



Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables

NEONEC D19-01

RESUME

Numéro EduraCT : 2019-004096-39

Promoteur

GERCOR

151, rue du Faubourg Saint Antoine
75011 Paris, France
Tél : +33 (0) 1 40 29 85 00
Fax : +33 (0) 1 40 29 85 08
Email : gercor@gercor.com.fr

Contact Médical

Dr Marie-Line GARCIA-LARNICOL

E-mail : marie-line.garcia-larnicol@gercor.com.fr

Investigateur

Dr Anna PELLAT

Coordonnateur/Principal

Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75012 Paris, France
Tél : +33 (0) 1 49 28 23 45
E-mail : anna.pellat@aphp.fr

Investigateur

Dr Pauline AFCHAIN

Co-coordonnateur

Oncologie Médicale, Hôpital Saint Antoine
184 rue du Faubourg Saint Antoine
75012 Paris, France
Tél : +33 (0) 1 49 28 23 45
E-mail : pauline.afchain@aphp.fr

Méthodologie - Statistiques

Dewi VERNEREY, PhD

Méthodologie et qualité de vie en oncologie (INSERM 1098) - Université de Besançon, PCBio
3 Boulevard Fleming, 25000 Besançon, France
Email : dvernerey@chu-besancon.fr

Protocole Version 1.2 / Date 30 décembre 2019

RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

TITRE D'ÉTUDE	Étude de phase II d'évaluation de l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables – NEONEC D19-01
EudraCT number:	2019-004096-39
PROMOTEUR	GERCOR
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Dr Anna Pellat (Hôpital Saint Antoine, Paris, France)
INVESTIGATEUR CO-COORDINATEUR	Dr Pauline Afchain (Hôpital Saint Antoine, Paris, France)
RATIONNEL DE L'ÉTUDE	<p>Peu de données existent sur les stratégies thérapeutiques dans cette indication. La chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine et VP16 (étoposide) après chirurgie du primitif est recommandée sur avis d'experts par analogie aux cancers bronchiques à petites cellules (1,2). La radio-chimiothérapie semblait être efficace dans les localisations de CNE anorectaux en évitant une morbidité chirurgicale importante (3). Quelques essais rétrospectifs chirurgicaux ont suggéré une amélioration de la survie avec administration d'une chimiothérapie adjuvante (4,5). Dans un travail récent (12) la chimiothérapie toute modalité d'administration (néoadjuvante, péri opératoire ou adjuvante) semble améliorer le pronostic des carcinomes neuroendocrines (CNE) réséqués. Il n'existe aucune donnée disponible dans la littérature sur la place et l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante.</p> <p>La chimiothérapie néoadjuvante pourrait permettre de sélectionner les meilleurs candidats à la chirurgie et d'éviter une chirurgie chez des patients en progression.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nous souhaitons mener une étude de phase II monobras évaluant l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients présentant un carcinome neuroendocrine peu différencié digestif localisé. La chimiothérapie recommandée selon l'accord d'experts du TNCD (version en vigueur du 12/10/2017) reposerait sur l'association de référence

	<p>actuelle à savoir une association de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et VP16 (étoposide)(1). Pour les localisations anorectales une radiochimiothérapie pourra être proposée afin d'éviter une chirurgie morbide.</p> <p>L'objectif de la recherche est d'améliorer la survie sans rechute (SSR) chez ces patients traités par chimiothérapie néoadjuvante suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie de clôture.</p> <p>2. En parallèle une cohorte prospective observationnelle non comparative sera constituée.</p> <p>Les investigateurs pourront inclure dans cette cohorte :</p> <ol style="list-style-type: none"> a. les patients opérés ayant bénéficié d'une chirurgie curative pour un carcinome neuro endocrine digestif (TNE) et adressé secondaire dans le centre investigateur pour avis et/ou prise en charge. b. les patients opérés pour une autre histologie que le carcinome neuroendocrine digestif et pour lesquels le diagnostic de carcinome neuroendocrine serait fait sur l'analyse histologique de la pièce opératoire. <p>Ces patients n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant, se verront proposer un traitement adjuvant du même type (association de sels de platine et d'étoposide).</p>
<p>SCHÉMA DE L'ÉTUDE</p>	<p>Phase II : prospective, en ouvert, monobras multicentrique, nationale.</p> <p>Avec en parallèle, la constitution d'une cohorte prospective qui inclura des patients recevant une chimiothérapie adjuvante après une chirurgie d'emblée curative ou une chirurgie première pour une autre histologie ayant permis d'établir le diagnostic</p>

	<p style="text-align: right; color: red;">Evaluation SSR à un an</p> <p>Phase II, N= 48</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 15%;">Biopsie: CNE peu différencié et Ki67>20%</div> <div style="background-color: green; color: white; padding: 10px; text-align: center; width: 10%;">INCLUSION</div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 20%; text-align: center;"> <i>Traitement néoadjuvant</i> CISPLATINE-ETOPOSIDE Ou CARBOPLATINE-ETOPOSIDE <small>(4 cycles, 3 mois)</small> </div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 20%; text-align: center;"> CHIRURGIE ou RADIOCHIMIOThERAPIE </div> </div> <p>Cohorte: N=30</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="background-color: orange; color: white; padding: 10px; text-align: center; width: 15%;">CHIRURGIE</div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 15%;">confirmation: CNE peu différencié et Ki67>20%</div> <div style="background-color: green; color: white; padding: 10px; text-align: center; width: 10%;">INCLUSION</div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 20%; text-align: center;"> <i>Traitement adjuvant</i> CISPLATINE-ETOPOSIDE Ou CARBOPLATINE-ETOPOSIDE <small>(4 cycles, 3 mois)</small> </div> </div> <p>Abréviation : CNE, carcinome neuroendocrine ; SSR, Survie sans rechute</p>
<p>OBJECTIF DE L'ÉTUDE</p>	<p>Objectif Principal</p> <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le bénéfice en termes de survie sans rechute (SSR) à 12 mois après l'administration d'un traitement néoadjuvant dans les CNE digestifs localisés résécables (réséqués ou traités par radiochimiothérapie de clôture). <p><u>Cohorte prospective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Description de la SSR à 12 mois chez des patients opérés d'emblée et recevant une chimiothérapie adjuvante. <p>Objectifs Secondaires</p> <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le taux de réponse du traitement néoadjuvant préopératoire (ou pré-radiochimiothérapie) – (Analyse des candidats à la chirurgie), - Evaluer le nombre de patients progressifs qui ne bénéficient pas d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie. - Evaluer le nombre de patients opérés après le traitement néoadjuvant ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant - Evaluer le taux de réponse histologique (tumor regression

	<p>grade [TRG]) chez les patients opérés,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale, - Evaluer la survie globale (SG), - Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement néoadjuvant - Évaluer la toxicité du traitement néoadjuvant (Critères communs de terminologie des événements indésirables du National Cancer Institute [NCI CTCAE] v5.0), - Evaluer la toxicité post chirurgicale (NCI CTCAE v5.0), - Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles <p><u>Cohorte prospective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Recueillir les toxicités post-opératoires, - Recueillir le stade pTNM de la pièce de résection chirurgicale du diagnostic initial - Evaluer la faisabilité du schéma thérapeutique du traitement adjuvant - Evaluer les toxicités d'une chimiothérapie adjuvante (NCI CTCAE v5.0) - Evaluer la survie globale (SG) - Analyse du tissu tumoral (en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines) par les analyses translationnelles
<p>NOMBRE DE PATIENTS</p>	<p>Un total de 48 patients doit être inclus dans l'étude de phase II et 30 patients sont attendus dans la cohorte prospective sur la période d'inclusion de la phase II.</p>
<p>CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <p><u>Phase II</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CNE peu différencié digestif prouvé histologiquement sur une biopsie, (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67 > 20%), 2. CNE localisé, sans métastase (Tomodensitométrie [TDM], scanner thoraco-abdomino-pelvien [TAP] RECIST v1.1 à moins

	<p>de 21 jours ; possible atteinte ganglionnaire loco-régionale définie selon la classification TNM),</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Tomographie par émission de positons (TEP) et TDM pour le statut ganglionnaire et sans atteinte secondaire viscérale et/ou osseuse, 4. Tumeur résécable, selon l’avis chirurgical recueilli en réunion de concertation multidisciplinaire locale, 5. Âge \geq 18 ans, 6. Patient ayant reçu, signé la note d’information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole, 7. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou Protection Universelle Maladie (PUMA), 8. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l’étude, Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée (le cas échéant) pendant l’étude et jusqu’à 6 mois après la dernière administration du traitement. <p><u>Cohorte prospective</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CNE localisé, peu différencié digestif prouvé histologiquement sur la pièce opératoire (classification OMS 2017 : peu différencié et Ki67 > 20%), 2. Au scanner TAP, maladie localisée et sans métastases à distance, et/ou possible atteinte ganglionnaire loco-régionale, 3. Âge \geq 18 ans, 4. Patient ayant reçu et signé la note d’information et de consentement éclairé et capable de se soumettre aux obligations du protocole, 5. Patients affiliés à un régime de sécurité sociale ou PUMA, 6. Pour les patientes en âge de procréer, test de grossesse négatif dans les 7 jours avant de commencer le traitement de l’étude, Les hommes et les femmes sont tenus d'utiliser une méthode de contraception fiable et adaptée pendant l'étude (le cas échéant) et jusqu’à 6 mois après la dernière administration du traitement.
--	--

Critères de non inclusion

Phase II

1. Néoplasie neuroendocrine (NNE) bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ou pathologie en cours ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans, à l'exception de carcinome basocellulaire cutané et cancer in situ utérin,
6. Tumeur à composante mixte (dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est $>$ ou égal à 30%),
7. Suivi impossible,
8. Autre schéma administré de chimiothérapie,
9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.

Cohorte prospective

1. NNE bien différenciée, quel que soit le grade,
2. Maladie métastatique,
3. Primitif inconnu,
4. Défaillance d'organe ou pathologie en cours ne permettant pas de recevoir la chimiothérapie,
5. Antécédents (ATCD) de pathologie maligne dans les 5 ans à l'exception du carcinome basocellulaire cutané et du cancer in situ utérin,
6. Tumeur à composante mixte (dont le pourcentage de contingent tumoral autre qu'endocrine est $>$ ou égal à 30%),
7. Suivi impossible,
8. Autre schéma administré de chimiothérapie,
9. Patient sous tutelle, curatelle ou sous la protection de la justice.

<p>CALENDRIER PREVISIONNEL DE DEBUT ET DE FIN DE L'ÉTUDE ET DUREE DE PARTICIPATION DES PATIENTS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Estimation de la durée totale de l'étude : 4 ans, - Date de début d'étude : S1 2020 (1er patient inclus), - Date de fin d'étude : S1 2024 (sortie du dernier patient), - Estimation de la durée des inclusions : 3 ans (2020-2023), - Estimation de la durée de participation de chaque patient : jusqu'au décès ou avec un suivi de 1 an minimum par rapport au dernier patient inclus.
<p>NOMBRE DE CENTRES PARTICIPANTS</p>	<p>Une quinzaine de centres en France</p>
<p>CRITERES D'ÉVALUATION</p>	<p>Critère Principal</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>SSR (survie sans rechute locale ou métastatique et sans décès) à 1 an après la chimiothérapie néoadjuvante.</p> <p><u>Cohorte prospective</u></p> <p>SSR à 1 an après la chirurgie du CNE digestif localisé et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante.</p> <p>Critères Secondaires</p> <p><u>Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse préopératoire (ou pré radiochimiothérapie) selon RECIST v1.1, - Taux de patients non opérés ou ne recevant pas de radiochimiothérapie le cas échéant, - Taux de patients opérés après chimiothérapie néoadjuvante ou recevant une radiochimiothérapie le cas échéant, - Degré de réponse histologique (tumor regression grade [TRG]) - Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale en cas de chirurgie, - Survie globale (SG), - Description et faisabilité du schéma thérapeutique, - Toxicité du traitement néoadjuvant selon le National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse (NCI CTCAE) version 5.0,

	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicités post-chirurgicale (NCI CTCAE v5.0), - Analyse translationnelle - sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que p53, p16 et Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie de type VP16-platine si l'expression de Rb est perdue), détermination du statut microsatellite instable (MSI) puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation RAS, RAF, HER2 ou anti-EGFR ; AKT, Pi3KCA ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment). <p><u>Cohorte prospective</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tolérance post-opératoire, avec recueil des toxicités post-chirurgicale - Stade pTNM sur la pièce de résection chirurgicale, - Description et faisabilité du schéma thérapeutique, - Toxicité du traitement adjuvant selon NCI CTCAE version 5.0, - SG, - Analyse translationnelle - sur bloc en immunohistochimie classique des marqueurs de carcinomes neuroendocrines sélectionnés (tels que CD56, Chromogranine A/B, synaptophysine, TTF1, DLL3, ASCL1, NOTCH), ainsi que p53, p16 et Rb (meilleure réponse à la chimiothérapie de type VP16-platine si l'expression de Rb est perdue), détermination du statut MSI puis analyse en biologie moléculaire par panel classique ou plus large pour RB1, TP53 et autres gènes de cancer (mutation RAS, RAF, HER2 ou anti-EGFR ; AKT, Pi3KCA ; amplification MET, translocation ALK- EML4 notamment).
<p>TRAITEMENT DE L'ÉTUDE</p>	<p>Les patients inclus seront les patients pour lesquels il aura été proposé un des schémas thérapeutiques suivants :</p>

Etude de phase II :

Administration de 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur) + étoposide, suivi d'une chirurgie ou d'une radiochimiothérapie (le cas échéant) en fonction de la localisation tumorale (les modalités d'irradiation et du traitement de chimiothérapie associée sont laissées à l'appréciation des radiothérapeutes référents).

Cohorte :

Administration de 4 cycles de chimiothérapie par sels de platine (carboplatine ou cisplatine, au choix de l'investigateur) + étoposide.

Facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) en prophylaxie primaire (durée et type laissés au choix de l'investigateur).

Ceci est rappelé à titre indicatif, les doses de chimiothérapie et leur adaptation sont laissées à l'appréciation de l'investigateur.

<p>ETUDE TRANSLATIONNELLE</p>	<p>La recherche translationnelle est obligatoire.</p> <p>Les échantillons tumoraux suivants seront centralisés au cours de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie et/ou chirurgie au moment du diagnostic - Chirurgie réalisée dans l'étude de phase II au décours de la chimiothérapie néoadjuvante <p>Les lames ou blocs seront centralisés à l'hôpital Beaujon.</p> <p>Pour une meilleure homogénéité et reproductibilité, les tissus des pièces opératoires seront regroupés sur un « <i>Tissue Array</i> ». Ce dernier sera construit à l'hôpital Beaujon. L'analyse immunohistochimique, sera réalisée également à l'hôpital Beaujon sur des automates de routine (Ventana NEXES). Les principaux marqueurs moléculaires suivants seront notamment analysés, par ordre de priorité décroissante : Rb, p16, p53, MSS/MSI.</p> <p>En fonction de l'abondance en cellules tumorales, des copeaux seront réalisés pour extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) puis séquençage d'un panel somatique par séquençage nouvelle génération (NGS).</p> <p>Dans l'étude de phase II néoadjuvante, les mêmes analyses seront réalisées associées à une analyse de la réponse histologique pour les patients opérés.</p>
<p>ANALYSES STATISTIQUE</p>	<p><u>Phase II</u></p> <p>Essai de phase II évaluant l'efficacité sur le taux de survie sans récurrence à 12 mois d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des patients atteints de carcinomes neuroendocrines digestifs localisés résécables.</p> <p>Hypothèse dans l'étude de phase II :</p> <p>H0 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de 40% est jugé insuffisant.</p> <p>H1 : Un taux de patients vivants et sans récurrence à 1 an de 60% est attendu avec la chimiothérapie néoadjuvante sera jugé comme intéressant.</p> <p>Avec une erreur unilatérale de type alpha de 5% et une puissance statistique de 80%, il faudra inclure un total de 44 patients évaluables à 1 an et donc 48 patients au total pour les obtenir.</p> <p>Taux de patients perdus de vue/non évaluables = 10%.</p>



	<p><u>Cohorte prospective :</u></p> <p>Durant la période d'inclusion de l'étude de phase II, nous évaluons à 30 le nombre de patients dont le diagnostic sera fait sur la pièce opératoire. Ces patients seront traités selon les recommandations actuelles par une chimiothérapie adjuvante.</p>
--	--

CALENDRIER DES PROCEDURES DE L'ETUDE

Etude de phase II

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement néoadjuvant 4 cycles tous les 21 jours	Evaluation traitement néoadjuvant	Chirurgie ou radiochimiothérapie	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	Avant chirurgie	21 jours minimum après le dernier cycle et maximum 2 mois après le dernier cycle	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
Consentement éclairé et signé	X							
Critères d'éligibilité	X	X						
Données démographiques/ ATCD/ Diagnostic	X							
Examen clinique et signes vitaux ¹	X	X	X	X		X	X	X
Evaluation radiologique ²	X			X		X	X	X (si applicable)
Biochimie sanguine ³⁻⁴	X		X	X	X ⁷	X	X	
Hématologie ⁵	X		X	X	X ⁷	X	X	
Autres ⁶	X			X		X		
β-HCG test sanguin	X							
Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG	X	X	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après la dernière procédure	
Traitements concomitants	X	X	X					
Recherche translationnelle obligatoire								
Echantillon tumoral	X				X en cas de chirurgie uniquement			

Cohorte prospective

	Screening	Visite d'éligibilité	Traitement adjuvant 4 cycles	Visite de fin de traitement	Visite de suivi	Visite de sortie d'étude
	Jour -21	Jour -14 à jour 1	Jour 1 +/-3 jours	28 jours après la dernière procédure de l'étude	3 mois jusqu'au décès ou maximum jusqu'à 1 an après inclusion du dernier patient	
Consentement éclairé et signé	X					
Critères d'éligibilité	X	X				
Données démographiques/ ATCD /Diagnostic (pièce opératoire)	X					
Examen clinique et signes vitaux ¹	X	X	X	X	X	X
Évaluation radiologique ²		X		X	X	X (si applicable)
Biochimie sanguine ³⁻⁴		X	X	X	X	
Hématologie ⁵		X	X	X	X	
Autres ⁶		X		X		
β-HCG test sanguin		X				
Évaluation de la tolérance : AE grade 3-4, EIG	X	X	X	X	X jusqu'à 3 mois après le dernier traitement	
Traitements concomitants	X	X	X			
Recherche translationnelle obligatoire						
Echantillon tumoral		X				
		Chirurgie +/- Biopsie si disponible				

Abréviations : ATCD, antécédents ; β -HCG, hormone chorionique gonadotrope ; AE, adverse event

1. Y compris les signes vitaux (pression artérielle, pouls et température), Indice de performance OMS (Organisation Mondiale de la santé), Indice de masse corporelle (IMC), symptômes à la Baseline et un examen abdominal.
2. Scanner TAP de lésions mesurables et /ou évaluables dans les 21 jours avant l'inclusion et TEP pour le statut ganglionnaire et éliminer les atteintes secondaires viscérales et/ou osseuses (résultat de l'écho-endoscopie si faite (usTNM)- pour rectum et œsophage notamment et / ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) rectale).
3. Fonction rénale : clairance de la créatinine (Cockcroft et Gault ou formule MDRD), Ca, Mg, Na, K, Cl, Bicarbonate, urée sanguine (uniquement à la Baseline).
4. Bilirubine totale, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), phosphatase alcaline (PAL), glycémie à jeun, lipase.
5. Hémoglobine, plaquettes, globules blancs, y compris numération différentielle (neutrophiles, lymphocytes et monocytes).
6. NSE (enolase neurospécifique), Chromogranine A, Lactate déshydrogénase (LDH)
7. Pour la radiochimiothérapie : hématologie et biochimie sanguine laissées au choix de l'investigateur.

RÉFÉRENCES

1. Cadiot G, Baudin E. «Tumeurs neuro-endocrines». In: Thésaurus National de Cancérologie Digestive [Internet]. 2017. Disponible sur: <http://www.tncd.org>
2. Yang C-FJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2016;34(10):1057-64.
3. Smith JD, Reidy DL, Goodman KA, Shia J, Nash GM. A retrospective review of 126 high-grade neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Ann Surg Oncol*. sept 2014;21(9):2956-62.
4. Shafqat H, Ali S, Salhab M, Olszewski AJ. Survival of Patients With Neuroendocrine Carcinoma of the Colon and Rectum: A Population-Based Analysis. *Dis Colon Rectum*. mars 2015;58(3):294-303.
5. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10 2017 355 p
12. Pellat et al, Chemotherapy in resected neuroendocrine carcinomas of the digestive tract: a national study from the French Group of Endocrine Tumours (GTE)