COHORTE CEPD
DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES ENDOCRINES PEU DIFFERENCIES
Enquête de pratique Intergroupe : GTE/PRODIGE

COORDONNATEUR

Dr Thomas WALTER
Pavillon H - Hépatogastroentérologie
Hôpital Edouard Herriot
5 place d'Arsonval
69003 LYON Cedex
Tel : 04 72 11 00 94 Fax : 04 72 11 91 53
courriel : thomas.walter@chu-lyon.fr

CO- COORDONNATEUR

Pr Guillaume CADIOT
Service d'Hépato-Gastroentérologie
Hôpital Robert Debré
51092 Reims Cedex
tél : 03 26 78 84 41 Fax : 03 26 78 88 36
courriel : gcadiot@chu-reims.fr

COMITE DE REDACTION DU PROTOCOLE

Guillaume CADIOT, Rosine GUIMBAUD, Jean-Louis LEGOUX, Denis SMITH, Fabien SUBTIL et Thomas WALTER

PROMOTEUR et CENTRE DE RANDOMISATION – GESTION - ANALYSE (CRGA)

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) :
Directrice Administrative : Cécile GIRAULT
Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900
21079 Dijon Cedex, France
Tel: + 33 (0)3 80 66 80 13 - Fax: + 33 (0)3 80 38 18 41
E-mail : cgirault@u-bourgogne.fr

Méthodologiste : **Fabien SUBTIL**
Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900
21079 Dijon Cedex, France
Tél : 03 80 39 34 71- Fax: 03 80 38 18 41
E-mail: fabien.subtil@u-bourgogne.fr

Chef de projet: **Martina SCHNEIDER**
Faculté de Médecine, 7 Boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900
21079 Dijon Cedex, France
Tél. : + 33 (0)3 80 39 34 83 - Fax : + 33 (0)3 80 38 18 41
E-mail : martina.schneider@u-bourgogne.fr

SOMMAIRE

RATIONNEL..... ..3

OBJECTIFS DE LA COHORTE 3

SELECTION DES PATIENTS.....4

BILAN DE PRE-INCLUSION…… 4

EVALUATIONS SUGGEREES EN CAS DE TRAITEMENT……4

METHODOLOGIE.....5

ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES.....6

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 6

ACCORD PROTOCOLAIRE ET BPC

COHORTE CEPD
DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES ENDOCRINES PEU DIFFERENCIES
Enquête de pratique Intergroupe : GTE/PRODIGE

Cette version 1.0 du protocole est approuvée par :

Le Promoteur : Mme Cécile GIRAULT Date : 10/02/11 Signature :

Le Coordonnateur : Dr Thomas WALTER Date : 10/02/11 Signature :

Je soussigné(e), Docteur

Après avoir lu le protocole, certifie m'engager notamment à:

- donner à chaque patient la note d'information qui lui est destinée,
- respecter les critères d'inclusion et de non inclusion,
- remplir tous les items du cahier d'observation,
- répondre par téléphone ou par courrier aux demandes de corrections ou précisions concernant le cahier d'observation,
- accepter la visite d'un Assistant de Recherche Clinique (ARC) pour le monitorage et mettre à sa disposition le dossier médical des patients inclus dans l'étude, ainsi que les personnes mandatées par le promoteur ou les autorités de Santé pour la réalisation d'audit,
- accorder le temps nécessaire à l'ARC FFCD pour la signature des fiches, les réponses aux questions éventuelles et les actions à entreprendre,
- archiver et garder les documents de l'essai pendant 15 ans

Date : Signature :

CACHET du CENTRE :

Envoyer l'original au CRGA de la FFCD – 7 bd Jeanne d'Arc – BP 87900 – 21079 Dijon Cedex

CONTACTS FFCD

NOM	FONCTION	TELEPHONE	TELECOPIE
DIRECTION ADMINISTRATIVE			
Cécile GIRAULT	Directrice Administrative	03 80 39 33 87	03 80 38 18 41
Martina SCHNEIDER	Directrice Administrative Adjointe	03 80 39 34 83	03 80 38 18 41
Aurélie DUBREU	Secrétariat de direction	03 80 38 13 14	03 80 38 18 41
CENTRE DE RANDOMISATION - GESTION - ANALYSE			
Fabien SUBTIL	Statisticien	03 80 39 34 71	03 80 38 18 41
Emilie MAILLARD	Statisticienne	03 80 39 34 81	03 80 38 18 41
Jacques RICARD	Informaticien	03 80 39 34 71	03 80 38 18 41
Marie MOREAU	Chef de Projets	03 80 39 34 04	03 80 38 18 41
Géraldine VAUDRIT	Assistante Chef de Projets	03 80 38 33 86	03 80 38 18 41
Martina SCHNEIDER	Chef de Projets	03 80 39 34 83	03 80 38 18 41
Jaïque CARIO	Assistante Chef de Projets	03 80 39 34 86	03 80 38 18 41
Caroline CHOINE-POURRET	ARC Coordonnateur	04 74 39 11 59	04 74 39 11 59
Hicham FATTOUH	ARC	04 78 66 13 08	04 78 66 13 08
Florence GUILIANI-KPODOH	ARC	09 71 26 83 54	09 71 26 83 54
Gaëlle LE PESSEC	ARC	01 34 09 08 58	03 80 38 18 41
Nicolas LE PROVOST	ARC	09 63 51 97 83	05 56 05 03 59
Armelle ISSA	ARC		03 80 38 18 41
Fadil MASSKOURI	Data Manager	03 80 39 34 05	03 80 38 18 41
Floriane RICARD	Data Manager	03 80 39 34 84	03 80 38 18 41

Vous pouvez également contacter le CRGA de la FFCD au : 03 80 66 80 13
(du lundi au vendredi de 8H00 à 18H00)

SYNOPSIS

PROMOTEUR	**FFCD**
COORDONNATEUR	Dr Thomas WALTER Pavillon H - Hépatogastroentérologie Hôpital Edouard Herriot 5 place d'Arsonval 69003 LYON Cedex
TITRE	**COHORTE CEPD** **DESCRIPTION DE LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES ENDOCRINES PEU DIFFERENCIES** **Enquête de pratique Intergroupe : GTE/PRODIGE**
PATHOLOGIE	Carcinomes endocrines peu différenciés
OBJECTIFS	L'objectif principal de la cohorte est de décrire l'évolution et la prise en charge des CEPD (notamment après chimiothérapie adjuvante, première ligne métastatique et après échec de la chimiothérapie de référence). Les objectifs secondaires sont : - la survie globale - s'il y a une chimiothérapie : la toxicité, la survie sans progression, la réponse tumorale et le temps jusqu'à progression après réponse objective - la description de la prise en charge des CEPD n'ayant pas eu la chimiothérapie
SCHEMA D'ETUDE	Cohorte prospective et multicentrique
CRITERES D'INCLUSION	1) Carcinome endocrine peu différencié prouvé histologiquement (catégorie 3 de la classification OMS 2010) 2) âge ≥ à 18 ans 3) Patient ayant reçu une note d'information de participation libre, éclairée et écrite
CRITERES DE NON INCLUSION	1) Carcinome pulmonaire à petites cellules, 2) Tumeur mixte (catégorie 4 de la classification OMS 2010), 3) ATCD de pathologie maligne dans les 5 dernières années à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau et des carcinomes in situ du col utérin. 4) Suivi impossible
ECHEANCIER ESTIME	Période d'inclusion: Avril 2011- Avril 2013 Période de traitement: Avril 2011- Avril 2014 Période de suivi: Avril 2011- Avril 2014 Durée globale de l'essai : 36 mois

RATIONNEL

Les carcinomes endocrines peu différenciés (CEPD) représentent un sous-groupe de tumeurs à haut potentiel malin. Ces tumeurs correspondent à la 3ème catégorie de la nouvelle classification OMS 2010 (Bosman FT et coll., WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edition. IARC, Lyon, 2010), définis comme des tumeurs peu différenciées, susceptibles de se présenter sous deux formes : les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules. Comme le réseau clinique RENATEN, dont il est le parallèle, le réseau TENpath, labellisé par l'Institut National du Cancer (INCa) et mis en place le 1er mars 2010, a pour mission d'assurer la double lecture anatomopathologique et répondre aux demandes d'expertise concernant tous les nouveaux cas de tumeurs neuroendocrines (http://www.sfendocrino.org/article/264/tenpath-reseau-national-de-reference-anatomopathologique-de-prise-en-charge-des-tumeurs-neuro-endocrines-malignes-rares-sporadiques-et-hereditaires). La présentation de ces tumeurs est le plus souvent métastatique d'emblée avec une altération importante de l'état général. Le site primitif le plus fréquent est bronchique, les sites digestifs étant plus rares, mais représentent 14-20% des carcinomes endocrines digestifs [1,2,3]. Contrairement aux carcinomes endocrines bien différenciés digestifs, la présence d'un syndrome sécrétoire ou paranéoplasique est rare (Verner-Morrisson, Schwartz-Barter, Lambert-Eaton). Le pronostic spontané des patients est mauvais avec une survie médiane en l'absence de traitement de 6-10 mois [1,2,4]. Les deux principaux facteurs pronostiques sont le degré d'extension de la maladie et l'état général du patient au diagnostic. Qu'ils soient de primitifs bronchique ou digestif, dès le diagnostic anatomopathologique clairement posé, la prise en charge thérapeutique relève de l'urgence et est basée sur une chimiothérapie systémique associant le cisplatine et l'étoposide (www.tncd.org). La chimio sensibilité de ces tumeurs est importante avec des taux de réponse objective variant de 41 à 75% pendant une durée de réponse médiane de 8 à 9,2 mois, et l'apparition de résistances secondaires quasi constantes conduisant globalement à une médiane de survie de 15 à 19 mois sous chimiothérapie [5-7]. En cas de reprise évolutive au-delà de six mois, la reprise d'une chimiothérapie par cisplatine-étoposide reste la règle. En cas de récidive précoce (moins de 6 mois après la fin du traitement) ou de maladie réfractaire, une deuxième ligne de chimiothérapie doit être proposée, si l'état général du patient le permet. Seul le topotécan a une AMM dans cette indication mais limitée aux CEPD bronchiques. Dans les CEPD digestifs, aucun standard n'existe en seconde ligne. L'utilisation de l'irinotécan a été

récemment rapportée dans une petite étude de phase II comportant 19 patients traités en première ligne de chimiothérapie pour un CEPD en association avec du cisplatine, donnant un taux de réponse objective de 58% [8]. Dans une étude préliminaire française de 11 patients ayant un CEPD traité par du FOLFIRI en deuxième ligne de chimiothérapie, une réponse tumorale objective a été notée chez 2 patients (18%) et une stabilisation chez 5 patients (46%) [9]. Sur ces données, le FOLFIRI est recommandé en seconde ligne par des groupes d'experts (Groupe des Tumeurs Endocrines et TNCD), et le FOLFOX en 3ème ligne. Enfin, d'autres questions se posent, notamment sur l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante (non évaluable par un essai randomisé compte tenu de la rareté), les facteurs pronostiques,…

Nous nous proposons, dans une étude de cohorte prospective, de recueillir les informations concernant la prise en charge des patients atteints d'un CEPD.

OBJECTIFS DE LA COHORTE

Objectif principal

Description de l'évolution et de la prise en charge des CEPD (notamment après chimiothérapie adjuvante, première ligne métastatique et après échec de la chimiothérapie de référence).

Objectifs secondaires

-Survie globale

-Si chimiothérapie : toxicité, survie sans progression, réponse tumorale et temps jusqu'à progression après réponse objective

-Description de la prise en charge des CEPD n'ayant pas eu la chimiothérapie

SELECTION DES PATIENTS

Critères d'inclusion

- Carcinome endocrine peu différencié prouvé histologiquement (catégorie 3 de la classification OMS 2010),
- Age ≥ à 18 ans,
- Patient ayant reçu une note d'information.

Critères de non-inclusion

- Carcinome pulmonaire à petites cellules,
- Tumeur mixte (catégorie 4 de la classification OMS 2010),
- Antécédents de pathologie maligne dans les 5 dernières années à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau et des carcinomes in situ du col utérin,
- Suivi impossible.

BILAN DE PRE-INCLUSION

L'évaluation oncologique initiale suggérée comprend :

- L'anamnèse :
  - antécédents médico-chirurgicaux, âge, sexe
  - examens réalisés à visée diagnostique, date du diagnostic histologique, demande ou non d'une relecture au réseau TENpath, grade, Ki67, index mitotique, localisation tumorale primitive et des métastases, stade à l'inclusion (TNM ENETS et UICC), sécrétion hormonale
  - traitement anti-tumoral antérieur (nombre de cures et doses de cisplatine (ou carboplatine) – étoposide), causes d'arrêt (progression, toxicité, autre)
  - données sur la radiothérapie (en particulier cérébrale)
  - indice de performance OMS

- L'examen clinique : poids, taille, surface corporelle

- Des examens biologiques : NFS, ionogramme sanguin avec créatinine, clairance calculée de la créatinine (Formule de Cockcroft & Gault), bilan hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, gammaGT, bilirubine totale et conjuguée), LDH, NSE, Chromogranine A, glycémie

- Une imagerie : scanner thoraco-abdomino-pelvien + cérébral, ou IRM, et si possible TEP FDG plutôt qu'Octréoscan® habituellement négatif dans cette situation.

EVALUATIONS SUGGEREES EN CAS DE CHIMIOTHERAPIE (ADJUVANTE OU PALLIATIVE)

A la première cure :

- Préciser l'intervalle (exprimé en semaines) entre le dernier traitement (dernière cure de la chimiothérapie précédente, chirurgie, dernier jour de la radiothérapie….) et le J1 de la première cure de la chimiothérapie

A chaque cure :

-examen clinique : indice de performance OMS, poids et effets secondaires évalués selon la classification NCI-CTCAE version 4.0,

- bilan biologique selon traitement.

Bilan tous les deux mois associant :

- indice de performance OMS, poids,
- bilan biologique (cf. ci-dessus),
- bilan morphologique (scanner thoraco-abdomino-pelvien ou IRM, mais toujours avec la même technique) avec évaluation des critères RECIST version 1.1,
- en cas de réponse complète, scanner cérébral et TEP FDG si initialement positif.

SUIVI DES PATIENTS

Les patients seront suivis selon les habitudes de centre jusqu'au décès, par le médecin en charge du patient.

METHODOLOGIE

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multicentrique.

Critères de jugement

L'évaluation des critères de jugement sera effectuée séparément pour chaque situation thérapeutique.

Survie globale : Intervalle de temps entre la date du diagnostic de la maladie et la date de décès (toutes causes). Les patients vivants seront censurés à la date de dernière nouvelle.

Survie sans progression : Intervalle de temps entre la date du début du traitement et la date de 1ère progression (locale ou à distance) ou de décès (toutes causes). Les patients vivants sans progression seront censurés à la date de dernière nouvelle. La progression est définie selon les critères RECIST version 1.1.

Temps jusqu'à progression : Intervalle de temps entre la date du début du traitement et la date de 1ère progression (locale ou à distance) ou le décès lié à la progression. Les patients vivants sans progression ou décédés pour une autre raison que la progression, seront censurés à la date de dernière nouvelle.

Réponse objective : Elle sera évaluée selon les critères RECIST version 1.1.

Temps jusqu'à progression après réponse objective : Intervalle de temps entre la date de la réponse objective selon les critères RECIST 1.1 et la date de progression ou de décès (dû à la progression). Les patients vivants sans progression ou décédés pour une autre raison que la progression, seront censurés à la date de dernière nouvelle. La progression est définie selon les critères RECIST 1.1.

Tolérance : Elle sera évaluée par les toxicités (classification NCI-CTCAE version 4.0) et l'évolution des signes généraux (poids, indice de performance OMS).

Analyses statistiques

Les variables quantitatives seront décrites selon la médiane, la moyenne, l'écart type, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives seront décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les courbes de survie seront estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et décrites à l'aide de leurs médianes et de leurs intervalles de confiance à 95 %.

Des analyses supplémentaires pourront être effectuées de manière exploratoire (comparaison des survies selon les caractéristiques médico-cliniques des patients, recherche des facteurs pronostiques de la survie sans progression et de la survie globale).

ASPECTS LEGAUX ET ETHIQUES

Considérations générales

Cette étude s'inscrit dans le cadre des recommandations concernant la prise en charge des patients atteints d'un carcinome endocrine peu différencié. Cette étude ne modifie pas la prise en charge des patients, n'entraîne la réalisation d'aucun examen supplémentaire et ne modifie pas la relation médecin-malade. Elle n'entre donc pas dans le cadre de la loi de recherche biomédicale modifiée dite Huriet-Sérusclat du 9 août 2004. Néanmoins, un avis a été pris

auprès du CPP SUD-EST IV. Les activités de la FFCD ont fait l'objet d'une déclaration simplifiée (selon la méthodologie de référence MR001) auprès de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi « Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 9 Août 2004.

Information du patient

La prise en charge des patients sera précédée d'une information de la part de leur médecin concernant :

- le but de cette recherche,
- la confidentialité des données,
- et le fait que leur participation est volontaire.

L'ensemble de ces informations sera résumé sur une notice d'information qui sera remise à chaque patient.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al: One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26:3063-72, 2008
2. Lepage C, Rachet B, Coleman MP: Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. Gastroenterology 132:899-904, 2007
3. Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, et al: Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. Neuroendocrinology;89:217-22, 2009
4. Johnson LA, Lavin P, Moertel CG, et al: Carcinoids: the association of histologic growth pattern and survival. Cancer 51:882-9, 1983
5. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 68:227-32, 1991
6. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al: Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. Br J Cancer 81:1351-5, 1999
7. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA: Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. Ann Intern Med 109:364-71, 1988

8. Mani MA: A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma. ASCO Annual Meeting 2008.

9. Hentic O, Hammel P, Rebours V et al: La chimiothérapie par Folfiri en 2ème ligne après échec du VP16-cisplatine dans les carcinomes endocrines digestifs peu différenciés (CEPD) : un traitement potentiellement efficace. JFHOD 2009.
http://www.snfge.org/01-bibliotheque/0a-resumes-jfpd/2009/3616.htm

Tous ces documents pratiques seront sur la page d'acceuil de l'eCRF

Nouvelle classification OMS 2010: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th edition. IARC, Lyon, 2010. + Comparatif par rapport à la classification OMS 2000.

RECIST version 1.1

Tox NCI Version 4.0

Note d'info patient