rétrospectives suggèrent son intérêt, mais les schémas thérapeutiques y sont variés, ne permettant pas d'en déterminer le bénéfice. Elle est optionnelle dans les recommandations françaises dans le but d'une réduction tumorale avant une chirurgie.

Une étude rétrospective observationnelle multicentrique française a été réalisée sur une population de 73 patients opérés d'un CNE digestif localisé. Sur les 73 patients inclus, 43 patients (59%) avaient reçu de la chimiothérapie, dont 16 de la chimiothérapie péri-opératoire (néoadjuvante +/- adjuvante) et 27 en adjuvant seul. En analyse univariée, la chimiothérapie péri-opératoire était associée à une meilleure survie globale et sans rechute (respectivement : RR 0,21; p= 0,0047 ; RR 0,36; p=0,014) ; la chimiothérapie adjuvante également (respectivement : RR 0,71, p=0,045 ; RR 0,72, p=0,038). Le statut ganglionnaire postopératoire positif était lui un facteur de mauvais pronostic de survie globale et sans rechute en analyse multivariée (RR 3,91; p< 0,00088 ; RR 2,54 (1,31-4,96) ; 0,0061). Il n'a pas été mis en évidence de décès toxique dans la population. Ce travail suggère l'intérêt d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans la prise en charge des CNE localisés. Cette attitude permettrait également de s'assurer de la sensibilité tumorale au protocole de chimiothérapie

choisi et de permettre de réduire la masse tumorale initiale. Elle pourrait ainsi permettre d'éviter une chirurgie aux patients en progression métastatique rapide.

Nous souhaitons mener une étude de phase II non randomisée évaluant l'efficacité et la tolérance d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients présentant un carcinome neuroendocrine digestif localisé. La chimiothérapie recommandée reposerait sur l'association de référence actuelle de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et étoposide.

En parallèle nous souhaiterions suivre une cohorte prospective de patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante sans traitement néoadjuvant (incluant les patients dont le diagnostic histologique est redressé ou découvert sur la pièce opératoire).

L'hypothèse de notre travail serait d'améliorer la survie sans rechute chez ces patients traités par chimiothérapie néoadjuvante.

<b>COORDONNATEURS</b>	Dr Anna Pellat et Dr Pauline Afchain
<b>TITRE</b>	Carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résecables : évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'une chimiothérapie néoadjuvante Annexe : Cohorte de suivi des patients de diagnostic sur pièce opératoire
<b>PATHOLOGIE</b>	Carcinomes neuroendocrines digestifs
<b>OBJECTIF</b>	<b>Démontrer un bénéfice de la survie sans rechute après administration d'un traitement néoadjuvant dans les CNE digestifs résecables</b>
<b>SCHEMA D'ETUDE</b>	Etude de phase II prospective non randomisée  Annexe : cohorte adjuvante
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome neuro-endocrine digestif prouvé histologiquement, (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67&gt;20%)</li> <li>- Localisé, sans métastases à distance au TDM TAP (possible atteinte ganglionnaire loco-régionale)</li> <li>- TEP TDM pour le statut ganglionnaire et éliminer les atteintes secondaires viscérales et/ou osseuses</li> <li>- résecables, selon l'avis chirurgical recueilli en Réunion de concertation multidisciplinaire locale</li> <li>- Age &gt; 18 ans</li> <li>- Patient ayant reçu une note d'information de participation libre, éclairée et écrite.</li> </ul>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Néoplasie neuro-endocrine bien différenciée, quel que soit le grade</li> <li>- Maladie métastatique</li> <li>-Défaillance d'organe ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie</li> </ul>

	<p>-ATCD de pathologie maligne dans les 5 ans</p> <p>-Tumeur à composante mixte (quel que soit le pourcentage de l'autre contingent tumoral)</p> <p>-Suivi impossible</p>
<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>	44
<b>CRITERES D'EVALUATION</b>	<p><b>*Principal :</b></p> <p>Evaluer la DFS (survie sans rechute locale ou métastatique et sans décès) à 1 an après chimiothérapie néoadjuvante chez des patients pris en charge pour un CNE digestif localisé résécable.</p> <p>=&gt;<b>Cohorte adjuvante :</b> Recueil de la DFS à 1 an après la chirurgie du CNE digestif localisé</p> <p><b>*Secondaires :</b></p> <p>Taux de réponse RECIST 1.1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients opérés après chimiothérapie néoadjuvante</li> <li>-Réponse histologique</li> <li>-stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale</li> <li>- Survie globale</li> <li>- Faisabilité du schéma thérapeutique</li> <li>- Étude de la toxicité selon NCI CTCAE version 4</li> <li>- Analyse translationnelle (1) sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs neuroendocrines (CD56, CgA, et synaptophysine), p53, TTF1 et de la mutation de Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie si Rb positif en immunohistochimie), détermination du statut MSI puis analyse en biologie moléculaire par puce classique ou plus large pour Rb, p53 et autres gènes de cancer (mutation RAS, RAF, HER2 ou antiEGFR ; AKT, Pi3KCA ; amplification met, translocation alk- EML4)</li> </ul>

--	--