



## 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

TEN GEN

### LA LETTRE DU GTE DE MAI 2015






LA LETTRE DU GTE

---

NEM1 chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte - TNE pancréatiques bien différenciées - FOLFOX en traitement de 2e-3e ligne des TNE peu différenciées - Recommandations 2015 de l'ATA pour le CMT

### Sommaire

- **Editorial**  
 Traitement des tumeurs endocrines, GTE: ça bouge!
- **Actualités scientifiques**
  - [NEM1 chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte dans la cohorte du GTE](#)
  - [TNE pancréatiques bien différenciées G3 pour Ki67 > 20% mais G2 selon les mitoses](#)
  - [FOLFOX en traitement de 2e-3e ligne des TNE peu différenciées](#)
  - [Recommandations 2015 de l'ATA pour le CMT](#)

Lettre N°13 - Mai 2015

- **L'actualité du GTE**
  - [Le 13ème cours du GTE Clichy 22 et 23 octobre 2015](#)
  - [Congrès National du GTE à l'Institut Pasteur à Paris les Jeudi 3 et Vendredi 4 décembre 2015](#)
- **Essais thérapeutiques sur les TNE**  
[Liste complète et caractéristiques des essais thérapeutiques](#) ouverts en France sur les TNE
- **Focus thérapeutique**  
[Schéma streptozotocine - adriamycine et surveillance: TNE pancréatiques non résécables de grade 1 et 2.](#)

### Editorial

Traitement des tumeurs endocrines, GTE : ça bouge !

*Pr Antine Tabarin (Bordeaux)*

Le mois de mai 2015 s'enrichit d'une très bonne nouvelle pour nos patients souffrant de tumeurs endocrines. Suite aux efforts conjugués du GTE, de l'association de patients APTED et de l'industrie, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) a accordé une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" pour le LUTATHERA. L'ATU de cohorte répond au traitement de maladies graves ou rares, pour lesquelles l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques, lorsque le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et pour lequel une demande d'AMM est envisagée.

Nos patients vont enfin pouvoir disposer de cette stratégie thérapeutique qui n'était envisageable jusqu'ici qu'aux Pays-Bas, en Suisse, et au prix d'efforts administratifs rédhibitoires. Pour rappel, LUTATHERA est un composé radiopharmaceutique marqué au Lutétium 177 destiné à la radiothérapie interne vectorisée après fixation sur les récepteurs de la somatostatine. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine. Avant de débuter le traitement par LUTATHERA, une imagerie des récepteurs de la somatostatine doit confirmer leur surexpression dans le tissu tumoral. LUTATHERA est indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérable, exprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20%.

L'admissibilité du patient et la décision de démarrer le traitement doivent être validées lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée en oncologie neuroendocrine, idéalement au sein du réseau expert national RENATEN.

LUTATHERA est classé dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier. En conséquence, seuls les médecins et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent le

prescrire et le dispenser. De plus, les médicaments radiopharmaceutiques ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées et aux structures disposant d'une chambre protégée.

Par ailleurs le GTE va procéder durant les années à venir à de nombreuses transformations sous l'impulsion de son conseil d'administration. Parmi les changements qui seront les plus perceptibles à court terme figurent un nouveau site internet disponible à l'automne avec des informations spécifiques pour ses adhérents (notamment veille bibliographique, matériel pédagogique et scientifique) et le format du congrès National du GTE. A ce titre, notez d'ores et déjà ses dates : 3 et 4 décembre dans un nouveau lieu très accueillant: l'Institut Pasteur à Paris. Dès cette année, nous implémenterons dans le programme des communications scientifiques originales : nous vous invitons donc à soumettre un abstract de moins de 250 mots entre les 30 juin et 15 octobre 2015 à [secretariat-GTE@orange.fr](mailto:secretariat-GTE@orange.fr). Les 6 lauréats seront les invités du GTE à cette occasion.

D'ici là, la lettre du GTE continuera sa mission d'information et de lien dans notre communauté.

En attendant de revenir vers vous et vous retrouver nombreux lors de notre congrès national les 3 et 4 décembre 2015, le GTE et son président vous souhaitent un excellent été 2015.

Pr. Antoine Tabarin, Bordeaux  
Président du GTE

## Actualités scientifiques

Informations scientifiques dans le domaine des TNE : TNE digestives, endocriniennes, chirurgie, autres...  
Dr Christine Do Cao (Lille)

### ● Expression clinique et prise en charge de la NEM1 chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte dans la cohorte française du GTE.

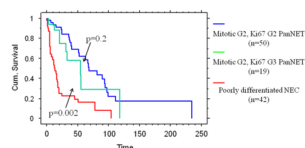


Cette étude fait appel au registre des NEM1 du GTE recensant 924 inclusions en mars 2010. Elle avait pour objectif d'analyser l'expression de cette maladie génétique chez les 160 sujets de moins de 21 ans du registre. L'hyperparathyroïdie est l'atteinte la plus fréquente (56%) et constitue la première manifestation symptomatique (75%). Les adénomes hypophysaires occupent la deuxième place (34%), suivis de l'insulinome (12%), des TNE pancréatiques non fonctionnelles (9%), du gastrinome (3%). On retiendra 2,5% de tumeurs malignes (2 corticosurrénales à 3 et 16 ans, 1 gastrinome malin à 7 ans et 1 carcinome thymique à 15 ans d'évolution métastatique fatale). L'âge à risque des premières atteintes symptomatiques parathyroïdienne et hypophysaire était respectivement de 8 et 15 ans. Cinq cas d'insulinome et 1 cas de gastrinome se sont révélés avant l'âge de 10 ans. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de corrélation génotype-phénotype. La prise en charge chirurgicale a été nécessaire 75 fois, chez 66 (41%) patients avant l'âge de 21 ans. Au regard de ces résultats, le calendrier de dépistage lésionnel des enfants à risque pourrait être le suivant: à partir de 5 ans, rechercher l'hyperparathyroïdie et l'insulinome, à 10 ans le gastrinome, les pathologies hypophysaires et surrénales, à 18 ans les autres TNE pancréatiques. Enfin, il semble important d'apprendre aux parents à reconnaître les manifestations du syndrome de Zollinger Ellison et les signes d'hypoglycémie qui peuvent être présents dès la petite enfance.

Goudet P et al. [MEN1 Disease Occurring Before 21 Years Old: A 160-Patient Cohort Study From the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:1568-77](#)

### ● Que penser des TNE pancréatiques bien différenciées classées en grade G3 en raison d'un Ki67 > 20% dont l'index mitotique est entre 2 et 20 (G2 selon les mitoses) ?

Cette étude monocentrique américaine du Memorial s'est intéressée à la discordance qui peut exister entre l'évaluation des mitoses et du Ki67 dans le groupe des TNE pancréatiques de morphologie différenciée. Dix-neuf cas de TNE pancréatiques différenciées considérées en grade G3 uniquement de par un Ki67>20% (Ki67 moyen 40%, extrêmes 24-80%) ont été comparés à 53 cas de TNE pancréatiques différenciées G2 (Ki67 moyen 8%, extrêmes 3-20%) et 43 cas de TNE pancréatiques de morphologie peu différenciées à petites et grandes cellules (Ki67 moyen 70%, extrêmes 40-98%). La survie médiane globale des trois groupes était respectivement de 54, 68 et 11 mois sans différence entre les deux premiers groupes (p=0,2) mais avec un écart très net de survie entre le premier et le troisième groupe (p=0,002). Ces résultats obtenus après relecture centralisée des tumeurs sont concordants avec les conclusions de la Nordic NEC Study. Les TNE pancréatiques différenciées G3 à Ki67 élevé semblent un peu plus agressives que celles classées en G2 mais ont un comportement tout à fait différent des TNE à morphologie peu différenciée. Il faut repenser la terminologie des TNE classées G3 et dans l'attente d'une réactualisation, prendre en considération cette hétérogénéité morphologique pour une meilleure stratification pronostique et probablement thérapeutique des patients.



Basturk O et al. [The High-grade \(WHO G3\) Pancreatic Neuroendocrine Tumor Category Is Morphologically and Biologically Heterogenous and Includes Both Well Differentiated and Poorly Differentiated Neoplasms. Am J Surg Pathol 2015;39:683-690.](#)

### ● Le FOLFOX en traitement de 2e-3e ligne des TNE peu différenciées. L'expérience de l'Institut Gustave Roussy

On connaît le pronostic sombre des TNE peu différenciées pour lesquelles il n'y a pas de standard thérapeutique de deuxième ligne. Cette étude rétrospective monocentrique a analysé l'efficacité et la tolérance du FOLFOX en 2e (12 patients) ou 3e ligne et plus, après une chimiothérapie à base de cisplatine chez 20 patients consécutifs traités entre décembre 2003 et juin 2012. Le nombre médian de cycles était de 6 (3-14). Parmi 17 patients évaluable, on constate 29% de réponses partielles, 35% de maladies stables et 35% de maladies progressives. Les mêmes chances de réponse au FOLFOX sont observées dans le sous-groupe des patients n'ayant pas répondu préalablement au cisplatine. La médiane de survie sans progression est de 4,5 mois et de survie globale de 9,9 mois. Les principaux effets secondaires sont la neurotoxicité (80%), l'asthénie (75%), les nausées/vomissements (40%), la diarrhée (35%). Les taux de réponse objective et de contrôle de la maladie ainsi que la survie sans progression sont similaires à ce qui est obtenu avec le FOLFIRI (Hentic et al, ERC 2012). Si l'on compare la tolérance du FOLFOX au FOLFIRI, la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine chez des patients prétraités par cisplatine pourrait être plus invalidante.

Hadoux J et al. [Post-first line FOLFOX chemotherapy in Grade 3 neuroendocrine carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2015 Mar 13](#)

### ● Nouvelles recommandations 2015 de l'ATA pour le cancer médullaire de la thyroïde

Dr Régis Cohen (Saint Denis)

L'American Thyroid Association (ATA) a publié récemment une mise à jour des recommandations d'abord publiées en 2009 avec plusieurs nouveautés:

1. Une nouvelle classification des risques en fonction du site de mutation du protooncogène RET
2. Des questions éthiques sur les règles de prescription du diagnostic génétique après plusieurs procès américains et tenant compte des progrès techniques
3. La nature du geste chirurgical initial et des reprises en fonction de l'extension, de la catégorie de la mutation et des taux de calcitonine

des tumeurs endocrines

4. Les indications des anti-tyrosines kinases mais aussi de la radiothérapie métabolique et du traitement des métastases hépatiques.

La nouvelle classification comporte maintenant 3 catégories au lieu de 4 avec:

- catégories A et B deviennent «risque modéré»,
- catégorie C est maintenant «haut risque» (mutation 634 surtout),
- catégorie D est maintenant «très haut risque » (mutation des NEM2B).

Pour les 2 inhibiteurs des tyrosines kinases ayant obtenu leurs agréments par la FDA : le vandétanib en 2011 et le cabozantinib en 2012, leurs indications ont été précisées.

Il est rappelé que, administrés par voie orale quotidiennement, ils ont une toxicité à court terme significative. Ils ne sont indiqués que pour les patients avec une charge tumorale significative et une progression tumorale documentées. Ils n'augmentent que la survie sans progression par rapport au placebo.

Il s'agit enfin d'un excellent document de recherche pour tenter de répondre à de nombreuses questions non résolues avec des niveaux de preuve insuffisants.

 Wells SA. Jr. et al. [Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma Thyroid. March 2015, ahead of print](#)

 [Les 67 recommandations en anglais](#) (... et bientôt en français)

## L'actualité du GTE

**Le 13ème cours du GTE se déroulera à Clichy-La-Garenne les 22 et 23 octobre 2015**

**Thème: Traitements chirurgicaux et locorégionaux des TNE**

**Renseignement et inscription auprès du secrétariat du GTE**

 [secretariat-GTE@orange.fr](mailto:secretariat-GTE@orange.fr)

**Congrès National du GTE  
Institut Pasteur à Paris  
Jeudi 3 et Vendredi 4 décembre 2015**

**Soumission d'abstract de moins de 250 mots entre les 30 juin et 15 octobre 2015**

à  [secretariat-GTE@orange.fr](mailto:secretariat-GTE@orange.fr).

Les 6 lauréats seront les invités du GTE à cette occasion.

## 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 mai 2015 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](http://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

 [Schéma streptozotocine-adriamycine et surveillances spécifiques: tumeurs neuroendocrines pancréatiques non résécables de grade 1 et 2](#)