

[Targeted therapies, prognostic and predictive factors in  
endocrine oncology].

Sécolène Hescot, Eric Baudin, Françoise Borson-Chazot, Marc Lombes

► To cite this version:

Sécolène Hescot, Eric Baudin, Françoise Borson-Chazot, Marc Lombes. [Targeted therapies, prognostic and predictive factors in endocrine oncology]. Annales d'Endocrinologie, Elsevier Masson, 2013, 74 Suppl 1, pp.S13-22. 10.1016/S0003-4266(13)70017-9 . inserm-00931413

**HAL Id: inserm-00931413**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00931413>**

Submitted on 16 May 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Thérapies ciblées en oncologie endocrinienne : facteurs pronostiques et prédictifs de réponse.**

## **Targeted therapies, prognostic and predictive factors in Endocrine Oncology.**

Ségolène Hescot<sup>a,b</sup>, Eric Baudin<sup>a,b</sup>, Françoise Borson-Chazot<sup>c</sup>, Marc Lombès<sup>a,d</sup>

a, Inserm U693, Fac Med Paris Sud, Univ. Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France ;

b, Médecine Nucléaire et Oncologie Endocrinienne, Institut Gustave Roussy, Univ. Paris-Sud, Villejuif, France ;

c, Groupement hospitalier Lyon-Est, Fédération d'endocrinologie et centre de médecine nucléaire, Bron, France ;

d, Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, F-94275, France.

Corresponding author: Ségolène Hescot, +33149596707, [segolene.hescot@u-psud.fr](mailto:segolene.hescot@u-psud.fr)

## **Résumé**

La meilleure compréhension moléculaire de la tumorigenèse a permis le développement des thérapies ciblées. En oncologie endocrinienne, plusieurs molécules ont montré un bénéfice en terme de survie sans progression en phase III : le vandetanib et le cabozantinib pour le cancer médullaire de la thyroïde, le sorafenib pour le cancer différencié de la thyroïde, et enfin l'everolimus et le sunitinib pour les tumeurs neuro-endocrines du pancréas. Les réseaux « tumeurs rares » ont permis la mise en place d'études randomisées pour les phéochromocytomes malins ou les corticosurrénales. Cependant, aucun facteur prédictif de réponse n'a été encore individualisé, à ce jour. Nous discutons dans cette revue les dernières avancées en matière de thérapies ciblées des tumeurs endocrines concernant l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs de réponse.

**Mots-clés:** thérapie ciblée, facteur pronostique, facteur prédictif, cancer thyroïdien, tumeur neuroendocrine du pancréas, phéochromocytome malin, corticosurrénales

## **Abstract**

A better understanding of molecular mechanisms responsible for tumorigenesis has allowed the development of targeted drugs designed to improve the outcome of cancer. In endocrine tumors, several molecules have demonstrated efficacy in terms of progression free survival during phase III trials such as vandetanib and cabozantinib in medullary thyroid carcinoma, sorafenib in differentiated thyroid carcinoma and everolimus or sunitinib for pancreatic neuroendocrine tumors. Rare cancer network has allowed ongoing phase III trials in malignant pheochromocytoma and adrenocortical carcinoma. However, to date no specific predictive biomarker has yet been identified for a personalized cancer medicine. We review

recent advances in endocrine oncology concerning molecular targets identification, targeted therapies and predictive or prognostic markers.

**Key words:** targeted therapy, prognostic marker, predictive marker, thyroid carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumor, malignant pheochromocytoma, adrenocortical carcinoma

Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la tumorigenèse a permis le développement de la médecine personnalisée en oncologie. Les techniques de séquençage nouvelle génération et de génomique fonctionnelle ont facilité la découverte et la caractérisation d'anomalies génétiques somatiques des tumeurs dans des voies de signalisation spécifiques. Le concept d'addiction oncogénique est à la base de l'élaboration de thérapies ciblées. L'identification de marqueurs moléculaires prédictifs de réponse apporte la preuve du concept et permet la sélection et donc une meilleure prise en charge des patients. Les études de phase III permettent de distinguer les facteurs pronostiques des facteurs prédictifs grâce à la randomisation des patients sélectionnés. Nous discutons dans cette revue les récents espoirs et déceptions de cette médecine personnalisée dans le domaine de l'oncologie endocrinienne en rapportant les nouveautés présentées au congrès de l'ENETS (Barcelona, Mars 2013), de l'Endocrine Society (San Francisco, Juin 2013) et FISAC (Fourth International Symposium on Adrenal Cancer, Paris, Février 2013) concernant, par ordre d'avancée dans le domaine, les cancers thyroïdiens, les tumeurs neuro-endocrines du pancréas et les tumeurs surrenaliennes.

## **1. Cible moléculaire et thérapie ciblée**

### *1.1. Définition et caractérisation de la cible moléculaire*

L'étude de la signature moléculaire des tumeurs et leur comparaison au profil moléculaire des tissus sains ont permis de mieux comprendre les voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse. Ces études complètent les approches « gène candidat » largement inspirées des syndromes de prédisposition des tumeurs endocrines. Le séquençage haut débit permet d'identifier des mutations impliquées dans le développement de certains cancers. En plus de la génomique, d'autres techniques « omiques » permettent d'avancer dans la compréhension

des mécanismes moléculaires en jeu, tels que l'analyse de l'expression des gènes par des puces ou encore la protéomique, les miRNA, le méthylome sont également étudiés. Les principales anomalies moléculaires décrites (mutations, délétion, surexpression génique ou réarrangements chromosomiques) concernent des voies de transduction de signal impliquant des récepteurs à activité kinase comme les récepteurs à tyrosine kinase (RTK) dont les ligands sont principalement des facteurs de croissance tels que l'épidermal growth factor (EGF) ou le vascular endothelial growth factor (VEGF). Il existe plusieurs familles de RTK dont les EGFR (EGF Receptor), incluant HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2), les VEGFR (VEGF receptor), les RET ou les HGFR (hepatocyte growth factor receptor), dont MET est l'un des représentants. Les deux principales voies cellulaires activées par ces récepteurs impliquant des kinases (enzymes capables de phosphoryler une protéine à partir de l'ATP) sont la voie de la phosphoinositol 3-phosphate kinase (PI3K) et la voie des MAP kinases (Figure 1). La cascade d'activation de ces voies de signalisation conduit à la stimulation de la transcription de gènes cibles impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la prolifération ou encore l'angiogenèse.

### *1.2. Les thérapies ciblées*

Les thérapies ciblées combattent l'addiction oncogénique en inhibant le fonctionnement de ces enzymes dont l'activation constitutive est à l'origine de la survie des cellules tumorales. Elles comportent principalement deux classes de molécules : les anticorps monoclonaux, dirigés contre des protéines cibles des kinases, dont la nomenclature se termine en -ab, et les inhibiteurs de kinases (ITK) dont la nomenclature se termine en -ib. Les anticorps monoclonaux s'administrent par voie intra-veineuse tandis que les inhibiteurs de kinase se délivrent en continue par voie per os. De plus, les anticorps monoclonaux ne ciblent qu'un seul récepteur tandis que les ITK ont plusieurs cibles. Actuellement, 17 inhibiteurs de tyrosine

kinase et 4 anticorps monoclonaux sont approuvés pour la prise en charge du cancer. Mais presque 400 autres molécules sont en cours de développement clinique. Les principales cibles sont VEGF/VEGFR, PI3K, HER2, mTOR, EGFR, MET, PDGF/PDGFR et KIT (1). Ces cibles peuvent être localisées dans les cellules tumorales mais aussi dans les cellules endothéliales de la néovascularisation tumorale. Les principales voies cellulaires et les thérapies correspondantes utilisées en oncologie endocrinienne sont représentées sur la Figure 1. Ces thérapies, en inhibant les voies de signalisation suractivées, inhibent la prolifération tumorale mais ne détruisent pas la tumeur. Ainsi, on observe peu de réponses complètes principalement des réponses partielles ou des stabilisations. Des mécanismes de résistance moléculaires sont en cours d'élucidation. Les effets secondaires de ces molécules n'étant pas négligeables, l'identification de facteurs prédictifs de réponse tumorale mais aussi de toxicité est un objectif majeur de recherche.

### *1.3. Facteurs pronostiques, prédictifs et de substitution «surrogate»*

L'identification de marqueurs moléculaires comme facteurs prédictifs de réponse ou de résistance aux thérapies ciblées apporte la preuve du ciblage thérapeutique. Ainsi, l'absence ou la présence de ce facteur moléculaire prédictif doit être corrélée à la réponse au traitement. Dans ce contexte, la mise en évidence et la quantification de la cible moléculaire sur le tissu tumoral devient une étape clef du processus thérapeutique. Il peut s'agir d'une mutation identifiée sur l'ADN tumoral ou de la surexpression génique et donc protéique sur tissu tumoral par immunohistochimie par exemple. Pour certains cancers, des facteurs prédictifs ont été identifiés et analysés en routine (Tableau 1). Cependant, moins de 10% des traitements du cancer sont concernés à ce jour. Parmi eux, l'identification par immunohistochimie du récepteur Her2 dans le tissu tumoral mammaire autorise la prescription de trastuzumab (2) alors que l'absence de mutation KRAS oriente la thérapeutique des cancers coliques

métastatiques vers les anti-EGFR tels que le panitumumab (vectibix®) (3) et le cetuximab (erbitux®) (4). Cependant seule une méthodologie stricte d'essai thérapeutique permet la validation définitive de tels marqueurs. Certaines tumeurs ne disposent par d'évènement moléculaire prédictif de réponse. Ceci souligne l'importance de la prise en charge de ces patients en réseau au sein de centres spécialisés afin d'organiser le recueil tumoral systématique après consentement. En plus des facteurs prédictifs de réponse au traitement, l'identification de facteurs pronostiques de survie oriente la décision thérapeutique. Cependant prendre la survie comme critère de jugement nécessite de réaliser des études longues et difficiles, notamment pour certains sous-groupes de tumeurs endocrines du fait de leur rareté et de leur survie prolongée. On peut utiliser alors des « surrogate » ou marqueurs de substitution. A l'opposé des marqueurs prédictifs ou pronostiques, ces marqueurs sont mesurés après mise en place du traitement. Lorsque la corrélation avec la survie est démontrée, ces marqueurs facilitent la sélection des traitements efficaces, en constituant le critère de jugement principal de l'étude (Figure 2).

## **2. Cancer thyroïdien, le bon élève**

### *2.1. Cancer médullaire de la thyroïde*

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) se développe au dépend des cellules C ou cellules parafolliculaires qui secrètent la calcitonine et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), Soixante quinze pourcents des CMT sont d'origine sporadique (5). Tous les CMT héréditaires sont dues à une mutation activatrice du proto-oncogène RET. Plus de 75% des mutations impliquées dans les NEM 2 (2A) sont situées sur les exons 10 et 11 du gène *ret* tandis que la grande majorité des patients avec une NEM 3 (2B) ont une mutation M918T située sur l'exon 16, associée à des CMT plus agressifs (6,7). Environ 50% des CMT sporadiques ont une



mutation somatique RET (dont 80% de mutation M918T) tandis qu'en l'absence d'anomalie de RET, des mutations de HRAS et KRAS ont été récemment mises en évidence (8–10). Chez les patients avec CMT sporadique, la présence d'une mutation somatique M918T de RET pourrait être associée à un moins bon pronostic (11). A un stade avancé et/ou métastatique, la radiothérapie ou les chimiothérapies cytotoxiques ont un effet limité chez la plupart des patients. Ainsi, dans 10 à 20% des cas, des taux de réponse de courte durée sont rapportés avec la doxorubicine (12). Comme l'illustrent les études de phases II rapportées à ce jour, les thérapies ciblées permettent d'obtenir des réponses tumorales parfois prolongées (13). Deux inhibiteurs de tyrosine kinase ont fait l'objet d'un développement de phase III montrant une bénéfice en terme de survie sans progression (PFS) et sont maintenant approuvés dans l'indication du traitement des CMT agressifs (Tableau 2). La première étude (ZETA) a montré la supériorité du vandetanib (Caprelsa®) sur le placebo en terme de PFS chez des patients avec CMT avancés progressifs ou non. Aucun effet sur la survie globale n'a été retrouvé et du fait du design de l'étude autorisant un cross-over après progression sous placebo, cet éventuel effet sera difficile à mettre en évidence lors du suivi (14). Depuis, le vandetanib a obtenu l'AMM en France, à la posologie de 300 mg par jour pour le traitement du CMT agressif et symptomatique au stade avancé non opérable ou métastatique. La principale toxicité est cardiaque avec un allongement du QT sans qu'aucune torsade de pointe n'ait été rapportée dans l'étude ZETA. La seconde étude, EXAM, a été présentée à l'ASCO en 2012 (American Society of Clinical Oncology), démontrant la supériorité du cabozantinib sur le placebo, en terme de PFS. Les durées moyennes de PFS étaient plus faibles que dans l'étude ZETA mais les tumeurs toutes progressives lors de la sélection. Aucun effet sur la survie globale n'a cependant été retrouvé à ce jour malgré l'absence de cross over. Cette molécule n'a pas encore l'AMM en France mais bénéficie d'une ATU. Parmi les 297 tumeurs sporadiques pour lesquelles du tissu a pu être collecté au sein de l'étude ZETA, 135 ont été

classés de statut indéterminé. Ainsi le statut RET muté ne ressortait pas de manière significative comme facteur prédictif de réponse au vandetanib. Cependant, les patients exprimant la mutation M918T avaient un taux de réponse objective de 54,5% versus 32% en l'absence de mutation retrouvée. De plus les patients avec un temps de doublement de l'ACE inférieur à 24 mois avaient tendance à mieux répondre au vandetanib. Les résultats moléculaires de l'étude EXAM ont été présentés lors de l'ASCO en 2013 : le statut génétique intra-tumoral a pu être déterminé chez 215 des 330 patients inclus et une recherche de mutation RAS post hoc a été réalisée chez les patients RET sauvages ou indéterminés. La présence de mutation RET et de mutation M918T sont des facteurs prédictifs de réponse. Les 16 patients avec mutation RAS ont répondu de façon similaire aux patients avec mutation RET. Ceci pourrait s'expliquer par un effet anti-angiogénique non spécifique puisque les deux molécules ciblent VEGFR. L'étude du suivi de patients sous thérapies ciblées au long cours (6 mois et plus) a montré que l'ACE et la calcitonine n'étaient pas de bons candidats de substitution du fait de fortes fluctuations (15). Ces marqueurs n'étaient déjà pas de bons candidats pour le suivi des patients sous chimiothérapie cytotoxique (16). De façon intéressante, des fluctuations pouvaient également être observées au niveau de la taille des lésions tumorales suggérant que les critères RECIST ne sont probablement pas adaptés à l'évaluation de la réponse tumorale aux ITK. Ainsi, de nouveaux critères de réponse tumorale basée sur l'imagerie conventionnelle associée au PET scanner ont-ils été proposés (17).

## *2.2. Cancer différencié de la thyroïde*

Les cancers différenciés de la thyroïde (CDT) sont classés en cancers papillaires (CPT) qui représentent la majorité des cas (> 80%) puis en cancers folliculaires (CFT, 15%) et peu différenciés (5%). Les signatures moléculaires de ces cancers sont plus hétérogènes que celles des cancers médullaires de la thyroïde. Ces anomalies sont retrouvées dans 70% des cas

environ et la majorité implique les voies de signalisation des MAP kinases et de la PI3 kinase. Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont pour les CPT : la mutation BRAF V600E dans 45% des cas, un réarrangement RET/PTC dans 10 à 20% des cas et une mutation RAS dans 10 à 20% des cas, tandis que pour les CFT, on retrouve le plus souvent une mutation RAS (40% des cas) et un réarrangement Pax8-PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) (30% des cas) (18). En cas de récurrence ou métastases non opérables, le traitement de première intention du CDT est l'iode<sup>131</sup>. Cependant, 30% des CDT avancés ou métastatiques sont iodo-résistants et leur pronostic devient péjoratif avec une survie à 10 ans à moins de 20% (19). La doxorubicine, chimiothérapie historiquement indiquée, n'a que peu d'efficacité et une toxicité importante (20). Les thérapies ciblées ont rapidement montré une efficacité supérieure dans les phases II publiées (21). Les résultats de la première étude de phase III positive dans cette indication ont été publiés à l'ASCO en 2013. Il s'agit de l'étude DECISION qui comparait le sorafenib (Nexavar®), déjà indiqué dans les cancers rénaux et les carcinomes hépato-cellulaires, au placebo et qui a pour cibles RET, RAF et VEGFR. Quatre-cent dix-sept patients avec CDT avancé et progressif ont été inclus pour recevoir le sorafenib en 1<sup>ère</sup> ligne. La PFS moyenne était de 10,8 mois pour le bras sorafenib contre 5,8 mois pour le bras placebo. Il n'y avait pas d'effet sur la survie globale et le cross-over était autorisé. Les PFS en fonction du type histologique ou en fonction du statut génétique, notamment le rôle de la mutation BRAF, n'ont pas encore été communiqués. Les facteurs prédictifs de réponse au sorafenib ne sont pas encore connus. Une seconde étude de phase III avec le lenvatanib dont les inclusions se sont terminées en Aout 2012 est en cours d'analyse. Ces deux traitements inhibent la protéine BRAF. La mutation du gène codant pour BRAF est associée à un phénotype plus agressif et une méta-analyse récente confirme son rôle pronostique péjoratif sur le risque de récurrence et de métastases (22). De plus, il a été montré sur l'analyse de 1849 patients que BRAF était associé à une moins bonne survie (23). Dans le

groupe de patients métastatiques, BRAF était un facteur pronostique de moins bonne survie en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée. Ceci peut être expliqué par l'association retrouvée entre cette mutation et une perte d'expression du symporteur sodium/iodure (NIS) responsable d'une moins bonne sensibilité à l'iode<sup>131</sup> (24). Cette mutation est également présente dans les mélanomes. Dans cette indication, une étude de phase III utilisant un inhibiteur spécifique de B-Raf : le vemurafenib a montré son efficacité (25). Une étude de phase I dans le CDT avancé muté pour BRAF V600E a montré chez 3 patients une réponse partielle et 2 stabilités avec une durée de réponse de 11 à 13 mois (26). L'étude de phase II est actuellement en cours. Cependant, un mécanisme de résistance responsable d'une suractivation secondaire de la voie PI3K via l'induction de la transcription du RTK HER3 a été mis en évidence, pouvant justifier de combiner les thérapies ciblées (27). Des études chez l'animal ont montré qu'un traitement par un inhibiteur de MEK1 et MEK 2 (par conséquent un inhibiteur puissant de la voie des MAP kinases en aval de BRAF) pouvait rétablir l'avidité de la tumeur pour l'iode<sup>131</sup> en augmentant l'expression du NIS (28). La première étude chez l'homme montre des résultats prometteurs : sur 20 patients, 12 ont retrouvé une fixation à l'iode, 8 suffisamment pour être traités et parmi eux, 5 ont eu une réponse partielle et 3 une stabilité après traitement combiné par selumetinib et iode<sup>131</sup>. Les patients avec mutation RAS semblent plus sensibles, mais ces résultats sont à confirmer sur une cohorte plus importante (29). Ces résultats ouvrent des perspectives vers une nouvelle approche qui serait de resensibiliser les patients à un traitement cytotoxique et d'éviter ainsi une utilisation prolongée des ITK.

### **3. Tumeurs neuro-endocrines du pancréas, des thérapies efficaces malgré une caractérisation difficile**

Les tumeurs neuroendocrines du pancréas (p-NET) sont souvent sporadiques mais certaines peuvent survenir dans le cadre de pathologies héréditaires : la NEM1, la maladie de von Hippel Lindau (VHL), la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou encore la sclérose tubéreuse de Bourneville (30). Sur le plan moléculaire, les mécanismes impliqués dans la tumorigenèse et la progression tumorale sont encore mal compris. Plusieurs mutations somatiques ont été rapportées : les deux plus fréquentes concernent les gènes NEM1 (44%) et du complexe DAXX/ATXR (death domain associated protein/ alpha thalassemia mental retardation syndrome X-linked), complexe de remodelage de la chromatine. Ces mutations sont associées à une meilleure survie dans une étude (31). De plus, jusqu'à 80% des tumeurs auraient une expression protéique modifiée de NEM1 suggérant également un rôle important des modifications épigénétiques dans la tumorigenèse des p-NET. La voie mTOR est également probablement impliquée dans la tumorigenèse des p-NET. En effet, 15% des tumeurs présentent des mutations de gènes impliqués dans cette voie de signalisation tels que PTEN (phosphatase and tensin homolog), TSC2 (tuberous sclerosis 2) ou encore PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha) (31). Une étude de microarray a également montré une sous expression de TSC2 et PTEN, deux inhibiteurs de la voie mTOR, anomalies qui seraient corrélées à un moins bon pronostic (32). Enfin, la surexpression de gènes impliqués dans la régulation négative de p53 concernerait jusqu'à 70% des p-TEN (33). Historiquement, la classification OMS anatomopathologique, prenant en compte la différenciation couplée aux index de prolifération, et le TNM constituent les principaux facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines (TNE) (34–37). Au stade métastatique, les p-NET seraient de moins bon pronostic que les autres tumeurs neuroendocrines digestives (36–38). D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été proposés lors des récents congrès : la présence de cellules tumorales circulantes (39), la perte d'expression de PTEN en immunohistochimie ou encore un taux sérique élevé de PIGF

(placental growth factor). A coté de l'activation de la voie mTOR, l'angiogenèse joue un rôle important dans le développement des p-TEN (40). Deux thérapies ciblées ont obtenu récemment l'AMM dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résecables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression : un inhibiteur de mTOR, l'everolimus (Afinitor®) d'une part, et un ITK à action anti-angiogénique, le sunitinib (Sutent®) d'autre part. Les deux études de phase III positives ont été publiées en 2011, où l'on observait pour chaque molécule un bénéfice sur la PFS (11 mois versus 4,6 mois pour l'everolimus et 11,4 mois versus 5,5 mois pour le sunitinib) (41,42). Aucun facteur prédictif de réponse n'a pu être identifiée dans ces deux études, du fait de la difficulté de caractérisation et de l'hétérogénéité de ces tumeurs. En revanche, plusieurs travaux présentés à l'ENETS et à l'ASCO cette année ont confirmé que le dosage de chromogranine A pourrait être utilisé comme marqueur de substitution.

#### **4. La surrenale, des cibles sans thérapie aux thérapies sans cible**

##### *4.1. Phéochromocytomes et paragangliomes malins (PPM): des cibles sans thérapie*

Jusqu'à 30-40% des phéochromocytomes et paragangliomes sont héréditaires (43). A ce jour, 10 gènes principaux sont identifiés: VHL, RET, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2/SDH5, TMEM127 et plus récemment MAX (44). La mutation de la sous-unité B de la succinate déshydrogénase, est la plus fréquente dans les formes malignes et aurait un rôle pronostique potentiel. (43). Deux voies moléculaires distinctes semblent être impliquées dans la tumorigenèse des PPM. D'une part, les mutations de VHL et des sous-unités de la succinate déshydrogénase induisent une dérégulation de la voie de signalisation impliquant le facteur de transcription HIF (hypoxia inducible factor). Ces mutations induiraient un état de pseudo-hypoxie où une suractivation de HIF serait responsable de l'activation de gènes impliqués dans l'angiogenèse et la croissance cellulaire. D'autre part, les mutations de RET et NF1 sont

responsables d'une activation de la voie des MAP kinases. Une étude génomique a montré que 14% des tumeurs sporadiques présentaient également une mutation pour VHL ou RET et que chaque tumeur pouvait être classée selon son profil génétique (45). K Pacak a également rapporté un nouveau syndrome associant des paragangliomes multiples et une polyglobulie secondaire liés à une mutation gain de fonction du gène HIF1 $\alpha$ , codant pour une sous-unité de HIF1 (46). L'histoire naturelle des PPM est très variable, l'évolution pouvant être très lente : l'étude des patients suivis dans les centres de référence français a montré qu'à 1 an sans traitement systémique, la moitié des patients avaient une maladie stable (Hescot et al, in press). En cas de maladie progressive, plusieurs cas rapportés et une étude rétrospective de 17 patients ont montré une efficacité du sunitinib (Sutent®)(47–50) plus fréquente en cas de mutation SDHx ou VHL. Cet inhibiteur des RTK agirait sur les tumeurs dont la voie de HIF est suractivée. La première étude internationale randomisée concernant les PPM baptisée FIRSTMAPP a débuté et pourrait confirmer l'hypothèse que la présence de mutations SDHx puisse être un facteur prédictif de réponse. En l'absence de thérapie ciblée validée, la chimiothérapie garde une place importante. Historiquement, l'association cyclophosphamide-vincristine-dacarbazine a été la plus utilisée. Une étude récente de 15 cas de PPM progressifs traités à l'Institut Gustave Roussy a montré 5 réponses partielles et 6 tumeurs stabilisées sous traitement par le temozolomide, un agent alkylant apparenté à la dacarbazine (Hadoux et al, submitted). Dans cette étude, les patients mutés SDHB étaient meilleurs répondeurs. Il a été démontré dans le glioblastome que la répression épigénétique du gène codant pour MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase), une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN, par méthylation de son promoteur était un facteur prédictif de réponse au temozolomide, et plus particulièrement en cas de mutation du gène IDH codant pour l'isocitrate déshydrogénase, une enzyme du cycle de Krebs (51,52). De façon intéressante, aucune expression de MGMT n'a été retrouvée en immunohistochimie au sein des tumeurs

mutées SDHB répondant au temozolomide. Au vu des résultats concernant les glioblastomes, l'hypothèse proposée pourrait être l'effet direct de la mutation SDHB, une autre enzyme du cycle de Krebs, sur la méthylation du promoteur du gène MGMT.

#### *4.2. Corticosurrénales : des thérapies sans cible*

La majorité des corticosurrénales (CS) de l'adulte sont d'origine sporadique. Cependant l'étude récente d'une cohorte du Michigan de 114 patients a montré que la mutation germinale de TP53 classiquement retrouvée chez l'enfant dans le cadre du syndrome de Li Fraumeni était présente chez 5,8% des patients tandis que 3,2% des patients avaient un syndrome de Lynch, cette prévalence étant la même que pour les cancers coliques ou de l'endomètre (53,54). Sur le plan somatique, le gène TP53 est muté dans un tiers des cas tandis que l'on observe une perte d'hétérozygotie de son allèle dans plus de 85% des cas. De plus une mutation activatrice de la  $\beta$ -caténine est présente dans un tiers des cas (55). Le screening de tissus tumoraux de patients atteints de CS avancé a également permis d'identifier de nouvelles mutations telles qu'ATM, codant pour une protéine qui, comme TP53, est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire (De Martino et al, submitted). Du fait de la rareté du CS, la collaboration en réseau au niveau européen a permis sur de larges cohortes d'identifier des facteurs pronostiques. Ainsi, sur une cohorte de patients à un stade localisé de la maladie, l'index de prolifération Ki67 apparaît comme le meilleur facteur pronostique de récurrence mais également de survie globale. En cas de CS avancé, 3 groupes distincts semblent se différencier dont un groupe de bon pronostic avec maladie résectable, score de Weiss < 6 et Ki67 < 20% dont la survie à 5 ans est de 85%, et un groupe de mauvais pronostic avec maladie non résectable, score de Weiss > 6 et Ki67 > 20% dont la survie à 5 ans est de 7%. Pour les CS à un stade avancé, les recommandations récentes de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) place le mitotane en monothérapie comme traitement de première



intention en cas de volume tumoral faible et de progression lente, associé aux approches loco-régionales (56). L'association du mitotane aux autres chimiothérapies à base de platine semble plus efficace que le mitotane seul et est indiquée pour les patients avec une masse tumorale importante et/ou en cas d'évolution rapide (57). La mitotanémie représente un marqueur de substitution et doit être comprise entre 14 et 20 mg/l (58). Une mitotanémie > 14 mg/l au cours d'un traitement adjuvant a également un effet sur la survie (59). De plus, un polymorphisme (rs3745274GT/TT) dans le gène CYP2B6 qui code pour une enzyme du métabolisme de xénobiotiques, a été identifié comme potentiel facteur prédictif de réponse au mitotane. En effet, dans une cohorte de 27 patients, les auteurs ont montré que les patients GT/TT avaient rapidement des mitotanémies plus élevées (> 14 mg/l à 3 mois) (60). Cependant nous ne savons pas si ce polymorphisme est associé à une meilleure survie sans récurrence ou une meilleure réponse chez les patients métastatiques. Le mitotane reste donc à ce jour le traitement médical le plus efficace des CS avancés, mais son mécanisme d'action reste mal connu et des efforts sont faits pour identifier sa cible d'action qui pourrait être mitochondriale (61,62). Le mitotane est aussi un inducteur du cytochrome CYP3A4 hépatique, une enzyme responsable du métabolisme de nombreux médicaments. Cela a été démontré in vitro mais également in vivo par l'étude des métabolites des stéroïdes urinaires (63,64). Parmi les nouvelles thérapies ciblées, le sunitinib a démontré une efficacité théorique in vitro sur les corticosurrénales. Néanmoins, l'induction du cytochrome CYP3A4 est également responsable d'un métabolisme accéléré du sunitinib, ce qui pourrait expliquer les mauvais résultats de la phase II comparant sunitinib et placebo dans le traitement des corticosurrénales réfractaires. En effet, une corrélation négative entre le mitotane et les taux plasmatiques de sunitinib a été retrouvée (65). Cet effet inducteur de l'activité du CYP3A4 persiste à distance de l'arrêt du mitotane, probablement du fait de la longue demi-vie de la molécule (66). Dans ces conditions, il paraît légitime de proposer que les patients

inclus dans de nouveaux essais cliniques étudiant des thérapies ciblées métabolisées par ce cytochrome, ne reçoivent pas de mitotane. Plus de 90% des corticosurrénales surexpriment IGF2 (insulin growth factor 2). Ceci entraîne une suractivation de la voie IGF1-R/mTOR (67). Ainsi, le seul essai thérapeutique de phase III en cours cible le récepteur de l'IGF1 et de l'insuline et les résultats sont en attente (Etude GALACCTIC avec la molécule OSI906).

Au total, l'amélioration de l'approche thérapeutique personnalisée des patients atteints de cancer endocrinien représente un enjeu pour ces prochaines années. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires afin d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles mais également l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement sont indispensables. Le CMT et le PPM semblent les plus proches d'une approche personnalisée qui pourrait passer, respectivement, par la détermination du statut RET ou SDHB. Au sein des TNE digestives bien différenciées, aucun facteur prédictif n'est à ce jour disponible. Enfin, le cancer thyroïdien et le corticosurrénales attendent la personnalisation de leur traitement. Les études de phase III doivent être poursuivies au sein des réseaux nationaux et internationaux.

## Références :

1. Gonzalez de Castro D, Clarke PA, Al-Lazikani B, Workman P. Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin. Pharmacol. Ther.* mars 2013;93(3):252-259.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* 15 mars 2001;344(11):783-792.
3. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 nov 2010;28(31):4706-4713.
4. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20 mai 2011;29(15):2011-2019.
5. Wells SA Jr, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 6 juin 2013;
6. Jasim S, Ying AK, Waguespack SG, Rich TA, Grubbs EG, Jimenez C, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2B with a RET proto-oncogene A883F mutation displays a more indolent form of medullary thyroid carcinoma compared with a RET M918T mutation. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* févr 2011;21(2):189-192.
7. Rohrer V, Vidal-Trecan G, Bourdelot A, Niccoli P, Murat A, Wemeau JL, et al. Prognostic factors of disease-free survival after thyroidectomy in 170 young patients with a RET germline mutation: a multicenter study of the Groupe Français d'Etude des Tumeurs Endocrines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mars 2011;96(3):E509-518.
8. Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Leary R, Bettegowda C, Roberts NJ, et al. Exomic sequencing of medullary thyroid cancer reveals dominant and mutually exclusive oncogenic mutations in RET and RAS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* févr 2013;98(2):E364-369.
9. Boichard A, Croux L, Al Ghuzlan A, Broutin S, Dupuy C, Leboulleux S, et al. Somatic RAS mutations occur in a large proportion of sporadic RET-negative medullary thyroid carcinomas and extend to a previously unidentified exon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* oct 2012;97(10):E2031-2035.
10. Moura MM, Cavaco BM, Pinto AE, Leite V. High prevalence of RAS mutations in RET-negative sporadic medullary thyroid carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mai 2011;96(5):E863-868.
11. Elisei R, Cosci B, Romei C, Bottici V, Renzini G, Molinaro E, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* mars 2008;93(3):682-687.
12. Scherübl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1990;116(1):21-23.
13. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* oct 2011;7(10):617-624.
14. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 10 janv 2012;30(2):134-141.
15. Kurzrock R, Atkins J, Wheeler J, Fu S, Naing A, Busaidy N, et al. Tumor marker and measurement fluctuations may not reflect treatment efficacy in patients with medullary thyroid carcinoma on long-term RET inhibitor therapy. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Esmo.* 14 mai 2013;
16. Hajje G, Borget I, Leboulleux S, Chougnet C, Al Ghuzlan A, Mirghani H, et al. Early changes in carcinoembryonic antigen but not in calcitonin levels are correlated with the progression-free

- survival in medullary thyroid carcinoma patients treated with cytotoxic chemotherapy. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* févr 2013;168(2):113-118.
17. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1 mai 2007;25(13):1753-1759.
  18. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* oct 2011;7(10):569-580.
  19. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* août 2006;91(8):2892-2899.
  20. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. Gt. Br.* août 2010;22(6):464-468.
  21. Schlumberger M, French TUTHYREF Network. Targeted therapy in refractory thyroid cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. sept 2011;47 Suppl 3:S328-329.
  22. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, Carson KA, Xing M. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* sept 2012;91(5):274-286.
  23. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, Viola D, Elisei R, Bendlova B, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 10 avr 2013;309(14):1493-1501.
  24. Riesco-Eizaguirre G, Rodríguez I, De la Vieja A, Costamagna E, Carrasco N, Nistal M, et al. The BRAFV600E oncogene induces transforming growth factor beta secretion leading to sodium iodide symporter repression and increased malignancy in thyroid cancer. *Cancer Res.* 1 nov 2009;69(21):8317-8325.
  25. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 30 juin 2011;364(26):2507-2516.
  26. Kim K, Cabanillas M, Lazar AJ, Williams MD, Sanders DL, Ilagan JL, et al. Clinical Responses to Vemurafenib in Patients with Metastatic Papillary Thyroid Cancer Harboring V600EBRAF Mutation. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* 14 mars 2013;
  27. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, Dominguez JM, Knauf JA, Viale A, Sherman EJ, et al. Relief of feedback inhibition of HER3 transcription by RAF and MEK inhibitors attenuates their antitumor effects in BRAF-mutant thyroid carcinomas. *Cancer Discov.* mai 2013;3(5):520-533.
  28. Chakravarty D, Santos E, Ryder M, Knauf JA, Liao X-H, West BL, et al. Small-molecule MAPK inhibitors restore radioiodine incorporation in mouse thyroid cancers with conditional BRAF activation. *J. Clin. Invest.* déc 2011;121(12):4700-4711.
  29. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.* 14 févr 2013;368(7):623-632.
  30. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* 1 oct 2008;113(7 Suppl):1807-1843.
  31. Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science.* 4 mars 2011;331(6021):1199-1203.
  32. Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, Beghelli S, Falconi M, della Peruta M, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT-mTOR pathway. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 10 janv 2010;28(2):245-255.

33. Hu W, Feng Z, Modica I, Klimstra DS, Song L, Allen PJ, et al. Gene Amplifications in Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumors Inactivate the p53 Pathway. *Genes Cancer*. 15 mai 2010;1(4):360-368.
34. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* oct 2006;449(4):395-401.
35. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J. Natl. Cancer Inst.* 16 mai 2012;104(10):764-777.
36. Zerbi A, Capitanio V, Boninsegna L, Delle Fave G, Pasquali C, Rindi G, et al. Treatment of malignant pancreatic neuroendocrine neoplasms: middle-term (2-year) outcomes of a prospective observational multicentre study. *HPB*. 8 mars 2013;
37. Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br. J. Cancer*. 14 mars 2013;108(9):1838-1845.
38. Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvillard P, Leboulleux S, Elias D, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. juin 2009;16(2):585-597.
39. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T, Garcia-Hernandez J, Hartley JA, Caplin ME, et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20 janv 2013;31(3):365-372.
40. Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, Zhu Z, et al. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. *Cancer*. 15 avr 2007;109(8):1478-1486.
41. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 10 févr 2011;364(6):514-523.
42. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 10 févr 2011;364(6):501-513.
43. Jafri M, Maher ER. The genetics of pheochromocytoma: using clinical features to guide genetic testing. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* févr 2012;166(2):151-158.
44. Gimenez-Roqueplo A-P, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm. Metab. Res. Horm.-Stoffwechselforschung Horm. Métabolisme*. mai 2012;44(5):328-333.
45. Burnichon N, Vescovo L, Amar L, Libé R, de Reynies A, Venisse A, et al. Integrative genomic analysis reveals somatic mutations in pheochromocytoma and paraganglioma. *Hum. Mol. Genet.* 15 oct 2011;20(20):3974-3985.
46. Zhuang Z, Yang C, Lorenzo F, Merino M, Fojo T, Kebebew E, et al. Somatic HIF2A gain-of-function mutations in paraganglioma with polycythemia. *N. Engl. J. Med.* 6 sept 2012;367(10):922-930.
47. Joshua AM, Ezzat S, Asa SL, Evans A, Broom R, Freeman M, et al. Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* janv 2009;94(1):5-9.
48. Park K-S, Lee J-L, Ahn H, Koh J-M, Park I, Choi J-S, et al. Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* mai 2009;39(5):327-331.
49. Jimenez C, Cabanillas ME, Santarpia L, Jonasch E, Kyle KL, Lano EA, et al. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* févr 2009;94(2):386-391.

50. Ayala-Ramirez M, Chougnnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* nov 2012;97(11):4040-4050.
51. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
52. SongTao Q, Lei Y, Si G, YanQing D, HuiXia H, XueLin Z, et al. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Sci.* févr 2012;103(2):269-273.
53. Raymond VM, Else T, Everett JN, Long JM, Gruber SB, Hammer GD. Prevalence of germline TP53 mutations in a prospective series of unselected patients with adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* janv 2013;98(1):E119-125.
54. Raymond VM, Everett JN, Furtado LV, Gustafson SL, Jungbluth CR, Gruber SB, et al. Adrenocortical Carcinoma Is a Lynch Syndrome-Associated Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 10 juin 2013;
55. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* avr 2009;23(2):261-271.
56. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. Esmo.* oct 2012;23 Suppl 7:vii131-138.
57. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 7 juin 2012;366(23):2189-2197.
58. Hermsen IG, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S, den Hartigh J, Leboulleux S, et al. Plasma concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as predictors of tumor response to mitotane in adrenocortical carcinoma: results of a retrospective ENS@T multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* juin 2011;96(6):1844-1851.
59. Terzolo M, Baudin E, Ardito A, Kroiss M, Leboulleux S, Daffara F, et al. MITOTANE LEVELS PREDICT THE OUTCOME OF PATIENTS WITH ADRENOCORTICAL CARCINOMA TREATED ADJUVANTLY FOLLOWING RADICAL RESECTION. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 23 mai 2013;
60. D'Avolio A, De Francia S, Basile V, Cusato J, De Martino F, Pirro E, et al. Influence of the CYP2B6 polymorphism on the pharmacokinetics of mitotane. *Pharmacogenet. Genomics.* juin 2013;23(6):293-300.
61. Poli G, Guasti D, Rapizzi E, Fucci R, Canu L, Bandini A, et al. Morpho-functional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer.* 30 mai 2013;
62. Hescot S, Slama A, Lombès A, Paci A, Remy H, Leboulleux S, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells. *Endocr. Relat. Cancer.* 2013;20(3):371-381.
63. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 $\alpha$ -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* janv 2013;98(1):161-171.
64. Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y. Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor. *J. Endocrinol.* mars 2013;216(3):297-305.
65. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, van Erp NP, Lankheet N, Pöllinger A, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* oct 2012;97(10):3495-3503.
66. Van Erp NP, Guchelaar H-J, Ploeger BA, Romijn JA, Hartigh J den, Gelderblom H. Mitotane has a strong and a durable inducing effect on CYP3A4 activity. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* avr 2011;164(4):621-626.

67. Barlaskar FM, Spalding AC, Heaton JH, Kuick R, Kim AC, Thomas DG, et al. Preclinical targeting of the type I insulin-like growth factor receptor in adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* janv 2009;94(1):204-212.

**Tableau 1 :**

Exemples de facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées utilisés en oncologie :

<b>Cancer</b>	<b>Facteur prédictif</b>	<b>Thérapie ciblée</b>
Sein, Estomac	Surexpression HER2	Trastuzumab (Herceptin®)
Bronchique non à petites cellules	Mutation EGFR	Erlotinib (Tarceva®) Gefitinib (Iressa®)
GIST	Mutation c-KIT	Imatinib (Glivec®)
Colon	Absence de mutation KRAS	Panitumumab (Vectibix®) Cetuximab (Erbix®)
Mélanome	Mutation BRAF	Vemurafenib (Zelboraf®)

**Tableau 2 :**

Etudes de phase III avec des thérapies ciblées pour le traitement du cancer médullaire de la thyroïde.

	<b>Vandetanib (ZETA)</b>	<b>Cabozantinib (EXAM)</b>
Référence	Wells, et al, JCO 2012 (22)	Schöffski, et al, ASCO 2012 (submitted)
Inclusion	CMT localement avancés (5%) et métastatiques (95%)	CMT avancés et métastatiques progressifs
Méthodologie	Vandetanib versus placebo Cross over	Cabozantinib versus placebo Pas de cross over
Survie sans progression	30 mois versus 19,3 mois	11,2 mois versus 4 mois
Survie globale	Non significatif	Non significatif (en attente)
Facteurs prédictifs de réponse	Tendance pour : Mutation M918T Temps doublement ACE > 24 mois	Mutation RET Mutation RET M918T Mutation RAS



**Légendes des figures :**

**Figure 1 :**

Voies cellulaires impliquées et thérapies ciblées indiquées en oncologie endocrinienne

**Figure 2 :**

Différents types de biomarqueurs en oncologie

**Figure 3 :**

Courbe de survie sans progression de l'étude DECISION d'après <http://chicago2013.asco.org>