



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



RENATEN

RÉSEAU NATIONAL de prise en charge des
Tumeurs neuro-Endocrines Malignes
Rares Sporadiques et Hérititaires

TENpath



LA LETTRE DU GTE DE MAI 2013



Avec le soutien institutionnel de

 Innovation for patient care*

LA LETTRE DU GTE

Sommaire

Lettre N°8 - mai 2013

[L'ACTUALITÉ COMMENTÉE]
 L'Europe, à son tour, identifie 2 gènes de l'adénome de Conn par "exome sequencing"
 Pr Jérôme Bertherat (Paris)

[MISES AU POINT SUR ...]
 • Rôle des oncoprotéines Maf dans la NEM1, implication dans la tumorigenèse des glandes endocrines liée à l'inactivation du gène MEN1 suppresseur de tumeur
 Julie Beauvy (Lyon), Françoise Borson-Chazot (Lyon)

• Prise en charge des tumeurs neuroendocrines du rectum
 Louis de Mestier (Reims), Guillaume Cadiot (Reims)

• Cellules tumorales circulantes : un biomarqueur des tumeurs neuroendocrines ?
 Louis de Mestier (Reims), Guillaume Cadiot (Reims)

[L'IMAGE COMMENTÉE]
 Hyperparathyroïdisme tertiaire révélant un pseudo-hypoparathyroïdisme de type 1B
 Kristell Le Mahipan (Lille) et Catherine Cardot-Bauters (Lille)

L'actualité commentée

L'Europe, à son tour, identifie 2 gènes de l'adénome de Conn par "exome sequencing"
 Pr Jérôme Bertherat (Paris)

Les progrès spectaculaires des techniques de séquençage à haut débit ("next generation sequencing") accélèrent la cadence de découverte de nouveaux gènes impliqués en pathologie humaine. Dans le domaine de l'hyperaldostéronisme primaire, l'étude de 4 adénomes de Conn avait permis à l'équipe de Lifton, aux États-Unis (Choi M et al., Science 2001), d'identifier par séquençage de l'ensemble de la partie codante (exome) le premier gène responsable de ces tumeurs surrenales : KCNJ5, codant pour un canal potassique. Il s'agissait de la première étude appliquant la technique de l'exome qui avait permis d'identifier un gène muté en somatique dans une tumeur endocrine sporadique. Les mutations somatiques de KCNJ5 sont retrouvées dans 30 à 40 % des adénomes de Conn.

Felix Beuschlein, à Munich, a appliqué la même technique du séquençage de l'exome à 9 adénomes de Conn ne présentant pas de mutation de KCNJ5 (1). Il a ainsi retrouvé, en comparant l'ADN tumoral et l'ADN humoral, une mutation somatique de ATP1A1 dans 3 adénomes sur 9, et ATP2B3 dans 2 autres adénomes sur 9. Ces mutations sont inactivatrices et retrouvées à l'état hétérozygote. Ces 2 gènes codent pour une ATPase de type P. ATP1A1 code pour la sous-unité alpha d'une ATPase Na⁺/K⁺ et ATP2B3 code pour une calcium ATPase membranaire. Les mutations conduisent à une dépolarisation, ce qui augmente les flux calciques intracellulaires et stimule la signalisation calcium et, donc, la sécrétion d'aldostérone. Il convient de noter que la souris KO de ATP1A1 présente des taux d'aldostérone élevés.

L'étude d'une série de 308 adénomes de Conn dans le cadre du réseau européen ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) retrouve une mutation de ATP1A1 dans 16 cas (5,2 %) et de ATP2B3 dans 5 cas (1,6 %). Les adénomes mutés sont plus souvent observés chez des hommes, mais on doit noter que les 9 adénomes dont l'exome a été séquençé provenaient de patients masculins. Les adénomes mutés semblent plus sévères au vu de taux d'aldostérone plus élevés et d'une hypokaliémie plus profonde.

Cette découverte porte maintenant à 3 le nombre de gènes impliqués dans les adénomes de Conn par mutation somatique et offre donc une explication moléculaire dans environ la moitié des cas.

1. Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet* 2013;doi:10.1038/ng.2550.

Mises au point sur

Rôle des oncoprotéines Maf dans la NEM1, implication dans la tumorigénèse des glandes endocrines liée à l'inactivation du gène MEN1 suppresseur de tumeur

Julie Beauvy (Lyon), Françoise Borson-Chazot (Lyon)

Le gène MEN1, localisé en 11q13, code pour une protéine principalement nucléaire, la ménine, qui agit comme un oncosuppresseur dans les cellules bêta pancréatiques. Il a été montré qu'une inactivation de la ménine conduisait à une prolifération cellulaire. Le mécanisme d'action de la ménine n'est pas clairement établi.

Les facteurs de transcription appartenant à la famille Maf (Maf A, Maf B et c-Maf), connus pour leurs actions oncogéniques dans de nombreux tissus, pourraient jouer un rôle (1). Maf A est exprimé dans les cellules qui produisent de l'insuline et régule des gènes clés dans le fonctionnement de la cellule bêta. Maf B est essentiel pour le développement embryonnaire et la différenciation des cellules alpha et bêta pancréatiques. En revanche, à l'âge adulte, il n'est exprimé que dans les cellules alpha. c-Maf n'est pas détectable dans le pancréas embryonnaire, mais il est exprimé dans le pancréas endocrine et exocrine.

Le rôle de Maf dans la tumorigénèse pancréatique a été étudié par l'équipe de C. Zhang à l'aide de modèles murins *knock-out* Men1 (2). Alors que chez les souris adultes, Maf B n'est généralement pas exprimé dans les cellules bêta, une réexpression de Maf B est observée précocement dans les insulinomes développés par les souris Men1 mutantes et s'associe à une diminution de l'expression de Maf A et à une disparition des cellules normales alpha. La réexpression de Maf B s'accompagne d'une augmentation du nombre de cellules exprimant Ki-67 et la plupart des cellules Ki-67+ coexpriment Maf B. Cela suggère un lien entre la prolifération bêta-cellulaire (en réaction à un stress) et la réactivation de l'expression de Maf B.

Maf B agit en augmentant le taux de cycline D2 (comme montré dans les myélomes) et celui de cycline B1, 2 régulateurs du cycle cellulaire. L'hyperglycémie semble induire une augmentation de Maf B de manière indépendante et l'inactivation de la ménine aurait un effet synergique avec l'hyperglycémie. La réexpression de Maf B pourrait donc être un élément clé dans la prolifération des cellules bêta, à la fois dans un contexte d'augmentation des besoins métaboliques et dans la tumorigénèse.

Il reste à élucider comment la ménine régule l'expression de Maf B et quelles sont leurs interactions. Par ailleurs, Maf B est exprimé dans d'autres tumeurs rencontrées au cours de la NEM1, et notamment les adénomes hypophysaires, souvent décrits comme plus volumineux et plus invasifs que les tumeurs sporadiques (3). Il serait donc intéressant d'étudier les conséquences d'une inactivation du gène MEN1 sur l'expression de Maf B dans ces tumeurs chez l'animal et chez l'homme.

Références bibliographiques

1. Eychène A, Rocques N, Pouponnot C. A new MAFia in cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:683-93.
2. Lu J, Hamze Z, Bonnavion R et al. Reexpression of oncoprotein MafB in proliferative β -cells and Men1 insulinomas in mouse. *Oncogene* 2012;31:3647-54.
3. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients. *Am J Surg Pathol* 2008;32:534-43.

Prise en charge des tumeurs neuroendocrines du rectum

Louis de Mestier (Reims), Guillaume Cadiot (Reims)

L'incidence des tumeurs neuroendocrines (TNE) du rectum est en augmentation et représente environ un tiers de toutes les TNE digestives. Elles sont diagnostiquées à un stade précoce dans 94 % des cas (1). Le principal facteur pronostique des TNE rectales est le stade tumoral. Les facteurs prédictifs de métastases sont la taille tumorale supérieure à 10 mm (ou à 14 mm en l'absence des autres facteurs), un indice mitotique supérieur à 2/10 HPF, l'envahissement lymphovasculaire et l'extension à la musculature (2).

Le diagnostic étant le plus souvent suspecté lors de la coloscopie, le traitement local est généralement réalisé sans biopsie préalable et la confirmation diagnostique est rétrospective.

Les examens complémentaires recommandés sont une échoendoscopie endorectale, une IRM pelvienne, ainsi qu'un Octreoscan® si la tumeur mesure plus de 20 mm. Ils devraient être systématiques, sauf si la tumeur est inférieure à 15 mm sans facteur de risque, où aucune exploration n'est recommandée (1, 3).

Une résection endoscopique ne peut être réalisée que si le risque d'invasion ganglionnaire est très faible et si l'exérèse complète est possible, avec des marges de sécurité suffisantes. La résection sous-muqueuse endoscopique avec ligature élastique (ESMR-L ou *band-snare*) et la dissection endoscopique sous-muqueuse (ESD) semblent être les techniques les plus fiables, avec un taux moyen de résection complète de 94,8 % et 89,4 % respectivement, versus 59,1 % pour la polypectomie et 72,4 % pour la mucosectomie avec aspiration au moyen d'un capuchon (EMR-C ou *aspiration lumpectomy*). L'ESD est une technique plus chronophage entraînant un risque non négligeable de perforation (1,3 %) et elle ne peut être recommandée que dans les centres experts qui en ont l'habitude. Les techniques de chirurgie mini-invasive, comme la microchirurgie transanale endoscopique (TEM), permettent une résection tumorale complète avec des marges de sécurité satisfaisantes, un faible taux de morbidité et une absence de récurrence ; elles pourraient ainsi être supérieures à la résection endoscopique.

Les tumeurs de taille inférieure à 15 mm sans extension à la musculature ou aux aires ganglionnaires, ni invasion lymphovasculaire et ayant un index mitotique inférieur à 2/10 HPF, peuvent être traitées par endoscopie en première intention, avec tatouage de la zone de résection (2, 4). En l'absence d'au moins 1 de ces critères de bon pronostic, il est recommandé de réaliser un traitement par résection radicale avec curage ganglionnaire, voire une résection transanale (1-5). Enfin, les TNE rectales de taille supérieure à 20 mm devraient être prises en charge comme des adénocarcinomes du rectum, par résection radicale avec exérèse totale du mésorectum (1-5).

L'obtention de marges négatives étant indispensable, un geste complémentaire doit être discuté en cas de suspicion histopathologique de résection incomplète. Toutefois, la cautérisation ayant pu stériliser les marges de résection, des biopsies endoscopiques de la zone de résection devraient être réalisées avant d'envisager un geste complémentaire (2). Les dernières recommandations de l'ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) proposent une résection locale (EMR-C, ESD ou TEM) en cas de nécessité d'un geste complémentaire pour une tumeur à bas risque, et une résection radicale en cas de tumeur à haut risque (3).

Aucune exploration complémentaire ni surveillance spécifique n'est recommandée en l'absence de facteur prédictif de métastase, bien qu'une échoendoscopie rectale annuelle puisse être justifiée. En cas de facteurs prédictifs de récurrence locale ou à distance, il convient de réaliser une rectoscopie avec EER tous les 6 mois pendant 5 ans et une IRM hépatique annuelle pendant 5 ans. La réalisation annuelle d'un dosage de la chromogranine A et d'un Octreoscan® n'a pas été évaluée mais est recommandée par l'ENETS (1). Toutefois, l'évolution à long terme des TNE rectales doit être précisée afin que la pertinence de leur prise en charge actuelle soit déterminée.

Références bibliographiques

1. Caplin M, Sundin A, Nilsson O et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012;95:88-97.

- Park CH, Cheon JH, Kim JO et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011;43:790-5.
- Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. Management of early gastrointestinal neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011;3:133-9.
- Kwaan MR, Goldberg JE, Bleday R. Rectal carcinoid tumors: review of results after endoscopic and surgical therapy. *Arch Surg* 2008;143:471-5.
- Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas* 2010;39:767-74.

Cellules tumorales circulantes : un biomarqueur des tumeurs neuroendocrines ?

Louis de Mestier (*Reims*), Guillaume Cadiot (*Reims*)

Actuellement, l'évaluation du pronostic des patients ayant une tumeur neuroendocrine (TNE) repose essentiellement sur le grade tumoral, mais la définition de ce dernier est souvent fondée sur une biopsie ou une pièce opératoire qui ne reflète pas l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la tumeur. De plus, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de biomarqueur validé pour la prédiction de la réponse thérapeutique. Face au besoin pressant de développer de tels biomarqueurs, un intérêt croissant est né des cellules tumorales circulantes (CTC). Leur rôle pronostique a été mis en évidence dans les formes métastatiques des cancers du sein, du côlon et de la prostate (1).

La plateforme CellSearch est, pour l'instant, la seule approuvée par la Food and Drug Administration pour la détection des CTC, réalisée grâce à un enrichissement immunomagnétique. Elle nécessite l'expression, par les CTC, d'EpCAM, une glycoprotéine épithéliale transmembranaire surexprimée dans les carcinomes humains. Les TNE digestives présentent toutes une expression membranaire forte (expression intermédiaire pour les TNE appendiculaires) et stable d'EpCAM, ce qui justifie l'étude de la valeur pronostique des CTC dans ces tumeurs (2, 3).

Dans une étude portant sur 79 patients atteints d'une TNE métastatique, majoritairement d'origine digestive (intestin grêle dans 53 % des cas, pancréas dans 24 % des cas), la présence de CTC était corrélée à l'agressivité et à l'évolutivité de la maladie. En effet, des CTC étaient détectées chez 95 % des patients progressifs versus chez 20 % des patients non progressifs ($p < 0,001$) [3].

Plus récemment, la même équipe a rapporté, chez 176 patients ayant une TNE métastatique, une corrélation entre la présence de CTC et une plus forte masse tumorale, ainsi qu'un grade tumoral plus élevé et un taux accru de chromogranine A (4). Utilisant un groupe test ($n = 90$) et un groupe de validation ($n = 85$), les auteurs ont déterminé que le seuil supérieur ou égal à 1 CTC avait une valeur pronostique optimale – à titre d'exemple, dans les cancers métastatiques du sein, de la prostate et du poumon, le seuil retenu dans les études était supérieur ou égal à 5, et supérieur ou égal à 3 dans le cancer colorectal. Ainsi, la présence d'au moins 1 CTC était associée, en comparaison des patients n'ayant aucune CTC détectée, à une moins bonne survie globale (SG) [HR = 8,0] et sans progression (SSP) [HR = 6,6] (4). La présence des CTC demeurait un facteur pronostique indépendant après ajustement sur les autres facteurs pronostiques tels que le grade, la masse tumorale et la chromogranine A. Toutefois, la population de cette étude était hétérogène en termes de localisation primitive, avec un nombre probablement trop faible de cancers primitifs bronchiques, colorectaux et indéterminés, pour lesquels il est difficile de tirer des conclusions (4).

Enfin, l'évolution du nombre de CTC pourrait constituer un biomarqueur prédictif de la réponse tumorale après l'introduction d'un traitement. En effet, une augmentation supérieure ou égale à 33 % du nombre de CTC après 3 à 5 semaines de traitement était associée à une moins bonne SG (HR = 18,9) et SSP (HR = 23,1), en comparaison des patients n'ayant pas d'augmentation des CTC (5).

Au total, ces études indiquent que la présence de CTC pourrait être un facteur pronostique performant dans les TNE, ce qui devrait faire l'objet d'études ancillaires spécifiques au cours des prochains essais thérapeutiques. De plus, de nouvelles méthodes d'isolement des CTC sont en cours de développement, pouvant potentiellement permettre une caractérisation moléculaire porteuse d'informations complémentaires, voire alternatives, aux biopsies invasives. Toutefois, aucune méthode standardisée de détection des CTC n'est actuellement disponible pour la pratique clinique.

Références bibliographiques

- Allard WJ, Matera J, Miller MC et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10:6897-904.
- Raffel A, Eisenberger CF, Cupisti K et al. Increased EpCAM expression in malignant insulinoma: potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2010;162:391-8.
- Khan MS, Tsigani T, Rashid M et al. Circulating tumor cells and EpCAM Expression in neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17:337-45.
- Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31:365-72.
- Khan MS, Tsigani T, Garcia-Hernandez J et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl.):abstr 4123.

L'image commentée

Hyperparathyroïdisme tertiaire révélant une pseudo-hypoparathyroïdie de type 1B

Kristell Le Mahipan (*Lille*) et Catherine Cardot-Bauters (*Lille*)

Observation clinique

Un homme de 34 ans présente, à la suite d'un traumatisme minime, une fracture phalangienne. Les radiographies révèlent un aspect feuilleté des corticales et des signes de résorption sous-périostée. L'étude ostéodensitométrique met en évidence une ostéoporose (T-score vertébral = ? 2,9 DS, T-score fémoral = ? 2,1 DS).

Le bilan biologique de la calcémie et de la phosphorémie est normal, mais on observe une élévation majeure de la PTH (hormone parathyroïdienne) et une carence en vitamine D. Les marqueurs du remodelage osseux sont considérablement accrus (tableau).

Calcémie	94 mg/l
Phosphorémie	37 mg/l
25 OH D3	10 ng/ml (30-80)
PTH	3 121 pg/ml (12-65)
PAL osseuses	316 mg/l (< 20,4)
Ostéocalcine	256 ng/ml (11-37)
Cross laps	15 425 pmol/l (< 8 600)
Télopeptide	26,3 mg/l (1,8-5)

Tableau. Bilan biologique initial du patient.

La palpation révèle un nodule latéro-cervical gauche, identifié par l'échographie, la scintigraphie au MIBI-99mTc et le scanner cervical, et évoquant un adénome parathyroïdien (figure).



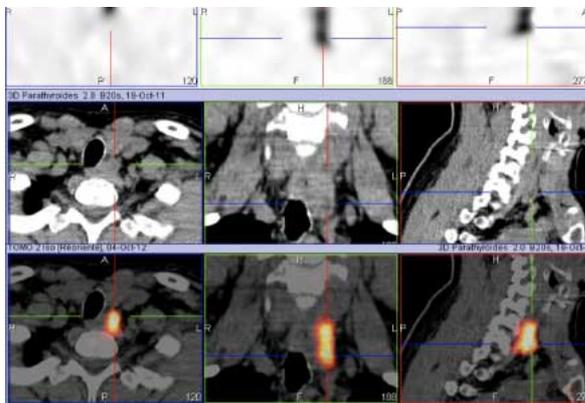


Figure. Scintigraphie parathyroïdienne et scanner parathyroïdien : aspect évoquant un volumineux adénome parathyroïdien.

L'existence de discrètes atypies morphologiques (écartement dentaire important, doigts en baguettes de tambour, visage rond) sans habitus typique d'ostéodystrophie héréditaire d'Albright, ainsi que la notion d'un antécédent d'hypocalcémie chez une sœur du patient nous ont conduites à évoquer un état de pseudo-hyperparathyroïdie de type 1B, avec hyperparathyroïdisme tertiaire. L'étude génétique a permis de confirmer cette hypothèse diagnostique : anomalie de méthylation des DMRA/B du gène GNAS et délétion de la syntaxine 16.

Devant l'élévation majeure de la PTH et le retentissement osseux, une prise en charge chirurgicale est décidée, après correction de la carence en vitamine D. Cette intervention chirurgicale permet l'exérèse d'un volumineux adénome parathyroïdien de 6,33 g, sans critère histologique de malignité. Les suites opératoires sont marquées par une hypocalcémie très sévère sur le plan biologique (nadir à 49 mg/l), mais peu symptomatique sur le plan clinique, traduisant un *"hungry bone syndrome"*. Un traitement médicamenteux associant un apport calcique de 11 g/j, du calcitriol à la dose de 1,5 µg/j ainsi qu'une supplémentation en vitamine D et une alimentation enrichie en produits laitiers est mis en place et poursuivi pendant plusieurs semaines avant que l'on observe concomitamment la remontée progressive de la calcémie, le *"déverrouillage"* de la calciurie, la diminution des taux des marqueurs du remodelage osseux et la diminution du taux de PTH. Neuf mois après l'intervention chirurgicale, le bilan phosphocalcique et le taux de PTH sont normalisés et le traitement médicamenteux a pu progressivement être réduit à un apport calcique de 3 g/j, associé au calcitriol 0,75 µg/j et à la vitamine D.

L'étude ostéodensitométrique met en évidence une amélioration rapide du contenu minéral osseux : T-score vertébral à ? 1,8 à 2 mois et à ? 0,8 à 8 mois, T-score fémoral à ? 1,8 à 2 mois et à ? 0,2 à 8 mois.

Discussion

La pseudo-hyperparathyroïdie de type 1B est caractérisée par une résistance rénale à la PTH : absence de réabsorption tubulaire du calcium et déficit de production de la 1,25-dihydroxyvitamine D3. À l'inverse, la sensibilité osseuse à la PTH persiste et l'atteinte osseuse conduit à long terme à une ostéite fibrokystique. Les formes familiales ont un mode de transmission autosomique dominant avec empreinte génomique paternelle et sont dues à une délétion de la syntaxine 16 responsable d'un défaut de méthylation dans l'exon 1A du gène GNAS. Il est probable qu'une hyperparathyroïdie tertiaire soit la conséquence d'une hypocalcémie prolongée depuis plusieurs années. Chez notre patient, le diagnostic de pseudo-hyperparathyroïdie de type 1B n'a été fait que tardivement, au stade d'hyperparathyroïdisme tertiaire révélé par une ostéoporose fracturaire. L'importance de l'élévation de la PTH et la mise en évidence d'un volumineux adénome parathyroïdien nous ont conduites à proposer une prise en charge chirurgicale, qui, en dépit de la correction préopératoire de la carence en vitamine D, a eu pour conséquence un *"hungry bone syndrome"* majeur. L'effet bénéfique sur l'os de la diminution de la PTH a été rapide et spectaculaire.

Cette complication peu connue de la pseudo-hyperparathyroïdie de type 1B a été récemment décrite par N.M. Neary et al. (1).

Référence bibliographique

1. Neary NM, El-Maouche D, Hopkins R, Libutti S, Moses AM, Weinstein LS. Development and treatment of tertiary hyperparathyroidism in patients with pseudohyperparathyroidism type 1B. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3025-30.