

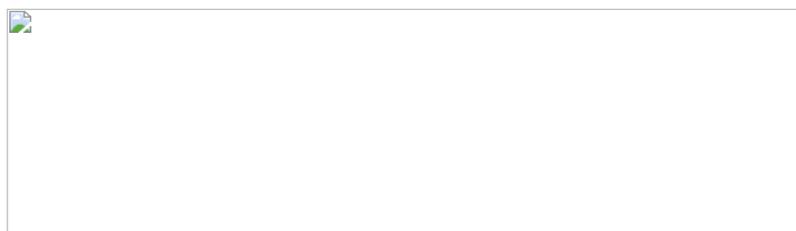


BIENVENUE SUR LE SITE DU GROUPE D'ÉTUDE DES TUMEURS ENDOCRINES

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.



LA LETTRE DU GTE DE MARS 2010



Mars 2010

SOMMAIRE

[Éditorial. Pour que cela serve aux autres](#) R. Cohen

[Image du mois : Douleurs abdominales révélatrices d'un VHL](#). J. Bertherat

[Tumeurs endocrines pancréatiques de la NEM1 : échocardiographie, IRM ou plutôt les 2 ?](#) G.Cadiot

[Résultats de l'utilisation du Vandetanib dans le cancer médullaire de la thyroïde \(CMT\) métastasé](#). R. Cohen

[Une nouvelle voie thérapeutique dans les cancers médullaires ?](#) F. Borson-Chazot

[EP au 18F-FDOPA et insulinome](#). H.Bihan

[Éditorial. Pour que cela serve aux autres](#),

R. Cohen

La médecine basée sur des expériences limitées est passée en quelques années à une médecine basée sur les preuves. Ceci suppose la réalisation d'essais thérapeutiques méthodologiquement rigoureux, dont la mise en place dans les cancers peut se heurter à des réticences de la part des malades et des médecins. On n'est pas des cobayes...

[Lire la suite](#)

Image du mois :

[Douleurs abdominales révélatrices d'un VHL](#)



[Tumeurs endocrines pancréatiques de la NEM1 : échocardiographie, IRM ou plutôt les 2 ?](#)

G.Cadiot

[Résultats de l'utilisation de Vandetanib dans le cancer médullaire de la thyroïde \(CMT\) métastasé](#). R. Cohen

La majorité des patients avec un cancer médullaire de la thyroïde

Le travail multicentrique du GTE

qui a comparé l'échoendoscopie à l'IRM dans la détection des tumeurs endocrines pancréatiques de la NEM1 va être présenté aux JFHOD (Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive) le 26 mars prochain (1). L'atteinte pancréatique est fréquente dans la NEM1 : 40-80% selon les études. Elle est la principale source de mortalité.
[Lire la suite](#)

(CMT) héréditaire ou sporadique n'est pas guérie par la thyroïdectomie et il y n'y a pas à l'heure actuelle de traitement efficace pour ces patients. Cette étude ouverte de phase II a évalué l'efficacité du vandetanib (300 mg/j per os), inhibiteur sélectif de RET, VEGF et EGF chez 30 patients, en intention de traiter.

[Lire la suite](#)

[Une nouvelle voie thérapeutique dans les cancers médullaires ?](#) F. Borson-Chazot

Un récepteur membranaire pour les hormones thyroïdiennes a été identifié à la surface des intégrines $\alpha_3\beta_3$. La liaison de l'hormone induirait une réponse angiogénique des cellules endothéliales et musculaires lisses exprimant ce récepteur mais aussi une réponse proliférative des cellules tumorales (1). L'analogue déaminé de T4, l'acide tétra-iodo-thyroacétique (TETRAC) se comporte comme un antagoniste du récepteur des intégrines et exerce une activité anti-angiogénique même en l'absence d'hormones thyroïdiennes, en agissant, notamment, sur les récepteurs du VEGF et du FGF (2-3). [Lire la suite](#)

[TEP au 18F-FDOPA et insulinoïdome](#). H. Bihan

L'intérêt d'une imagerie par TEP au 18F-FDOPA a été évalué chez des patients présentant une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme (HH). Les étiologies de l'HH sont l'insulinoïdome (10 % de malignité, 10 % de lésions multiples) ou la nésidioblastose (hyperplasie diffuse des cellules bêta). Un tiers des insulinoïdomes mesurent moins de 1 cm, avec une localisation difficile en préopératoire.
[Lire la suite](#)



editorial

Pour que cela serve aux autres !

La médecine basée sur des expériences limitées est passée en quelques années à une médecine basée sur les preuves. Ceci suppose la réalisation d'essais thérapeutiques méthodologiquement rigoureux, dont la mise en place dans les cancers peut se heurter à des réticences... de la part des malades et des médecins. On n'est pas des cobayes..., les risques de toxicité, de perte de chance, les conflits d'intérêts...

Il faut se féliciter d'avoir, ce mois ci, une belle étude publiée sur un essai thérapeutique dans le cancer médullaire de la thyroïde (CMT), maladie un peu orpheline de traitement efficace en dehors de la chirurgie (cf commentaires d'article ci-dessous).

Les patients ont été, certes, sélectionnés mais ressemblent pour les spécialistes aux patients vus en consultation

- Patients adultes présentant des tumeurs non résécables, localement avancées ou métastatiques,
 - Un diagnostic clinique confirmé de NEM2A, NEM2B ou FCMT avec mutation germinale RET,
 - Au moins une lésion mesurable, ? Score d'autonomie OMS de 0 à 2,
 - Une bonne fonction cardiaque, hématopoïétique, hépatique et rénale,
 - Les patients présentant des métastases cérébrales ont été inclus s'ils avaient été traités par radiothérapie au moins 4 semaines avant et étaient cliniquement stables, sans traitement corticoïde, pendant 1 semaine,
 - Pas de chimiothérapie et / ou de radiothérapie dans les 4 semaines précédant l'étude,
 - Non porteurs de phéochromocytome,
 - Et bien sur consentement éclairé conformément à la Déclaration d'Helsinki.

Des réponses objectives ont été observées et malgré des effets indésirables notables les résultats ont été qualifiés de satisfaisants par une majorité des participants. Cette étude montre la faisabilité d'une étude de bonne qualité

méthodologique dans un cancer rare et ouvre des perspectives thérapeutiques prometteuses. Il faut encourager la participation aux essais thérapeutiques. C'est ainsi qu'on passera de la croyance à la connaissance.

Régis Cohen, Hôpital Avicenne

L'image du mois

Douleurs abdominales révélatrices d'un VHL

Jérôme Bertherat Hôpital Cochin, Paris



L'exploration de malaises avec hypertension artérielle récente et douleurs abdominales chez un patient sans antécédent personnel ni familial notable révèle un paragangliome sécrétant (flèche blanche trait continu) et un volumineux pancréas multi kystique (*). Le diagnostic de maladie de Von Hippel Lindau est confirmé par l'étude génétique. L'IRM cérébrale met en évidence un hémangioblastome du tronc cérébral (flèche trait pointillé). A : TDM abdominal. B : Scintigraphie à la MIBG vue antérieure. C : IRM cérébrale

Tumeurs endocrines pancréatiques de la NEM1 : échoendoscopie, IRM ou plutôt les 2 ?

Guillaume Cadiot pour le GTE Hôpital Robert Debré, CHU de Reims.

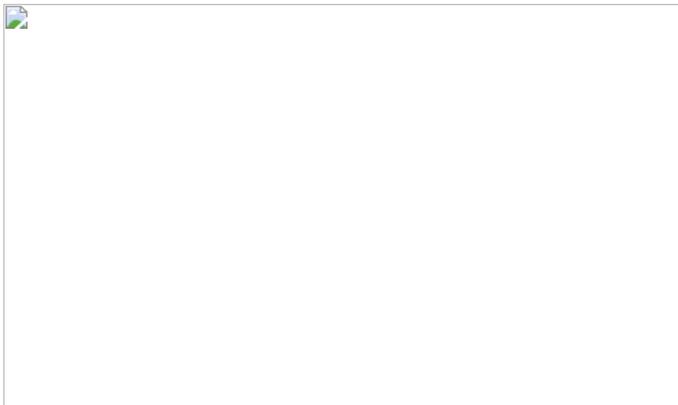
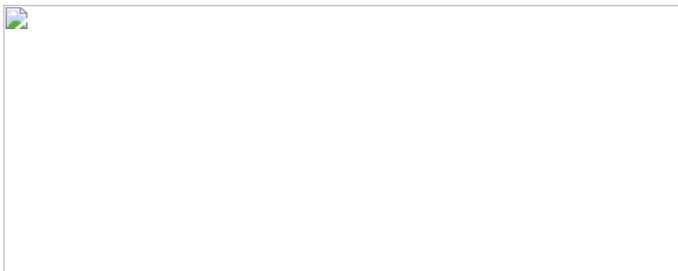
Le travail multicentrique du GTE qui a comparé l'échoendoscopie à l'IRM dans la détection des tumeurs endocrines pancréatiques de la NEM1 va être présenté aux JFHOD (Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive) le 26 mars prochain ⁽¹⁾.

L'atteinte pancréatique est fréquente dans la NEM1 : 40-80% selon les études. Elle est la principale source de mortalité. Le seul critère prédictif de malignité des tumeurs pancréatiques est la taille tumorale ; on estime que le risque est élevé au delà d'une taille de 2 cm ⁽²⁾. Les recommandations du GTE sont donc d'opérer les malades ayant des tumeurs de plus de 2 cm ou des plus petites tumeurs mais dont la taille augmente (hors contexte fonctionnel type insulinome par exemple qui nécessiterait une intervention pour faire disparaître les symptômes). En raison de son excellente sensibilité, l'échoendoscopie est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi des tumeurs pancréatiques. Cependant, cet examen nécessite une anesthésie générale. L'IRM, qui a fait d'importants progrès en termes de précision diagnostique et qui n'irradie pas comme la TDM, pourrait être une alternative. L'objectif de l'étude a été de comparer l'échoendoscopie et l'IRM pour la détection des tumeurs pancréatiques de plus 1 cm chez des patients atteints de NEM1. Neuf centres du GTE ont participé et ont inclus 90 patients qui ont eu les 2 examens dans un délai inférieur à 3 mois. Une relecture centralisée des IRM a été faite.

L'échoendoscopie a visualisé 69% de tumeurs de plus que l'IRM et 28% de tumeurs ? 1 cm de plus (**tableau 1**) avec un agrément modéré entre les 2 examens ($\kappa=0,49$ (0,38-0,60)). 95% des tumeurs non vues ou mesurées < 10 mm par l'échoendoscopie étaient situées dans le corps/queue du pancréas, alors que la répartition des lésions non vues ou mesurées < 10 mm par l'IRM était plus homogène dans le pancréas.

Le nombre de patients sélectionnés comme porteurs d'au moins 1 tumeur ? 1 cm était similaire (44 vs 48). Cependant l'agrément était modéré ($\kappa=0,51$ (0,33-0,69)) car 16% des patients sélectionnés par l'IRM comme porteurs de tumeurs ? 1 cm ne l'étaient pas par l'échoendoscopie (**tableau 2**). Les chiffres étaient de 23% pour l'IRM.

Cette grande étude montre essentiellement que l'échoendoscopie et l'IRM sont complémentaires dans la détection des tumeurs de taille significative (plus de 1 cm). La conclusion est qu'il faut associer ces 2 examens au moment de la prise en charge de la NEM 1. L'étude ne permet pas de définir les modalités du suivi : échoendoscopie ou IRM ? Intuitivement, la proposition serait de suivre par IRM les malades qui n'ont pas de tumeur ou seulement des tumeurs de taille < 1 cm et par échoendoscopie les malades dont on veut mesurer avec précision la taille tumorale. Les 2 examens doivent certainement être faits avant un geste chirurgical .

Tableau 1 : résultats de l'IRM et de l'échoendoscopie**Tableau 2 : Concordance pour le nombre de patients porteurs d'au moins une tumeur ? 1 cm**

1. C. Barbe, A. Murat, B. Dupas, P. Ruzniewski, A. Tabarin, M.P. Vullierme, A. Penformis, V. Rohmer, E. Baudin, C. Marcus, G. Cadiot. IRM versus echoendoscopie pour la détection des tumeurs pancréatiques de 1 cm et plus dans la néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1): Etude multicentrique du GTE. JFHOD Mars 2010.

2. Recommandations du GTE sur la prise en charge de la NEM1. http://sfendocrino.com/IMG/pdf/livret_NEM1_2006.pdf

Résultats de l'utilisation du Vandetanib dans le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) métastasé

Docteur Régis Cohen, Hôpital Avicenne, Bobigny

[Wells SA Jr](#), [Gosnell JE](#), [Gagel RF](#), [Moley J](#), [Pfister D](#), [Sosa JA](#), [Skinner M](#), [Krebs A](#), [Vasselli J](#), [Schlumberger M](#). Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. [J Clin Oncol](#). 2010 10; 28:767-72.

La majorité des patients avec un cancer médullaire de la thyroïde (CMT) héréditaire ou sporadique n'est pas guérie par la thyroïdectomie et il y n'y a pas à l'heure actuelle de traitement efficace pour ces patients.

Cette étude ouverte de phase II a évalué l'efficacité du vandetanib (300 mg/j per os), inhibiteur sélectif de RET, VEGF et EGF chez 30 patients, en intention de traiter. La dose a été ajustée en fonction de la toxicité. Dix-sept des 30 patients inclus entre Novembre 2004 et Août 2006 ont suivi le traitement jusqu'à Février 2008, (dont 4 malgré la progression de la maladie). Leur âge moyen était de 49 ans, avec 30 % d'hommes. Les autres ont interrompu le vandetanib en raison d'événements indésirables (n = 7), d'une progression de la maladie (n = 4), ou d'un retrait du consentement (n = 2). La majorité des patients avait une NEM2A. Au début de l'étude, 29 d'entre eux avaient des métastases à distance, hépatiques (80%), lymphatiques (70%), et pulmonaires (63%).

Efficacité : 20% des patients ont eu une réponse partielle d'une durée moyenne de 10,2 mois, 10 % une progression et 53 % une stabilité. Globalement, une diminution du volume tumoral a été observée chez 83% des patients sous l'effet du traitement et s'est accompagnée chez la majorité d'entre eux d'une forte réduction des taux de calcitonine et d'ACE plasmatiques.

Tolérance : 23 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison d'effets

Commentaires : Les 70% des patients ont eu au moins un effet indésirable en raison d'effets indésirables (diarrhée hémorragique, nausées, insuffisance rénale, acnée et allongement de QTc asymptomatique).. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée (70%), les éruptions cutanées (67%), la fatigue (63%) et les nausées (63%).

Commentaires : Dans cette étude, le vandetanib a permis d'obtenir des réponses objectives partielles et durables. Il est difficile de savoir si le dosage de calcitonine se révélera utile pour évaluer la réponse tumorale à ces thérapies moléculaires car il n'y a pas de bonne relation entre la diminution de calcitonine, observée sous traitement et l'efficacité anti-tumorale du traitement. Tous les patients de cette étude ont eu au moins un événement indésirable, mais ces effets indésirables étaient généralement traitables par interruption ou réduction de dose. Il est suggéré dans une autre étude d'utiliser une dose journalière plus faible de 100 mg/j mais la réduction de la proportion de patients présentant des effets secondaires s'est accompagnée d'une réduction du taux de réponse au traitement. Il s'agit de la première étude rapportant les résultats d'un traitement anti-angiogénique dans le cancer thyroïdien médullaire. D'après ces résultats, le vandetanib pourrait constituer une option thérapeutique efficace chez les patients ayant un MTC héréditaire. Les résultats d'autres études, évaluant l'efficacité d'autres traitements anti-angiogéniques devraient être rapportés ou publiés prochainement.

Une nouvelle voie thérapeutique dans les cancers médullaires ?

Françoise Borson-Chazot, Lyon

M Yalcin, E Dyskin, L Lansing, DJ Baharali, SS Mousa, A Bridoux, AH Hercbergs, HY Lin, FB Davis, GV Glinsky, A Glinsky, J Ma, PJ Davis and SA Mousa, Tetraiodothyroacetic acid (Tetrac) and nanoparticulate Tetrac arrest growth of medullary carcinoma of the thyroid J Clin Endocrinol Metab. 2010 ; 95

Un récepteur membranaire pour les hormones thyroïdiennes a été identifié à la surface des intégrines $\alpha 2\beta 3$. La liaison de l'hormone induit une réponse angiogénique des cellules endothéliales et musculaires lisses exprimant ce récepteur mais aussi une réponse proliférative des cellules tumorales (1). L'analogue déaminé de T4, l'acide tétra-iodo-thyroacétique (TETRAC) se comporte comme un antagoniste du récepteur des intégrines et exerce une activité anti-angiogénique même en l'absence d'hormones thyroïdiennes, en agissant, notamment, sur les récepteurs du VEGF et du FGF (2-3). Il a été montré que le TETRAC inhibait la croissance tumorale dans un modèle animal de souris nude avec xenogreffe de cancer mammaire (4). Le travail qui vient d'être publié par l'équipe de SA Moussa s'est proposé de tester l'effet du TETRAC sur la prolifération et l'angiogénèse dans un modèle animal de carcinome médullaire de la thyroïde. Ce choix tient au rôle bien établi de l'angiogénèse dans les tumeurs endocrines et aux possibilités thérapeutiques limitées dans les formes évoluées de cancer thyroïdien médullaire

Les effets du TETRAC ont, d'abord, été étudiés huit jours après implantation de cellules de carcinome médullaire humain dans un modèle de membrane chorioallantoïque de poulet. On observe une inhibition significative de la croissance tumorale et de l'angiogénèse tumorale. Ces effets sont confirmés, dans un deuxième modèle de xenogreffe tumorale chez la souris nude. Après 21 jours de traitement, la fonte tumorale est impressionnante puisque le volume de la tumeur, initialement de 500 mm³ est réduit à moins de 100 mm³. Par ailleurs, son contenu en hémoglobine est réduit de 66%. L'étude sur microarrays suggère une activation de la thrombospondine 1, d'activité anti-angiogénique, et des gènes de l'apoptose via notamment la caspase 2.

L'étude n'avait pas pour objet d'évaluer la tolérance du TETRAC mais elle s'est révélée satisfaisante chez les animaux traités sans modification pondérale, de l'activité, de l'appétit ou du sommeil.

Si ces résultats prometteurs étaient confirmés dans d'autres études, les applications cliniques potentielles pourraient déborder le cadre des cancers médullaires.

1. Bergh JJ, Lin HY, Lansing L et al. Integrin $\alpha 2\beta 3$ contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. Endocrinology, 2005, 146: 2864-2871

2. Mousa SA, O'Connor L, Davis FB, Davis PJ. Proangiogenesis action of the thyroid hormone analog 3,5 diiodothyropropionic acid (DTPA) is initiated at the cell surface and is integrin mediated. *Endocrinology*, 2006, 147 : 1602-1607
3. Davis FB, Tang HY, Shih A et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 7270-7275
4. Rebbaa A, Chu F, Davis FB, Davis PJ, Mousa SA. Novel function of the thyroid hormone analog tetraiodothyroacetic acid: a cancer chemosensitizing and anti-cancer agent. *Angiogenesis*, 2008, 11: 269-276

TEP au 18F-FDOPA et insulinome

Hélène Bihan, Hôpital Avicenne, Bobigny.

[Tessonier L](#), [Sebag F](#), [Ghander C](#), [De Micco C](#), [Reynaud R](#), [Palazzo FF](#), [Conte-Devolx B](#), [Henry JF](#), [Mundler O](#), [Taïeb D](#). Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. [J Clin Endocrinol Metab](#). 2010;95:303-7.

L'intérêt d'une imagerie par TEP au 18F-FDOPA a été évalué chez des patients présentant une hypoglycémie organique par hyperinsulinisme (HH). Les étiologies de l'HH sont l'insulinome (10 % de malignité, 10 % de lésions multiples) ou la nésioblastose (hyperplasie diffuse des cellules bêta). Un tiers des insulinomes mesurent moins de 1 cm, avec une localisation difficile en préopératoire. Les cellules pancréatiques peuvent capter la 3,4-dihydroxyphenylalanine, et la décarboxyler en dopamine. Le PET au 18F-FDOPA a prouvé son intérêt chez l'enfant pour différencier nésioblastose et insulinome. La seule étude chez l'adulte comportait 10 patients, avec des résultats encourageant (identification de 9 lésions sur 10).

Dans l'étude actuelle, 6 patients avec HH ont été explorés par 18F-FDOPA PET et 2 autres imageries (scanner, IRM ou échoendoscopie) en préopératoire. Le groupe étudié comportait 4 patients avec un insulinome isolé, un patient avec hyperplasie diffuse des cellules bêta et un patient avec un insulinome malin. Tous les diagnostics ont été confirmés histologiquement. Un groupe contrôle comporte 37 patients sans hypoglycémie, ni tumeur pancréatique.

Chez les témoins, il existe une fixation pancréatique diffuse et intense du produit, mais très variable entre les sujets, non différente de la captation chez les patients avec HH. La 18F-FDOPA PET était positive uniquement chez le patient porteur d'une NEM1 : lésion de 16 mm à la jonction corps-queue du pancréas. Chez le patient ayant l'insulinome malin, l'atteinte métastatique était sous-estimée par le 18F-FDOPA PET, avec de larges plages métastatiques visibles au scanner, mais peu fixantes au PET. Au total, le TEP scan au 18F-FDOPA PET a donc un intérêt limité chez les patients porteur d'insulinome. La discordance avec les premières études s'expliquerait par la nature faiblement différenciée des tumeurs, une lecture en aveugle des images dans l'étude actuelle, ou une différence d'expression de l'AADC (Amino Acid Decarboxylase) au niveau du pancréas par rapport à chez l'enfant.

La Lettre du GTE

Présidente du GTE
Françoise Borson Chazot

Secrétaire général du GTE
Emmanuel Mitry

Rédacteur en chef
Régis Cohen

Directeur de la publication
Yveline Postel-Vinay

Éditions
Imothep Médecine Sciences

© SFE – GTE Mars 2010
<http://www.sfendocrino.org>

Vous recevez cette newsletter car vous vous êtes inscrit sur le site de la SFE .Si vous ne voulez plus recevoir cette newsletter cliquez sur le lien suivant [Désinscription](#). Conformément à la loi Informatique et Libertés du

GTE - Groupes d'étude des tumeurs endocrines
06/01/1978, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et
d'opposition aux informations vous concernant qui peut s'exercer par
courrier à : SFE 88, rue de la Roquette - 75011- Courriel :
sfecret@wanadoo.fr