

**Sixième Journée Inter-Régionale RENATEN  
CENTRE / POITOU-CHARENTES  
ORLEANS  
16 OCTOBRE 2015**



**CARCINOME NEURO-ENDOCRINE  
PEU DIFFÉRENCIÉ :  
QUE FAIRE APRÈS LA PREMIÈRE  
LIGNE DE CHIMIOTHÉRAPIE ?**



**Dr Aurélie FERRU**

**Pôle régional de cancérologie CHU Poitiers**

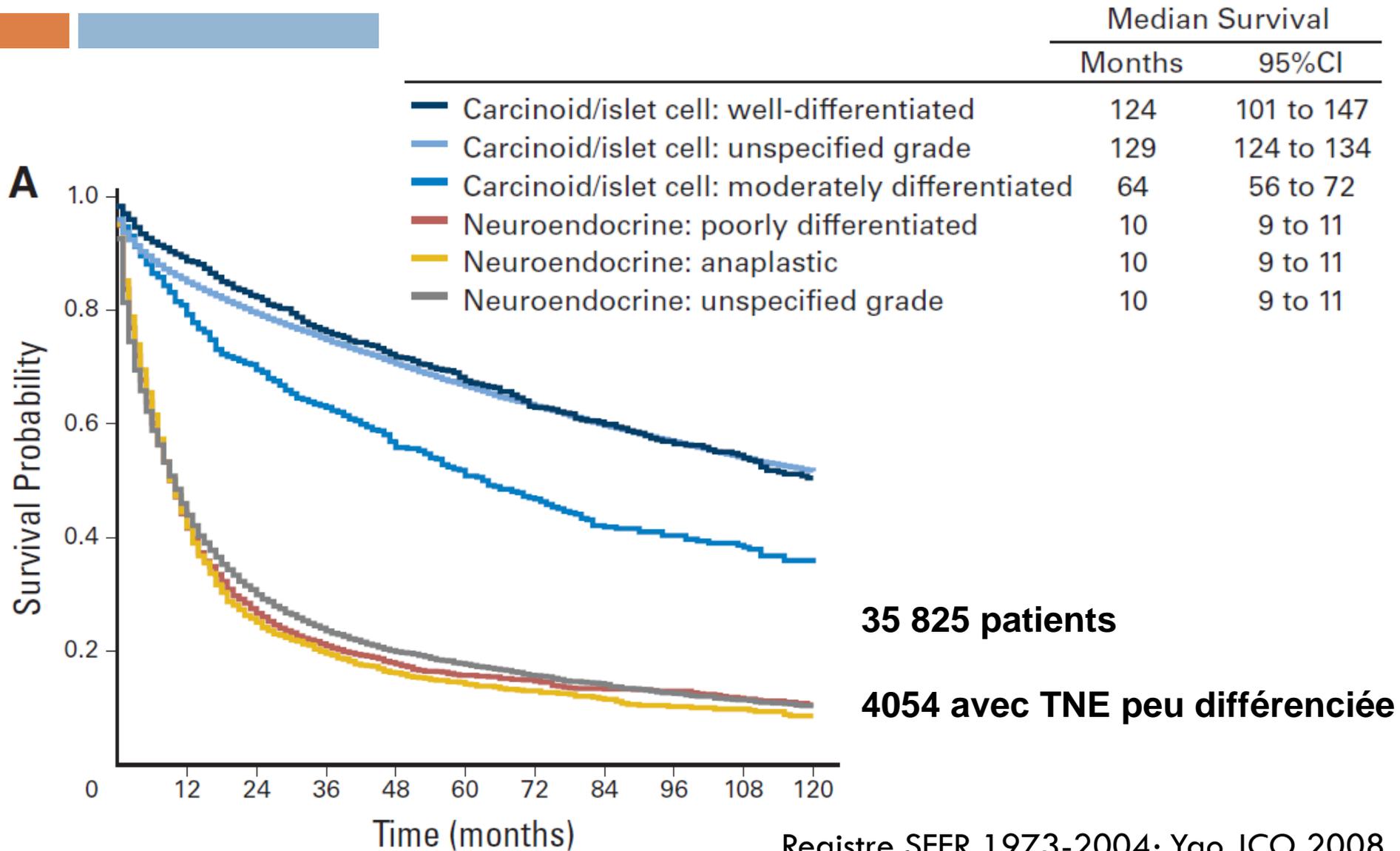
# Données sur les carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3

	TNE G1	TNE G2	Carcinome neuroendocrine G3
Morphologie	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée, à grandes ou à petites cellules
Mitoses pour 10 CFG	< 2 mitoses	2-20 mitoses	>20 mitoses
Ki67	≤ 2 %	3-20 %	> 20 %

Ce qui est disponible dans la littérature :

- Etudes de registres (SEER...)
- Etudes anciennes sans les notions de Ki-67, morphologie des cellules...
- Données rétrospectives (*Sorbye et al., Ann Oncol 2013; Heetfeld et al., ENETS 2014; cohorte FFCD-GTE, Walter et al., ASCO 2015*)
- Prise en charge calquée sur les carcinomes neuroendocrines à petites cellules pulmonaires
- Etudes rétrospectives pour les chimiothérapies

# Pronostic

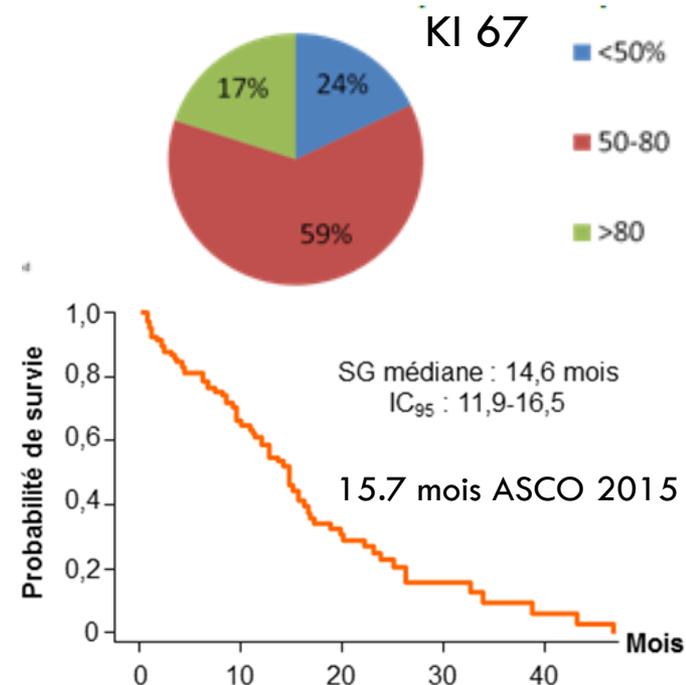
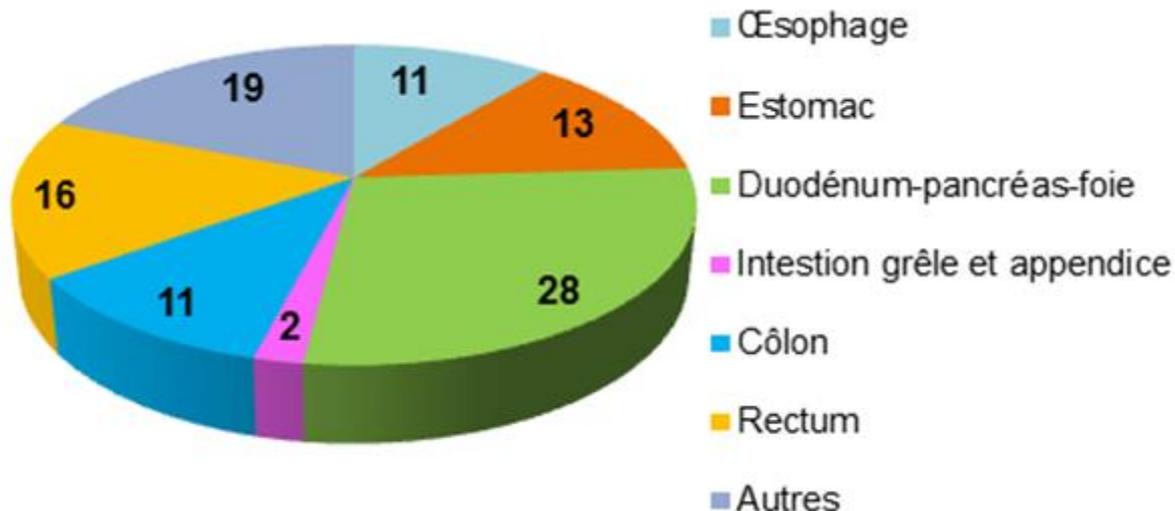


# Cas clinique

- 53 ans, pas d'ATCD notable
- Carcinome neuroendocrine peu différencié du bas rectum  
Ki 67 60% diagnostiqué devant des rectorragies sans  
Altération de l'état général
- Août 2006 : Amputation abdominopérinéale :  
pT2pN2 (4N+/7)
- Bilan d'extension par scanner TAP et cérébral +  
TEP18FDG : pas de métastase

# Cohorte FFCD

- 294 patients dans 49 centres présentant un CNE de grade 3 selon l'OMS 2010 (Exclusion : TNE bien diff ou G2 ou non endocrine, Tumeur mixte, Carcinome neuro-endocrine pulmonaire à petites cellules)
- Résultats partiels sur 127 patients présentés à l'ESMO 2013
- 40 % à petites cellules, 60 % à grandes cellules
- Ki 67 médian 70 %



# Cas clinique

- Quel traitement ?
- Traitement adjuvant par CDDP-VP16 :
- 6 cycles + RTE post-op (fin en janvier 2007).
- Tolérance excellente

# Prise en charge des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 selon le TNCD

## Stade localisé

- sans métastase ganglionnaire au TEP Scan
- si chirurgie sans risque majeur pour le patient
- si état général très bon.

- Si chirurgie à risque
- Si Com
- Si risqu

## Stade régional

### Références

**CHIRURGIE**

**Chimiothérapie 1<sup>ère</sup>  
par CDDP-VP16  
± Radiothérapie**

### Options

CT adjuvante par CDDP-étoposide (4 cycles)  
si chirurgie R0  
(*niveau de la recommandation : avis  
d'experts*)

Radiothérapie encéphalique prophylactique (5% de méta cérébrales dans cohortes)

<http://www.tncd.org/>

# Prise en charge des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3

## Stade métastatique

### Références

### Chimiothérapie urgente

- CDDP-étoposide<sup>1-2</sup>, évaluation tous les 2-3 cycles jusqu'à un total de 6 cycles.
- En cas de reprise évolutive au-delà de 6 mois, reprise du même schéma.
- En cas de reprise plus précoce, notamment < 3 mois, CT de seconde ligne.
- Pas de résection chirurgicale des métastases et de la tumeur primitive (Cohorte FFCD : résection du primitif : 14 %).

### Options

- Si contre-indication au cisplatine : carboplatine-étoposide (*niveau de la recommandation : avis d'experts*)

<sup>(1)</sup>Moertel, 1991, <sup>(2)</sup>Mitry, 1999, <http://www.tncd.org/>

# Cas clinique

- Octobre 2007 : récurrence pelvienne présacrée (intervalle libre de 8 mois)
- Reprise CDDP-VP16
- Réponse à 3 cycles
- **Progression après 6 cycles** avec apparition d'une nouvelle fixation pelvienne et augmentation de la NSE à 40 (N<16.3)

# Cas clinique

- Quel traitement de 2<sup>ème</sup> ligne ?
- Janvier 2008 à août 2008 : FOLFIRI. Normalisation du TEP et de la NSE
- Août 2008 à mars 2009 : pause
- Mars 2009 : réévolution pelvienne avec réapparition de la fixation présacrée et nodule envahissant la vésicule séminale droite
- Avril 2009 à août 2010 : FOLFIRI
- Négativation du TEPscan et nodules stables en taille

# Chimiothérapie des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 : recommandations du TNCD

## □ 1<sup>ère</sup> ligne :

CDDP-Etoposide (grade B) ou  
Carboplatine-étoposide (avis d'experts)

## □ 2<sup>ème</sup> ligne :

FOLFIRI (avis d'expert)

### O. HENTIC, Endocr Relat Cancer 2012

Données rétrospectives sur 19 patients traités pour un carcinome neuroendocrine de grade 3 présentant une progression ou une toxicité au CDDP-VP16

Réponses objectives : 6 patients (31%)

Stabilité : 6 patients (31 %)

Progression : 7 patients (38%)

Médiane de survie sans progression : 4 mois

# Etudes rétrospectives en 2<sup>ème</sup> ligne pour des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3 digestifs

Ref	Chimio	n	Réponse %	Stabilité %	Progression %	PFS mois	SG mois
Welin 2011	TMZ±Cape ±Beva	25	33	38	29	6	22
Olsen 2012	TMZ	28	0	38	62	2.4	3.5
Hentic 2012	FOLFIRI	19	31	31	38	4	18
Hadoux 2013	Oxali-FU	21	29	29	41	4.3	9.5
Sorbye 2013	Taxanes, TMZ, autres	100	18	33	49	3	19

TMZ : Temzolomide, Cape : Capecitabine, Beva : Bevacizumab

# Traitement médical 2<sup>ème</sup> ligne des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3

T. WALTER, cohorte nationale FFCD-GTE

294 patients, 49 centres

	1 <sup>ère</sup> ligne	2 <sup>ème</sup> ligne	3 <sup>ème</sup> ligne
<b>Patients (n)</b>	203	119	60
<b>Platine-etoposide</b>	176 ( <b>85%</b> )	7 (6%)	2 (3%)
<b>FOLFOX/CAPOX</b>	1 (0.5%)	15 (13%)	12 (20%)
<b>FOLFIRI</b>	12 (6%)	59 ( <b>49%</b> )	11 (18%)
<b>Autre</b>	16 (8%)	38 (32%)	35 ( <b>58%</b> )
<b>Médiane de survie globale (mois)</b>	11.8 (9.6-13.6)	7.6 (6.0-10.2)	5.9 (3.9-9.8)

# Traitement médical 2<sup>ème</sup> ligne des carcinomes neuroendocrines peu différenciés de grade 3

T. WALTER, cohorte nationale FFCD-GTE

	Platine – Etoposide N=186	FOLFIRI N=89	FOLFOX N=37
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	179 ( <b>85%</b> )	10 (11%)	0 (0%)
<b>2<sup>ème</sup> ligne</b>	7 (4%)	59 ( <b>66%</b> )	15 (40%)
<b>3<sup>ème</sup> ligne ou plus</b>	3 (1%)	20 (22%)	22 ( <b>60%</b> )
<b>Réponse objective n (%)</b>	73/160 ( <b>46%</b> )	15/74 ( <b>20%</b> )	4/32 ( <b>12%</b> )
<b>Stabilité n (%)</b>	36 ( <b>22%</b> )	15 ( <b>20%</b> )	6 ( <b>19%</b> )

# Cas clinique

- Août 2010 : lassitude au traitement mais le patient appréhende la pause
- Septembre 2010 : radiothérapie stéréotaxique sur les 2 nodules pelviens (6Gy du 22/09 au 01/10/2010)
- Septembre 2010 à décembre 2010 : pause
- Décembre 2010 : apparition de douleur de l'épaule droite

# Cas clinique

- Scintigraphie osseuse : atteinte osseuse de l'épaule droite, de la voûte crânienne, du rachis (D9-L1-L2), du bassin
- TEPscan 18FDG 21.01.2011 : fixations osseuses multiples, ADP inguinales et iliaques gauche
- Scanner cérébral normal
- Progression à 3 mois de l'arrêt du FOLFIRI.
- Que proposez-vous ?

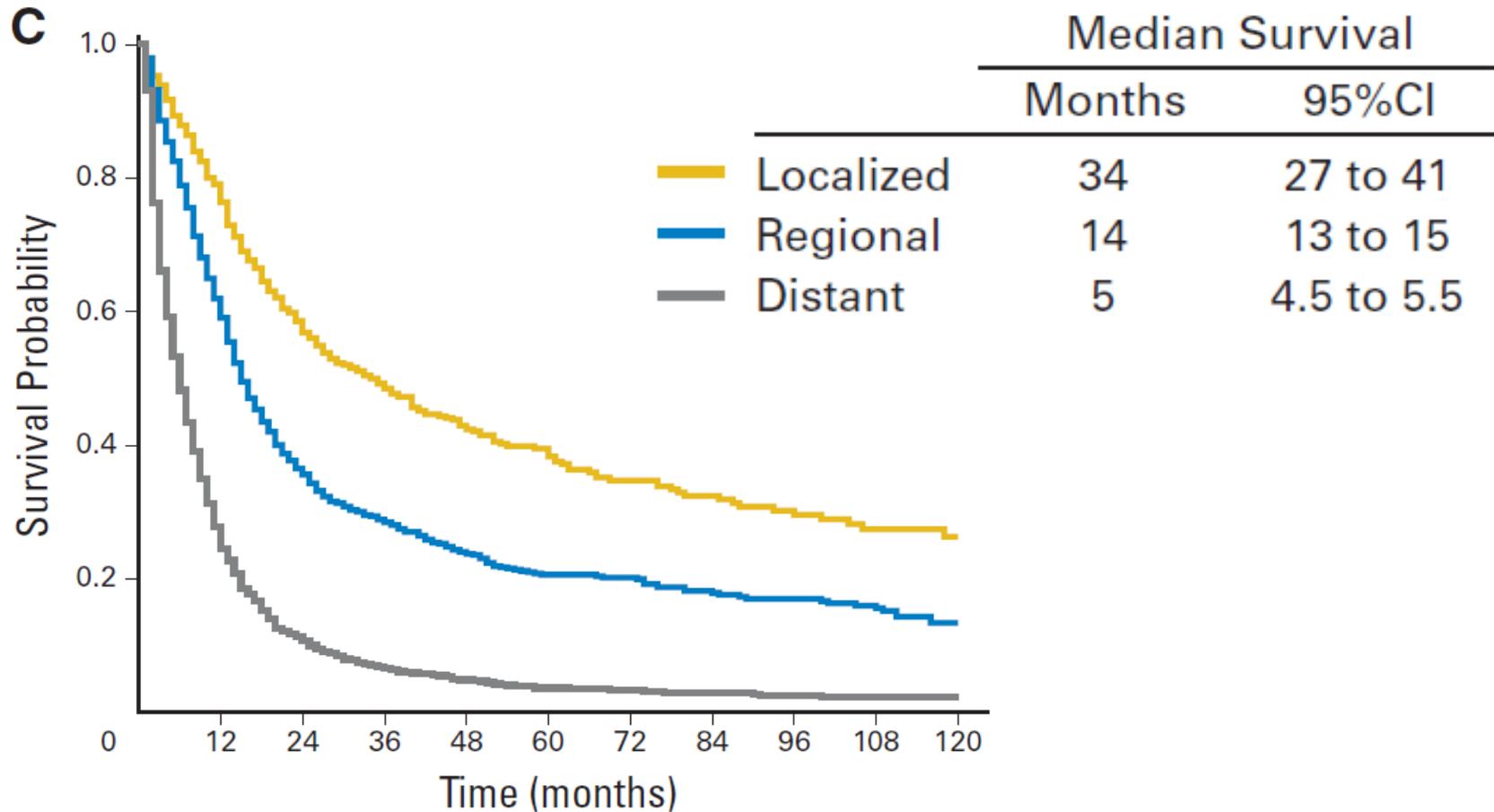
# Cas clinique

- Radiothérapie antalgique sur l'épaule droite
- Chimiothérapie par FOLFOX en 3<sup>ème</sup> ligne
- Janvier 2011 à avril 2011 : FOLFOX
- Evaluation à 3 mois : apparition de douleurs dorsales intenses : progression osseuse en D7-D8
- L'état général reste conservé avec OMS 1
- Que proposez-vous ?

# Cas clinique

- Radiothérapie antalgique : 30 Gy de T6 à T9
- Reprise FOLFIRI
- Dégradation rapide de l'état général
- Syndrome confusionnel
- Scanner cérébral : métastases cérébrales
- Le patient décède en juillet 2011 (survie 5 ans)

# Pronostic des carcinomes neuroendocrines peu différenciés



# Conclusions

- Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés digestifs de grade 3 restent de mauvais pronostic
- Pas d'essai randomisé disponible en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne
- Probable intérêt des 2<sup>èmes</sup> et 3<sup>èmes</sup> lignes chez des patients sélectionnés
- Nécessité de mise en place d'essais prospectifs (essai BEVANEC, NET)



Review Article

# Gastroenteropancreatic High-Grade Neuroendocrine Carcinoma

Halfdan Sorbye, MD<sup>1</sup>; Jonathan Strosberg, MD<sup>2</sup>; Eric Baudin, MD<sup>3</sup>; David S. Klimstra, MD<sup>4</sup>; and James C. Yao, MD<sup>5</sup>

# Merci de votre attention

