



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 D'OCTOBRE 2014



GTE
Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines





LA LETTRE DU GTE

Lanréotide dans les TNE : Etude CLARINET - Everolimus + Octreotide dans les TNE bien différenciées - classifications anatomopathologiques des TNE pulmonaires - Pas de suivi systématique des TNE appendiculaires - Phéochromocytome des NEM2

Sommaire

- Editorial
Congrès du GTE, bourses de recherche ...
- La vie du GTE
 - [Le Congrès National des Tumeurs Neuro-Endocrines CNTNE 2014](#)
 - [Prix de recherche et bourses du GTE 2014](#)
- Focus thérapeutique
[La prise en charge de la toxicité pulmonaire liée à l'everolimus](#)

Lettre N°11 - Octobre 2014

- Actualités scientifiques
[Lanréotide dans les TNE : Etude CLARINET - Combinaison Everolimus Octreotide dans les TNE bien différenciées - Harmonisation des classifications anatomopathologiques pour les TNE pulmonaires? - Pas de suivi carcinologique systématique des TNE appendiculaires < 1 cm RQ - Phéochromocytome des NEM2 et stratégie chirurgicale](#)
- Essais thérapeutiques sur les TNE
[Liste complète et caractéristiques des essais thérapeutiques](#) ouverts en France sur les TNE.

Editorial

Pr Guillaume Cadiot (Reims)

Le 4 et 5 décembre 2014 aura lieu le congrès du GTE (CNTNE) à Paris. C'est un moment important qui rythme l'année de ceux, toutes disciplines confondues, qui s'intéressent à ces tumeurs rares. En 2 jours, le tour des nouveautés aura été fait.

Cette année, sont mis en valeur la NEM1 avec notamment la prise en charge des apparentés asymptomatiques, le suivi des tumeurs réséquées en totalité, les paragangliomes, le traitement endoscopique des TNE. Des « focus » porteront sur des sujets très variés : cœur carcinoïde, imagerie de perfusion, microARN...

Il y aura également 3 autres moments forts : l'année des TNE, toujours très attendue, une session faite par des experts et consacrée aux erreurs à ne pas refaire, certainement très instructif ! Et enfin une conférence scientifique sur le modèle du zebrafish. Nos partenaires des laboratoires, par leurs symposiums, apporteront très largement leur aide à ces 2 journées de FMC, avec, pour les programmes connus à ce jour, un symposium sur les tumeurs fonctionnelles et un autre sur les tumeurs peu ou pas évolutives, des problématiques pratiques !

[Voir le programme du CNTNE 2014](#)

Vous trouverez également, dans cette Lettre, l'annonce des bourses de recherche (clinique et préclinique) du GTE. C'est un autre moment fort de la vie scientifique du GTE. Les bourses, permises grâce à l'aide de nos partenaires scientifiques, permettent de financer des travaux académiques indépendants.

[Prix de recherche et bourses 2014](#)

La vie du GTE



Congrès National des Tumeurs Neuroendocrines 2014

du 04 au 05 Décembre 2014

à Paris - Forum de Grenelle - 5 rue de la Croix Nivert - 75015 Paris

[Voir le programme du CNTNE 2014](#)

[Télécharger le bulletin de participation](#)

Prix de recherche et bourses du GTE 2014

Pour l'année 2014, le montant du fond de recherche GTE est de 80 000 Euros:

- La bourse **IPSEN** d'un montant de **30 000 Euros** portant sur un projet de recherche clinique à thématique clinico-épidémiologique
- La bourse **Novartis** d'un montant de **30 000 Euros** portant sur un projet de recherche translationnelle ou fondamentale
- La bourse **Kéocyt + Pfizer** d'un montant de **20 000 Euros** portant sur un projet de recherche translationnelle ou fondamentale

La date limite de dépôt des demandes est le **lundi 27 Octobre 2014** à minuit,

[voir le règlement](#), [télécharger les fiches](#), [constituer le dossier](#), [télécharger la fiche de candidature](#)

Actualités scientifiques

Dr Christine Do Cao (Lille)

● Le Lanréotide dans les TNE : Etude CLARINET

Les études prospectives randomisées, tellement rares dans les TNE, méritent une tribune. Après l'octéotide (étude PROMID, 2009), le lanréotide-forme autogel 120mg/mois- s'avère capable de prolonger la survie sans progression (SSP) des patients avec TNE digestives de Grade 1-2, non fonctionnelles, avec un indice de prolifération Ki67 < 10% dans un essai de phase III versus placebo (étude CLARINET). Au terme d'un suivi de 24 mois, la SSP du groupe traité (N=101) n'était pas atteinte alors qu'elle s'établissait à 18 mois dans le bras placebo (N=103), ce qui constituait un bénéfice statistiquement significatif. A 24 mois, le taux de SSP du groupe traité était de 65% versus 33% pour le groupe placebo. Le niveau d'envahissement hépatique ne semblait pas influencer les résultats. On doit toutefois souligner que la population de cette étude se composait d'une proportion écrasante (96%) de patients avec maladie stable à l'inclusion. Ceci explique peut-être l'importance de la SSP du groupe placebo, reflet de l'histoire naturelle de ces tumeurs. Le traitement est peu contraignant, bien toléré (diarrhée dans 26% des cas) mais présente un certain coût financier. Décider à quel moment il est pertinent de traiter est donc primordial. Les auteurs se gardent de prendre position entre une politique active de « prévention de la progression » ou la « wait and see attitude » ne traitant qu'à progression, toutes deux admises dans les recommandations en vigueur.

Martyn E. Caplin et al. [Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371:224-33.](#)

● Combinaison Everolimus Octreotide dans les TNE bien différenciées

Il n'y a pas de standard thérapeutique de première ligne établi pour le traitement anti-tumoral des tumeurs endocrines (TNE) bien différenciées métastatiques. Les analogues retard de la somatostatine et l'everolimus constituent deux options thérapeutiques parmi diverses stratégies.

Ce travail pose la question de l'efficacité et de la tolérance de la combinaison everolimus 10 mg/j et octreotide 30 mg LAR/mois en traitement de première ligne de TNE bien différenciées. Il s'agit d'un essai de phase II multicentrique italien s'intéressant aux patients naïfs de tout traitement atteints de TNE bronchiques et gastro-entéro-pancréatiques non résecables ou métastatiques. L'objectif primaire était le taux de réponse objective (RO) selon les critères RECIST et le taux de bénéfice clinique (réponse complète + réponse partielle + maladie stable >6 mois).

50 patients (âge médian 60,5 ans) étaient éligibles, porteurs de lésions bronchiques (11), pancréatiques (14), duodéno-jéjunales (2), iléales (9), de primitif non connu (14). La pente d'évolution de la maladie n'était pas documentée à l'inclusion. Il a été observé une RO de 18% et un bénéfice clinique de 92%. La durée médiane de traitement était de 17 mois (extrêmes 1,6-38,6) avec curieusement un suivi médian bien inférieur de 7,6 mois. Les données de survie sans progression (SSP) et de survie globale étaient immatures. La toxicité était essentiellement liée à l'everolimus: principalement cutané-muqueuse (rash 48%, mucite 62%) et digestive (diarrhée 60%) expliquant 26% de réduction de dose à 5 mg/j et 16% d'arrêt du traitement. Cette étude montre donc une activité anti-tumorale de cette combinaison, avec un profil de toxicité attendu.

Ce résultat n'est pas sans rappeler celui de la première phase II menée par [J. Yao \(JCO, 2008\)](#), où l'analyse en intention de traiter donnait un taux de RO à 20% avec une SSP de 16 mois avec cette même association thérapeutique chez des patients prétraités. On souligne que ce niveau de réponse tumorale n'a pas été confirmé dans les deux essais de phase III qui avaient inclus des patients avec une tumeur en progression : 2,3% de RO dans les carcinoïdes fonctionnels (Radiant 2) pour l'association everolimus-octreotide LAR et 4,8% de RO dans les TNE pancréatiques (Radiant 3) pour l'everolimus seul. A noter également que dans l'étude Radiant 1, la RO sous everolimus seul (9,6%) était de manière inattendue meilleure qu'avec l'association everolimus-octreotide LAR (4,4%).

A la lumière de ces données dans leur ensemble, la démonstration d'un effet synergique de l'association everolimus-octreotide ou d'un meilleur résultat de leur prescription en première ligne dans les TNE différenciées métastatiques en progression n'est pas acquise.

Emilio Bajetta et al. [Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: An ITMO group study. Cancer 2014 Aug 15;120\(16\):2457-63](#)

● Vers une harmonisation des classifications anatomopathologiques pour les TNE pulmonaires?

Actuellement, la classification histologique des TNE bronchiques (Travis 2004) ne tient pas compte de l'indice de prolifération Ki67, pourtant largement utilisé pour évaluer l'agressivité biologique des TNE digestives.

Cette étude anatomopathologique a repris les dossiers de 399 patients opérés de TNE bronchiques dans 4 centres italiens entre 1989 et 2011 et surveillés pendant au moins 1 an. La série se compose de 28% de tumeurs carcinoïdes typiques, 21% de carcinoïdes atypiques, 24% de carcinomes endocrines à grandes cellules, et de 27% de carcinomes endocrines à petites cellules. Il y avait 46% de tumeurs classées pT1, 50% au stade I et seulement 17% au stade métastatique. Le suivi médian était de 5,7 ans. La survie globale à 5 et 10 ans était respectivement de 62% et 51%. Les tumeurs ont été relues pour déterminer l'indice Ki67, l'indice mitotique et quantifier la nécrose. On constate d'abord qu'un seuil de Ki67 > 3% s'avère discriminant pour départager les carcinoïdes typiques des carcinoïdes atypiques. Un seuil de Ki67 > 20% permet de séparer les carcinoïdes atypiques des carcinomes endocrines à grandes cellules. Enfin, le seuil de Ki67 > 60% départage le mieux les carcinomes endocrines à grandes cellules des carcinomes endocrines à petites cellules.

En se basant sur les données de la série étudiée où il y a une surreprésentation de tumeurs en stade précoce (car résecables...), le modèle de classification en Grades séparant nettement 3 groupes pronostiques à l'instar de la classification adoptée dans les TNE digestives pourrait être le suivant :

| | | |
|---------|---------|---------|
| Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 |
|---------|---------|---------|

| | | |
|---|---|---|
| ? 2 mitoses Ki67 < 4% Nécrose absente | > 2-47 mitoses Ki67 4 - 25% Nécrose < 10% | > 47 mitoses Ki67 ? 25% Nécrose > 10% |
|---|---|---|

| Taux de survie globale | | | |
|------------------------|-------|-------|-------|
| | 2 ans | 4 ans | 6 ans |
| Grade 1 | 81% | 61% | 44% |
| Grade 2 | 76% | 44% | 29% |
| Grade 3 | 52% | 25% | 14% |

Une proposition de modification de la classification histopronostique des TNE bronchiques à suivre avec attention...

Guido Rindi et al. [Grading the neuroendocrine tumors of the lung: an evidence-based proposal. Endocr Relat Cancer. 2013 Dec 16;21\(1\):1-16](#)

● Pas de suivi carcinologique systématique des TNE appendiculaires < 1 cm R0

L'équipe chirurgicale de l'université du Wisconsin présente une série de 31 patients consécutifs opérés entre 1994 et 2010 de TNE appendiculaires différenciés de moins de 1 cm. Tous les cas avaient été diagnostiqués fortuitement, ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire et avaient eu une exérèse R0. Aucune rechute n'est constatée avec un recul médian de 5 ans (extrêmes 1-15). Un suivi clinique, biologique, morphologique et/ou endoscopique avait été proposé à la moitié de ces patients et s'avère finalement inutile. Ce travail s'ajoute aux autres données rétrospectives pour répondre à la question de la surveillance des tumeurs carcinoïdes appendiculaires opérées: il n'y a pas de justification à proposer un suivi carcinologique systématique des TNE appendiculaires mesurant moins de 1 cm, opérées avec une marge saine. Cette conclusion rejoint pleinement les recommandations de l'ENETS (2012) et du TNCD (réactualisation 2014).

Sara E. Murray et al. [Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. Am J Surg. 2014 Mar;207\(3\):342-5](#)

● Phéochromocytome des NEM2 et stratégie chirurgicale

Une étude multicentrique rétrospective d'envergure (1210 sujets génétiquement prédisposés issus de 30 centres dans 3 continents) s'est intéressée aux phéochromocytomes survenant dans un contexte de NEM2. Qu'apprend-on de l'histoire naturelle des 563 cas de phéochromocytome de la cohorte ? La pénétrance augmente avec l'âge: environ 40% à 40 ans, près de 60% à 50 ans, et de 70% à 60 ans. L'âge médian de survenue du phéochromocytome est de 36 ans et dépend de la mutation (exon 16, 27 ans ; exon 11, 37 ans ; exon 10, 45 ans). Au moment du diagnostic, le phéochromocytome est bilatéral dans 44% des cas. Parmi les 56% de cas avec présentation unilatérale, un tiers va développer une atteinte controlatérale dans un délai médian de 9 ans. Rares sont les phéochromocytomes malins (<0,5%) et les paragangliomes extra-surrénaux (<1%) d'ailleurs tous associés à un phéochromocytome bilatéral et localisés à proximité de la loge surrénale. Seulement 1/5e des patients de la série ont été opérés avec une stratégie d'épargne du tissu corticosurrénalien ; leur risque de complications et de rechute du phéochromocytome (3%, avec 9,5 ans de suivi médian) n'est pas supérieur aux cas traités par surrénalectomie totale. La chirurgie d'épargne du tissu corticosurrénalien évite en revanche l'insuffisance corticosurrénale dans 67% des cas.

On sait l'importance de l'expertise chirurgicale et anesthésique pour la prise en charge de cette affection rare. Les recommandations de thyroïdectomie prophylactique ont déjà permis de diminuer les décès par cancer médullaire. Faut-il à l'avenir systématiquement préférer une chirurgie d'épargne corticosurrénale à une surrénalectomie totale pour traiter le phéochromocytome de la NEM2 si l'on veut améliorer la qualité de vie de ces patients ?

Frédéric Castinetti et al. [Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in phaeochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. Lancet Oncol. 2014 May;15\(6\):648-55](#)

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 septembre 2014 et hors corticosurrénaux 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

 [Prise en charge de la toxicité pulmonaire liée à l'everolimus](#)

© 2015-2017 | GTE - 101 Rue de Sèvres, 75006 Paris – France | Tél. : 33 (6) 14 61 04 76 | Mentions légales