



## BIENVENUE SUR LE SITE DU GROUPE D'ÉTUDE DES TUMEURS ENDOCRINES

Le groupe d'étude des tumeurs endocrines est une société savante créée en 2002 réunissant les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines (TNE) : anatomopathologistes, biologistes, chirurgiens, endocrinologues, gastroentérologues, médecins nucléaires, oncologues et radiologues.

ESPACE  
 PATIENTS  
 +



### LA LETTRE DU GTE DE JANVIER 2015





LA LETTRE DU GTE

Augmentation d'incidence des TNE - Classification pronostique par grading métabolique des TNE gastro-entéro-pancréatiques - Histoire naturelle des TNE pancréatiques dans le VHL - L'année en tumeurs neuroendocrines 2014.

### Sommaire

- **Editorial**  
 Labellisation du réseau RENATEN
- **Actualités scientifiques**  
[Augmentation d'incidence des TNE - Classification pronostique par grading métabolique des TNE gastro-entéro-pancréatiques](#) - [Histoire naturelle des TNE pancréatiques dans la maladie VHL](#) - [L'année en tumeurs neuroendocrines 2014](#).

- **L'actualité du GTE**  
[Le 12ème cours du GTE Toulouse 21 et 22 mai 2015](#)  
[Fond de recherche du GTE: les prix 2014](#)
- **Essais thérapeutiques sur les TNE**  
[Liste complète et caractéristiques des essais thérapeutiques](#) ouverts en France sur les TNE
- **Focus thérapeutique**  
[Ordonnance avant test à la sécrétine - Conseils pour le traitement des patients atteints de syndrome de Zollinger Ellison](#).

### Editorial

Chers collègues, Chers amis

Tous mes vœux pour cette nouvelle année qui débute sous de très bons auspices pour le GTE et le réseau RENATEN.

Au terme de l'audit réalisé en 2014, l'INCa a officiellement labellisé le réseau RENATEN à compter de janvier 2015, et ce pour une période de 3 ans, renouvelable.

Il s'agit d'une reconnaissance qui récompense 4 années de structuration et de travail mis en place par les 17 centres experts nationaux et toutes les équipes médicales des établissements publics et privés qui y ont contribué et que je tiens à remercier au nom du réseau.

L'apport de RENATEN dans la prise en charge des patients porteurs de tumeurs neuroendocrines est incontestable : l'identification d'équipes médicales très spécialisées, la structuration d'un parcours de soins optimisé pour les patients, l'activité de recours, l'accès aux essais cliniques au sein des centres experts présents dans toutes les régions administratives françaises permet l'optimisation de la prise en charge et l'équité d'accès aux soins pour tous les patients.

La mise en place des RCP régionales et nationale de recours est un point fort de cette structuration et un outil de formation auprès de nos collègues comme en témoigne la qualité des dossiers actuellement soumis. Ainsi, 3800 dossiers de patients porteurs de TNE ont été discutés en 2013, en progression de 37.7% par rapport à l'année précédente, avec une très nette augmentation de la participation des praticiens du secteur privé, du fait de la politique de travail en réseau entretenue par tous les centres et de la pertinence de l'expertise pour ces cancers rares et complexes.

Le dynamisme du réseau RENATEN/GTE est d'ailleurs plébiscité par nos collègues Européens et constitue un atout incontestable pour l'avancement des travaux de recherche et l'innovation thérapeutique attesté par les publications et par la participation française significative aux essais cliniques.

Enfin, l'articulation étroite de RENATEN avec le réseau TENpath, notamment au sein des RCP régionales constitue un élément clef de la qualité de cette structuration du fait de l'impact majeur des données

histopathologiques dans le choix de la stratégie thérapeutique pour ces tumeurs.

Si l'on peut se féliciter du travail réalisé, il nous faut poursuivre l'effort de structuration pour une meilleure lisibilité et exhaustivité du réseau, développer la recherche et la formation et améliorer encore l'accès et la qualité des soins pour les patients ....on s'y attelle déjà !

Pr Patricia NICCOLI, Marseille

## Actualités scientifiques

### ● L'augmentation de l'incidence des tumeurs neuroendocrines (TNE) serait liée à une détection grandissante de petites lésions

Dr Christine Do Cao (Lille) - Dr Olivia Hentic (Clichy)

Les travaux épidémiologiques antérieurs (données du SEER et de la Norway National Cancer Registry) avaient montré une augmentation de l'incidence des TNE sans pouvoir donner une explication à cette tendance. Cette étude Canadienne s'appuyant sur les données du registre des cancers de l'Ontario confirme ce phénomène - ici, une incidence des TNE multipliée par 2,36 sur une durée de 15 ans (1994-2009) - et l'attribue à une augmentation de la détection des lésions. Un total de 5619 cas de TNE est dénombré sur la période analysée, au premier rang desquels 25% de tumeurs bronchiques et 18% de tumeurs du grêle. En 2009, l'incidence des TNE dans l'Ontario se chiffre donc à 5,86 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Dans l'ensemble, le nombre de cas métastatiques au diagnostic est stable alors que le nombre global de cas croît chaque année, imputables de fait aux cas reconnus à un stade précoce. Concernant l'étude pronostique, les facteurs influençant la survie sont l'existence de métastases inaugurales ou métachrones (diminuant la survie à 10 ans à 18% versus 68% en l'absence de métastases) et le site de la lésion primitive (mortalité supérieure en cas de TNE du pancréas > grêle > colon > bronches > estomac > rectum). L'âge avancé, le sexe masculin, un niveau socioéconomique bas, une domiciliation en zone rurale constituent également des facteurs péjoratifs de survie en analyse multivariée. Un constat qui doit inciter les centres experts à travailler en réseau pour permettre aux patients atteints de ces tumeurs rares un égal accès aux soins quel que soit leur lieu de résidence.

Hallet J et al. [Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. Cancer 2014 oct 13](#)

### ● Elargir la classification pronostique par un grading métabolique des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE GEP)

Dr Christine Do Cao (Lille) - Dr Olivia Hentic (Clichy)

Les critères usuels appliqués pour évaluer le pronostic des patients atteints de TNE sont le stade TNM, la différenciation histologique et le grade tumoral G1-G3 (mitoses, Ki67). Cette équipe allemande a essayé de développer un nouvel outil pronostique prenant en compte la fixation tumorale du 18-FDG à partir d'une série rétrospective de 89 patients suivis consécutivement pour une TNE GEP inopérable métastatique (primitif pancréatique= 35%, gastro-intestinal=65% ; grade G1=20%, G2=58%, G3=22%). La survie médiane de la cohorte était de 29 mois avec un suivi médian de 38 mois. Un Grading métabolique mG a été défini, correspondant au ratio SUVmax tumeur/foie. Les valeurs seuils de ce ratio ont été déterminées pour répartir les patients en trois groupes pronostiques. En analyse multivariée, il existait ainsi une différence significative en survie globale entre les patients dont la tumeur était de grade métabolique mG1 ? 1 (10% des tumeurs), mG2 < 1-2,3 (25%) et mG3 > 2,3 (65%) (HR=4,7 ; 95% CI 1,3-16,1 ; p=0,015) et ceux dont le taux de NSE était < ou ? 25µg/L (HR=2,9 ; 95% CI 1,2-7,0 ; p=0,016). Dans cette population, les autres variables (volume tumoral hépatique, CgA, Ki67 et le grade tumoral G1-G2-G3) étaient pronostiques pour la survie en analyse univariée mais n'étaient pas validés en analyse multivariée, contrairement au grade métabolique et au taux de NSE. Le concept du grading métabolique paraît donc séduisant car il permettrait une appréciation pronostique sans geste invasif tel que la biopsie. Cependant l'intérêt pronostique et les seuils de ce grading obtenus à partir de cette seule série rétrospective restent encore à confirmer.

Ezziddin S et al. [Prognostic Stratification of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms by 18F-FDG PET: Feasibility of a Metabolic Grading System. J Nucl Med. 2014 May 29;55\(8\):1260-1266](#)

### ● Histoire naturelle des tumeurs neuroendocrines (TNE) pancréatiques dans la maladie de Von Hippel Lindau

Dr Christine Do Cao (Lille) - Pr Guillaume Cadiot (Reims)

Au cours de la maladie de Von Hippel Lindau (VHL) où il existe une prédisposition génétique aux hémangioblastomes, aux cancers du rein, aux phéochromocytomes et à diverses tumeurs pancréatiques, on estime la prévalence des TNE pancréatiques à 5-17%. Leur exérèse est conseillée à partir d'une taille de 2 à 3 cm en fonction de la topographie lésionnelle et du degré d'évolution. Cet article rapporte les données rétrospectives de 23 cas de TNE pancréatiques opérées entre 1997 et 2013 chez des patients atteints de VHL. La chirurgie pancréatique a été décidée à un âge moyen de 36 ans soit 8,5 ans en médiane après le diagnostic génétique du VHL. Seules 2 tumeurs avaient entraîné des douleurs ou une pancréatite. Toutes les TNE étaient non fonctionnelles et de grade G1 ou G2. La taille tumorale médiane était de 30 mm et 43% des TNE présentaient une extension ganglionnaire. Soixante-dix pour cent des patients étaient porteurs de lésions multiples et dans 48% des cas, des TNE<15 mm ont été laissées en place. Au final, parmi ces 23 patients suivis pendant une durée médiane de 107 mois, sont décrits : une rechute locale à 69 mois, une rechute métastatique osseuse à 33 mois, un décès lié à la TNE et 4 autres décès liés à d'autres cancers (rein, estomac, sein). Lorsque l'on compare ces patients à des patients atteints de TNE pancréatiques sporadiques opérées dans le même centre (dont les tumeurs sont appariées pour la taille tumorale et le Ki67), le pronostic des patients VHL apparaît meilleur: leur survie globale à 5 et 10 ans est de 95% et 88% versus 89% et 46% dans le groupe sporadique. Un autre enseignement apporté par l'analyse de cette série est l'absence de progression significative des tumeurs de moins de 15 mm laissées en place avec un suivi médian de 8,9 ans, ce qui semble valider l'approche chirurgicale actuelle.

De Mestier L et al [Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. Ann Surg. 2014 Sep 1](#)

### ● L'année en tumeurs neuroendocrines 2014 – volet fondamental

Pr Frédérique Savagner (Toulouse)

L'article de Welander et coll. (1) présente l'exploration, grâce à la technologie NGS (Next Generation Sequencing), des anomalies moléculaires de 14 gènes de susceptibilité au développement des phéochromocytomes et paragangliomes (PPGL) familiaux (18 patients) et sporadiques (68 patients). Toutes les formes familiales sont associées à des mutations dans les gènes RET, NF1, VHL et SDHX mais des mutations somatiques dans d'autres gènes rares peuvent être aussi notées (KIF1Bb2a) dans ces formes familiales. Dans 7% des cas apparemment sporadiques (5 patients/ 68), il est retrouvé des mutations germinales dans des gènes plus rarement explorés tels TMEM127, EGLN1 (HIF Prolyl Hydroxylase 2), SDHA et KIF1Bb2a dont un patient avec une double mutation germinale dans les gènes EGLN1 et SDHA. Parmi les patients avec une forme sporadique vraie, la plupart des phéochromocytomes présentent une mutation dans les gènes NF1 (22% des cas) et RET alors que les paragangliomes présentent des mutations dans le gène EPAS1, codant pour le facteur HIF2alpha (30% des cas). Cette exploration plus exhaustive des gènes de susceptibilité aux PPGL montre que l'association d'anomalies dans plusieurs gènes de susceptibilité contribue de façon fréquente au développement de ces tumeurs. Cette technologie, même si elle doit être encore optimisée pour des nouveaux gènes de susceptibilité, montre que 39% des PPGL apparemment sporadiques n'ont aucune mutation dans les 14 gènes explorés. Ce travail souligne le rôle non négligeable des gènes considérés comme « rares » avec de possible association de mutation dans des gènes de susceptibilité. Une approche plus systématique par NGS permettra d'une part une meilleure corrélation phénotype-génotype et d'autre part une prise en charge plus personnalisée

des patients.

Le travail de Ohki et coll. (2) explore le rôle et les fonctions d'un nouveau gène de susceptibilité au développement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques (PanNET). Ce gène PHLDA3 (pour Pleckstrin homology-like domain family A) code pour un répresseur de Akt, médiateur de la voie mTOR dont l'importance comme voie thérapeutique efficace dans les PanNET est reconnue. Les auteurs explorent d'une part la fréquence de perte d'hétérozygotie au niveau 1q31 pour 54 PanNET mais aussi cherchent à préciser le rôle de PHLDA3 par l'utilisation de souris KO. Par comparaison à la fréquence de la perte d'hétérozygotie du gène NEM1 dans ces tumeurs (50% environ dans la littérature), il est retrouvé une double perte d'hétérozygotie pour ces deux gènes dans 67% des tumeurs explorées, suggérant le rôle coopératif de PHLDA3 et de NEM1 dans le développement des PanNET. Contrairement à ce qui est observé pour NEM1, la perte d'hétérozygotie au niveau du locus PHLAD3 est corrélée au mauvais pronostic de ces tumeurs. Chez la souris KO, il est mis en évidence que PHLDA3 joue un rôle dans le développement des cellules pancréatiques beta et dans la régulation du métabolisme glucidique. Ainsi, une perte d'hétérozygotie fréquente, identique à celle retrouvée pour le locus NEM1, une altération combinée des voies NEM1 et PHLDA3 dans les tumeurs, un rôle suppresseur de tumeurs de PHLDA3, soulignent dans cette étude l'importance de la voie PHLDA3 dans le développement des PanNET et l'intérêt du ciblage de cette voie par les thérapies (everolimus, ciblant la voie mTOR) dans la prise en charge des PanNET de mauvais pronostic.

1. Welander J et al. [Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Endocrinol Metab 2014 99:E1352-E1360.](#)
2. Ohki R et al. [PHLDA3 is a novel tumor suppressor of pancreatic neuroendocrine tumors. Proc Natl Acad Sci USA 2014 111:E2404-E2413](#)

## L'actualité du GTE

**Le 12ème cours du GTE se déroulera à Toulouse les 21 et 22 mai 2015**

**Thème: Diagnostic des Tumeurs Neuroendocrines**

[Voir le programme](#)

[S'inscrire.](#)

## Fond de recherche GTE : les prix 2014

### Bourse GTE (avec le soutien des laboratoires PFIZER et KEOCYT) (11 700 euros)

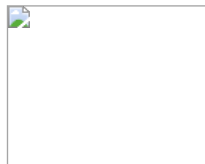


**Dr Alexandre BUFFET**

Centre de recherche Cardiovasculaire INSERM U970 Equipe 13 56 rue Leblanc 75015 Paris

*Evaluation de l'impact d'un test génétique positif sur la prise en charge des patients atteints de paragangliomes et/ou de phéochromocytomes*

### Bourse GTE - NOVARTIS (30 000 euros)

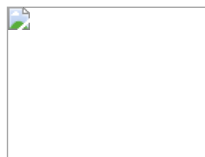


**Dr Cécile BERTOLINI - VERCHERAT**

INSERM U 1052 Faculté Laennec 7 rue Guillaume Paradin 69008 LYON

*Résistance aux traitements des tumeurs neuroendocrines pancréatiques: Utilisation de modèles précliniques pour l'évaluation de nouvelles combinaisons thérapeutiques.*

### Bourse GTE - IPSEN (30 000 euros)



**Dr Magalie HAISSAGUERRE**

Equipe Dr Cota INSERM U862 Neurocentre Magendie 146 rue Léo Saignat 33000 BORDEAUX

*Etude expérimentale des effets secondaires métaboliques des thérapies ciblées. Application aux inhibiteurs de la voie Jak/Stat*

## Essais thérapeutiques ouverts en France sur les TNE

Dr Thomas Walter (Lyon)

La liste complète et les caractéristiques des essais thérapeutiques ouverts en France sur les TNE, actualisée à décembre 2014 et hors corticosurrénales et cancers thyroïdiens de souche folliculaire, sont consultables:

[dans la rubrique: " Protocoles"](#) du site du GTE.

Des informations sur ces essais sont également disponibles au niveau international sur [clinicaltrials.gov](#).

## Focus thérapeutique

Dr Olivia Hentic (Clichy)

Focus thérapeutique : Textes, algorithmes, recommandations brèves sur un sujet thérapeutique dans les TNE

A retrouver dans la rubrique "[Outils du GTE - aides au diagnostic](#)" du site du GTE ou à télécharger

 [Ordonnance avant test à la secrétine](#)

 [Conseils pour le traitement des patients atteints de syndrome de Zollinger Ellison](#)