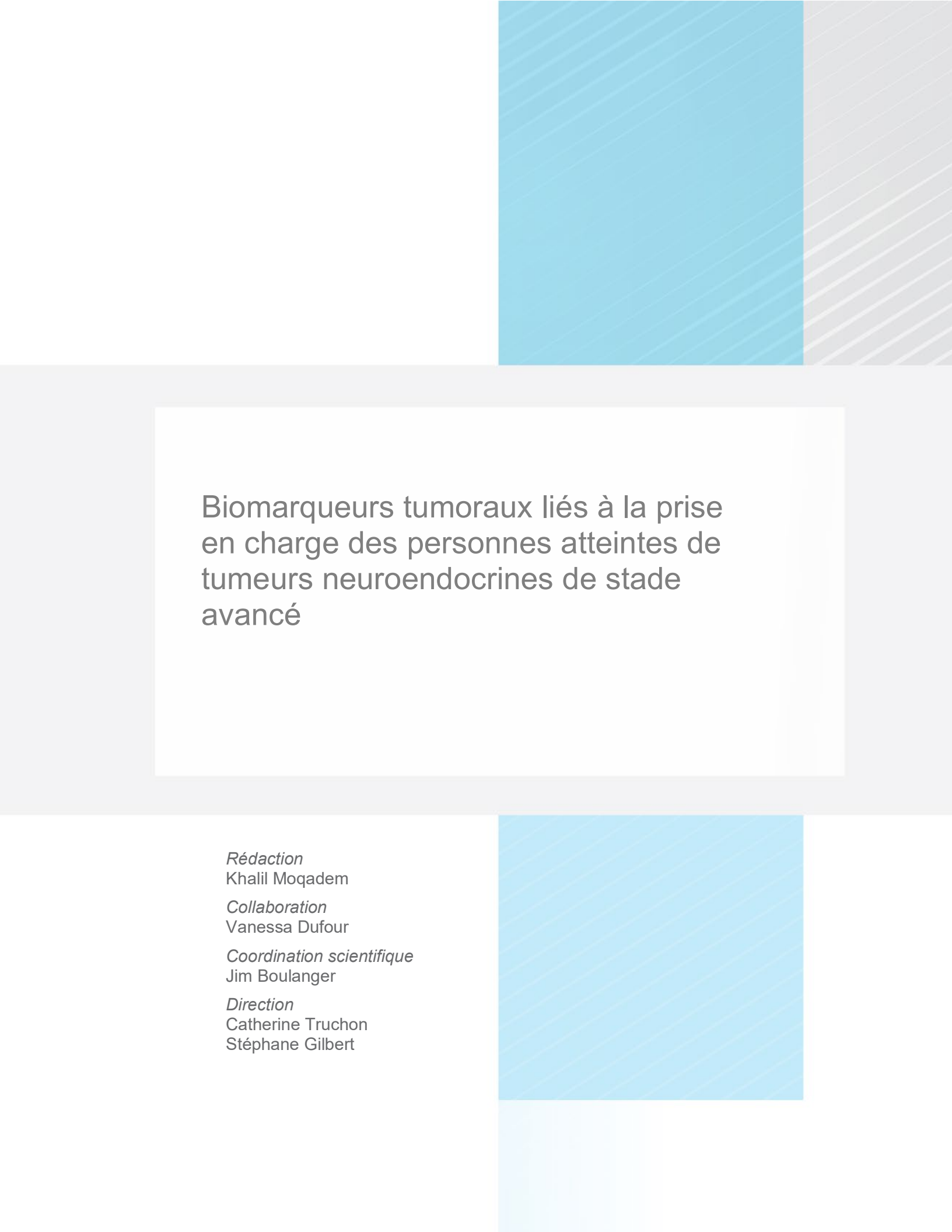


ÉTAT DES CONNAISSANCES

Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines de stade avancé

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé



Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines de stade avancé

Rédaction

Khalil Moqadem

Collaboration

Vanessa Dufour

Coordination scientifique

Jim Boulanger

Direction

Catherine Truchon

Stéphane Gilbert

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Khalil Moqadem, Ph. D.

Collaboratrice interne

Vanessa Dufour, Ph. D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Adjoint à la direction

Stéphane Gilbert, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Soutien administratif

Lolita Haddad

Bureau – Méthodes, données et éthique

Unité – Science de l'information

Repérage de l'information scientifique

Vicky Tessier, M.S.I., M.A. litt. comp.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2026

ISBN 978-2-555-04197-4 (PDF)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2026

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2026). Biomarqueurs tumoraux liés à la prise en charge des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines de stade avancé. Québec, Qc : INESSS. 44 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Présidente

Julie Beaudet, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Vice-présidente

Mélanie Simard, pharmacienne, Centre intégré de cancérologie de Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Membres

Sophie Audet, hématologue-oncologue, Hôpital de Chicoutimi

Marie-Ève Bédard-Dufresne, pharmacienne, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Cindy Boulanger-Gobeil, chirurgienne oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Marianne Boyer, pharmacienne, Santé Québec – Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Johanne Caron, hématologue-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CHAUR) - Santé Québec Mauricie-et-Centre-du-Québec – Universitaire

Audrey Chouinard, infirmière-conseil en pratique avancée, Santé Québec – Centre hospitalier de l'Université de Montréal - Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal

Anne Dagnault, radio-oncologue, Centre régional intégré de cancérologie - Santé Québec Chaudière-Appalaches

Bianca Déry-Neveu, pharmacienne, Hôpital Honoré-Mercier

Tarek Hijal, radio-oncologue, Santé Québec – Centre universitaire de santé McGill

Kevin Jao, hématologue-oncologue, Hôpital du Sacré-Coeur-de-Montréal

Christopher Lemieux, hématologue-oncologue, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Élise Martel, chirurgienne générale, Centre hospitalier de Lanaudière

Sophie Paquet, gestionnaire hémato-oncologie, soins palliatifs et fin de vie, Santé Québec Chaudière-Appalaches

Martin Rouillard, chirurgien général, Centre hospitalier Hôtel-Dieu d'Arthabaska

Lectrices et lecteur externes

Pour ce rapport, les lectrices et lecteur externes sont :

Julie Beaudet, hématologue-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Cindy Boulanger-Gobeil, chirurgienne oncologue, Hôtel-Dieu de Québec, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Anne Dagnault, radio-oncologue, Centre régional intégré de cancérologie - Santé Québec Chaudière-Appalaches

Christopher Lemieux, hématologue-oncologue, Santé Québec – CHU de Québec – Université Laval

Déclaration d'intérêts

L'auteur de cet état des connaissances déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts ou de rôles relativement à l'objet de l'évaluation.

Pour l'ensemble des auteurs et des experts consultés, les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Après évaluation, aucun intérêt ou rôle déclaré n'a nécessité l'application d'une modalité de gestion.

Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs consultés aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ACRONYMES	V
GLOSSAIRE	VII
NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS	IX
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Question décisionnelle.....	3
1.2 Questions d'évaluation	3
1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique	3
1.4 Critères de sélection des études	4
1.5 Classification des biomarqueurs (tiers).....	4
1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif.....	5
1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique.....	6
1.8 Consultation	6
2 RÉSULTATS	7
2.1 Tumeurs neuroendocrines	10
2.1.1 Biomarqueurs tumoraux : usages diagnostique et pronostique	11
2.1.2 BRAF ^{V600E}	12
2.1.3 MSI-H/dMMR	15
2.1.4 NTRK.....	18
2.1.5 RET	22
2.1.6 TMB-H.....	24
2.1.7 VHL	26
CONCLUSION	28
RÉFÉRENCES.....	29
ANNEXE A.....	38
Stratégie de repérage de l'information scientifique	38
ANNEXE B.....	43
Sélection des études	43

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères de sélection de la littérature scientifique	4
Tableau 2	Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, localement avancées ou métastatiques – usage prédictif	8
Tableau 3	Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine localement avancée ou métastatique	10
Tableau 4	Biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, localement avancées ou métastatiques – usage diagnostique et pronostique	11
Tableau 5	Efficacité du dabrafénib associé au tramétinib pour le traitement de carcinomes neuroendocrines non résécables ou métastatiques exprimant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i>	14
Tableau 6	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR	16
Tableau 7	Efficacité de l'entrectinib, du larotrectinib et du repotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène <i>NTRK</i>	19
Tableau 8	Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène <i>RET</i>	23
Tableau 9	Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H	25
Tableau 10	Efficacité du belzutifan pour le traitement des TNE pancréatiques localisées associées à la maladie de VHL	26

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux « Tumeurs neuroendocrines »	43
Figure B-2	Diagramme de flux « Tumeurs solides »	44

RÉSUMÉ

Introduction

Le cancer représente un groupe de pathologies complexes marquées par une profonde hétérogénéité. Au-delà des différents sièges tumoraux et stades de la maladie, chaque tumeur possède un ensemble de caractéristiques qui la distinguent des autres sur les plans pathologique, cellulaire et moléculaire. Les biomarqueurs tumoraux se présentent sous différentes formes (ADN, ARN, protéines) et sont à la base du concept de la médecine personnalisée (ou de précision). En oncologie, la médecine personnalisée permet, selon le profil moléculaire d'une tumeur donnée, de préciser le diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'adapter les décisions thérapeutiques afin d'augmenter la probabilité d'efficacité d'un traitement et (ou) d'en atténuer les effets indésirables.

Les techniques de laboratoire couramment employées pour révéler la présence de biomarqueurs tumoraux incluent l'amplification par une réaction de polymérisation en chaîne (PCR), le séquençage de première génération (méthode de Sanger), l'immunohistochimie (IHC) et l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

Le séquençage de nouvelle génération (SNG) est une méthode plus récente qui permet, au moyen de troupes, l'analyse de différentes combinaisons de séquences cibles dans une variété de gènes associés à divers types de pathologies, dont le cancer. De ce fait, le SNG a le potentiel de remplacer un certain nombre d'analyses de laboratoire qui sont actuellement réalisées de manière indépendante. La valeur ajoutée liée à l'implantation d'une trousse de SNG donnée dépend en partie de la proportion des séquences cibles incluses dans la trousse, qui sont utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'une maladie.

Dans le but de favoriser l'utilisation judicieuse de ce type d'analyse et d'harmoniser la prise en charge des personnes concernées, l'INESSS a été mandaté par la Direction de la cancérologie (DC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) afin de dresser la liste des biomarqueurs utiles pour soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont les tumeurs neuroendocrines (TNE) de stade avancé.

Méthodologie

Une revue exhaustive de la littérature (guides de pratique et consensus d'experts) a été réalisée afin de repérer les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge des TNE de stade avancé ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – y compris les TNE, indirectement.

Les données probantes qui appuient les recommandations des organisations citées ont été extraites des études primaires publiées afin de documenter l'ampleur de l'avantage associé à la décision de personnaliser la prise en charge en fonction du biomarqueur décelé. L'information relative aux statuts d'homologation et d'inscription des

médicaments liés aux biomarqueurs prédictifs a été colligée en vue de déterminer l'utilité de rapporter ces biomarqueurs dans le contexte actuel de la pratique québécoise.

Résultats

Au total, 20 publications ont été retenues concernant les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines de stade avancé ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (comprenant indirectement les TNE). Les biomarqueurs recommandés dans les publications retenues sont prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *BRAF* (principalement les mutations V600E), du gène *VHL*, des fusions impliquant les gènes *RET* et *NTRK*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H).

La capacité de ces gènes à prédire la réponse au traitement repose sur des cohortes portant sur diverses tumeurs solides dont un nombre très limité de TNE. En plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, certains de ces biomarqueurs, ainsi que Ki-67, présentent également une valeur pronostique et/ou diagnostique selon certains organismes.

Conclusion

Il existe quelques biomarqueurs tumoraux associés à la prise en charge des personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine de stade avancé. Seul le traitement lié à l'altération du gène *VHL* est associé à un traitement disponible au Québec, alors que d'autres sont liés à des médicaments homologués pour d'autres indications, non évalués ou qui ont fait l'objet d'un refus d'inscription pour l'indication concernée. Les cliniciens consultés ont affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est essentielle à la prise en charge des personnes atteintes d'une TNE de stade avancé. Elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de personnes d'en bénéficier. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec qui ont abordé le traitement en lien avec les TNE, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SUMMARY

Tumor biomarkers related to the management of advanced neuroendocrine
Tumors

Introduction

Cancer represents a group of complex pathologies marked by profound heterogeneity. Beyond the different tumor sites and disease stages, each tumor displays a set of characteristics that distinguish it from others at the pathological/cellular/molecular levels. Tumor biomarkers come in a variety of forms (DNA, RNA, proteins) and lay the foundations for the concept of personalized (or precision) medicine. In oncology, personalized medicine makes it possible, based on the molecular profile of a given tumor, to refine diagnosis, evaluate prognosis and adapt therapeutic decisions to increase the likelihood of treatment efficacy and/or mitigate adverse events.

Laboratory techniques commonly used to reveal the presence of tumor biomarkers include polymerase chain reaction (PCR) amplification, first-generation sequencing (Sanger method), immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH).

Next-generation sequencing (NGS) is a more recent method that provides gene panel-based analysis of different combinations of target sequences in a variety of genes associated with several pathological conditions, including cancer. As such, NGS has the potential to replace several laboratory analyses, which are currently performed independently. The added value of introducing a given sequencing gene panel partly relies on the proportion of target sequences included in the gene panel that are useful for the management of individuals with a particular disease.

With the aim of promoting the judicious use of this type of analysis and to standardize patient care, INESSS has been mandated by the Direction de la cancérologie (DC) to compile a list of useful biomarkers to guide the management of people with various types of solid tumors, including advanced neuroendocrine tumors (NET).

Methodology

An exhaustive literature review (practice guidelines and expert consensus) was conducted to identify tumor biomarkers recommended for the management of advanced NET or solid tumors targeted by an agnostic therapeutic approach (indirectly including NET).

Evidence supporting recommendations from cited organizations was extracted from published primary studies to document the magnitude of benefit derived from the decision to personalize management according to the biomarker detected.

Information pertaining to approval and listing status of drugs associated with predictive biomarkers was collected to determine the value of testing for these biomarkers in the current context of Quebec practice.

Results

A total of 20 publications were selected regarding tumor biomarkers recommended for the management of advanced NET or solid tumors aimed by agnostic therapy (indirectly including NET). The biomarkers recommended in the selected publications are predictive and include various types of alterations in the *BRAF* genes (mainly V600E mutations), the *VHL* gene, fusions involving the *RET* and *NTRK* genes, high microsatellite instability (MSI-H), mismatch repair defects (dMMR), and high tumor mutational burden (TMB-H). The ability of these genes to predict treatment response is based on cohorts of various solid tumors, including a very limited number of NETs. In addition to their ability to predict treatment response, some of these biomarkers, as well as Ki-67, also have prognostic and/or diagnostic value, according to some organizations.

Conclusion

There are some tumor biomarkers associated with the management of individuals with advanced NET. Only treatment targeting the *VHL* gene mutation is currently available in Quebec, while others are associated with drugs approved for other indications, not yet evaluated, or which have been refused listing for the indication under consideration. According to the experts consulted, information provided by biomarker testing would be useful for the management of people with advanced NET, as it contributes to a better characterization of the disease and enables a certain number of individuals to benefit from it. To find ongoing clinical trials in Quebec that have addressed NET, readers are invited to consult the [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

SIGLES ET ACRONYMES

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMC	Agence des médicaments du Canada
AMP	Association for Molecular Pathology
ARN	Acide ribonucléique
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATP	Adénosine triphosphate
BRAF	<i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CNE	Carcinome neuroendocrine
CDKN2A	<i>Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>
DC	Direction de la cancérologie
dMMR	Déficit du système de réparation des mésappariements
DRO	Durée de réponse objective
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETMISSS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ITK	Inhibiteur multikinase
JES	Japan Endocrine Society
KPPTF	Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MEK1, MEK2	<i>Mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2</i>
MMR	Système de réparation des mésappariements
MSI-H	Instabilité microsatellitaire – élevée
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NET	Neuroendocrine tumor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNE	Néoplasie neuroendocrine

NNTG	Nordic Neuroendocrine Tumour Group
NSS	National Spanish Societies
NTRK	<i>Neurotrophic tyrosine receptor kinase</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PD-1/PD-L1	<i>Programmed cell death protein 1/ligand 1</i>
PPGL	Phéochromocytomes et des paragangliomes
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RET	<i>Rearranged during transfection</i>
SC	Santé Canada
SG	Survie globale
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SSP	Survie sans progression
TMB-H	Charge mutationnelle tumorale élevée
TNE	Tumeur neuroendocrine
TRO	Taux de réponse objective
VHL	Maladie de von Hippel-Lindau (mutation du gène)

GLOSSAIRE

Altération génomique

Altération d'un gène par rapport à son état initial de type sauvage (normal) par mutation, variation du nombre de copies ou réarrangement (Chakravarty *et al.*, 2022).

Approche thérapeutique agnostique

Approche selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (Mansinho *et al.*, 2023).

Amplification (variation du nombre de copies)

Augmentation du nombre de copies d'un gène dans une cellule au-delà des deux copies attendues. Les amplifications peuvent être focales et limitées à un gène particulier ou faire partie d'un gain chromosomique plus large, généralement de niveau inférieur (Chakravarty *et al.*, 2022).

Biomarqueur

Caractéristique définie mesurée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses biologiques à une exposition ou à une intervention, y compris des interventions thérapeutiques. Les biomarqueurs peuvent comprendre des caractéristiques moléculaires, histologiques, radiographiques ou physiologiques :

- **biomarqueur diagnostique** : biomarqueur employé pour détecter ou confirmer la présence d'une maladie ou d'une condition d'intérêt ou pour identifier les individus atteints d'un sous-type de la maladie [[BEST \(Biomarkers, Endpoints, and other Tools\) Resource](#)];
- **biomarqueur pronostique** : biomarqueur employé pour rechercher la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les personnes atteintes de la maladie ou de la condition médicale d'intérêt [[BEST Resource](#)];
- **biomarqueur prédictif** : biomarqueur employé pour déceler les individus qui sont plus susceptibles que des individus similaires sans biomarqueur de présenter un effet favorable ou défavorable à la suite de l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental [[BEST Resource](#)].

Fusion

Nouveau produit génétique créé à partir de deux gènes précédemment séparés et indépendants. Les fusions de gènes peuvent résulter de réarrangements génomiques tels que les translocations chromosomiques, les délétions interstitielles, les inversions et les duplications en tandem (Chakravarty *et al.*, 2022).

Médecine de précision

Forme de médecine qui emploie l'information sur les gènes ou les protéines d'une personne pour prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie. Dans le cas du cancer, la

médecine de précision se sert de l'information précise sur la tumeur d'une personne pour aider à poser un diagnostic, à planifier un traitement, à déterminer l'efficacité du traitement ou à établir un pronostic. Parmi les exemples de médecine de précision, on peut citer l'administration de thérapies ciblées pour traiter des types particuliers de cellules cancéreuses, telles que les cellules cancéreuses du sein *Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)-positives, ou l'évaluation de marqueurs tumoraux pour aider à diagnostiquer le cancer – également appelée médecine personnalisée [[NIH/National Cancer Institute](#)].

Utilisation de biomarqueurs moléculaires pour faciliter le diagnostic, le pronostic ou le traitement du cancer (Chakravarty *et al.*, 2022).

MSI (instabilité microsatellitaire)

Présence d'insertions ou de délétions de nucléotides au niveau des loci microsatellites indiquant un défaut du système de réparation des mésappariements (dMMR), qui corrige normalement ces erreurs (Chakravarty *et al.*, 2022).

- **microsatellites** : courtes répétitions en tandem hautement polymorphes de nucléotides d'ADN réparties dans le génome humain, sujettes à des erreurs de réplication;
- **MSI-H** : présence d'un niveau élevé de mutations aux loci microsatellites séquencés;
- **dMMR** : perte de fonction ou d'expression d'un ou de plusieurs composants du système de réparation des mésappariements (typiquement PMS2, MLH1, MSH2 et MSH6) qui reconnaissent les mésappariements dans l'ADN à la suite d'un dommage et qui amorcent le processus de réparation.

Mutation

Modification de la séquence de nucléotides codants pour un gène. L'origine de la mutation peut être germinale ou somatique (Chakravarty *et al.*, 2022).

- **mutations germinales** : mutations (variants) présentes dans l'ovule et le spermatozoïde qui s'unissent pour former le zygote à partir duquel un individu se développe et qui sont donc héréditaires. Les mutations germinales héritées sont présentes dans les échantillons séquencés, qu'ils soient tumoraux ou normaux.
- **mutations somatiques** : mutations qui se produisent uniquement dans les cellules somatiques et non dans les cellules reproductrices. Dans le cas du cancer, les mutations somatiques se trouvent dans la tumeur et non dans les échantillons normaux non tumoraux. L'ADN des sites tumoraux et non tumoraux doit être séquencé pour déterminer avec certitude si une mutation est somatique.

TMB (charge mutationnelle tumorale)

Mesure du nombre de mutations somatiques par mégabase d'ADN séquencée (Chakravarty *et al.*, 2022).

NOTE AUX LECTRICES ET LECTEURS

Le présent document est un état des connaissances concernant les biomarqueurs tumoraux employés pour la prise en charge des personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines de stade avancé. Son contenu repose principalement sur les recommandations formulées par divers groupes d'experts, organisations professionnelles et agences de réglementation. Dans ce contexte, l'INESSS n'a formulé aucune recommandation en faveur ou en défaveur de la recherche des biomarqueurs présentés ou relativement à la prise en charge privilégiée lorsqu'un biomarqueur est décelé.

De plus, la médecine de précision est un domaine qui évolue rapidement. Cet état des connaissances brosse un portrait des données disponibles au moment de sa production. Le repérage de nouveaux biomarqueurs et la publication de nouvelles données probantes concernant les biomarqueurs existants sont susceptibles de modifier les conclusions formulées et pourraient justifier la mise à jour de cet état des connaissances.

INTRODUCTION

Problématique

Les néoplasies neuroendocrines (NNE) regroupent un ensemble de tumeurs qui se développent à partir des cellules du système neuroendocrinien. La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2022, distingue les tumeurs neuroendocrines (TNE) bien différenciées des carcinomes neuroendocrines (CNE), peu différenciés (Fazio et La Salvia, 2025). Les TNE bien différenciées sont classées en trois catégories selon l'indice de prolifération cellulaire, mesuré par le nombre de mitoses et/ou le niveau d'expression du marqueur Ki-67. Bien que les NNE puissent se développer dans tout le corps, le tractus gastro-entéropancréatique et le thorax (poumon, thymus) sont les sièges les plus fréquents (NCCN, 2025). Les causes sont généralement inconnues, bien que certaines tumeurs puissent survenir dans un contexte de syndromes génétiques.

Les données sur l'incidence et la prévalence des TNE montrent une tendance à la hausse du fait du raffinement des techniques de classification, des modalités de diagnostic et de l'amélioration de la compréhension de ces maladies (Dasari *et al.*, 2025; Dev *et al.*, 2025; NCCN, 2025). Toutefois, ces données sont relativement rares, car les TNE ne sont généralement pas considérées comme des pathologies indépendantes, mais plutôt consignées dans les statistiques par organe¹.

Au-delà des différents sièges tumoraux et stades de la maladie, chaque tumeur possède un ensemble de caractéristiques qui la distinguent des autres sur les plans pathologique, cellulaire et moléculaire. Les biomarqueurs tumoraux se présentent sous différentes formes (ADN, ARN, protéines) et sont à la base du concept de la médecine personnalisée (ou de précision). En oncologie, la médecine personnalisée permet, selon le profil moléculaire d'une tumeur donnée, de préciser le diagnostic, d'évaluer le pronostic et d'adapter les décisions thérapeutiques afin d'augmenter la probabilité d'efficacité d'un traitement et (ou) d'en atténuer les effets indésirables.

Les biomarqueurs tumoraux sont présents dans les tissus, le sang et autres liquides corporels. Les plus pertinents sont ceux qui présentent une validité et une utilité cliniques démontrées pour un usage diagnostique, pronostique ou prédictif et qui peuvent être décelés au moyen de procédures simples, rapides et peu coûteuses. Les techniques de laboratoire couramment employées pour révéler la présence de biomarqueurs tumoraux incluent l'amplification par une réaction de polymérisation en chaîne, le séquençage de première génération (méthode de Sanger), l'immunohistochimie et l'hybridation *in situ* en fluorescence.

¹ Société canadienne du cancer [\[URL\]](#).

Le séquençage de nouvelle génération est une méthode qui désigne plusieurs technologies/platformes apparentées permettant le séquençage massif en parallèle de régions ciblées sur l'ADN/ARN ou de l'ensemble de l'exome, du génome ou du transcriptome d'un individu. Depuis une dizaine d'années, plusieurs trousse de séquençage ont fait leur entrée sur le marché, chacune offrant la possibilité d'analyser différentes combinaisons de séquences cibles dans une variété de gènes associés à divers types de pathologies, dont les cancers. De ce fait, le SNG a le potentiel de remplacer un certain nombre d'analyses de laboratoire qui sont réalisées à ce jour de manière indépendante. La valeur ajoutée liée à l'implantation d'une trousse de séquençage donnée dépend en partie de la proportion des séquences cibles incluses dans la trousse, qui sont utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'une maladie.

Contexte de la demande

En juin 2022, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié les résultats d'une évaluation rapide de la pertinence et des enjeux associés à l'implantation de la trousse commerciale Focus PanelMC (IlluminaMC) qui permet l'analyse par SNG de 553 séquences cibles (ADN/ARN) réparties dans 52 gènes liés à divers types de cancers solides (INESSS, 2022a). Même si cette trousse peut potentiellement s'avérer bénéfique pour la prise en charge des personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules, une mise en garde a été formulée à l'endroit d'un éventuel déploiement de l'analyse, en remplacement des techniques employées actuellement, pour les autres types de cancers solides. Dans ce contexte d'usage élargi, les auteurs du rapport de l'INESSS ont proposé la tenue d'une évaluation approfondie des enjeux cliniques et économiques et ont souligné l'importance de procéder à l'élaboration d'une liste de biomarqueurs cliniquement pertinents pour chaque type de tumeur solide afin d'harmoniser la prise en charge des personnes concernées et de favoriser le recours judicieux à ce type d'analyse.

À la suite de ces conclusions, la Direction de la cancérologie a mandaté l'INESSS afin de dresser la liste des biomarqueurs utiles pour soutenir la prise en charge des personnes atteintes de divers types de tumeurs solides, dont les tumeurs neuroendocrines de stade avancé. Le présent état des connaissances s'inscrit dans le cadre d'un projet global dont les évaluations de plusieurs sièges tumoraux sont déjà publiées et sont disponibles sur le [site Web de l'INESSS](#).

1 MÉTHODOLOGIE

1.1 Question décisionnelle

Quels sont les biomarqueurs tumoraux utiles à la prise en charge des personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine de stade avancé?

1.2 Questions d'évaluation

1. Quels sont les biomarqueurs tumoraux recommandés par les organisations nationales et internationales pour assurer la prise en charge optimale des personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine de stade avancé?
2. Quelle est l'utilité des biomarqueurs repérés dans le contexte actuel de la pratique québécoise?

1.3 Stratégie de repérage de l'information scientifique

Le repérage de la littérature a été mené par une conseillère en information scientifique (bibliothécaire), en collaboration avec le professionnel scientifique responsable du dossier. Les bases de données bibliographiques MEDLINE et Embase ont été interrogées en décembre 2025 au moyen de deux stratégies de repérage combinant les concepts « siège tumoral », « biomarqueurs » et « prise en charge ». La première stratégie fait référence aux « tumeurs neuroendocrines » quel que soit le siège tumoral. De plus, afin de repérer les documents qui ne portent pas précisément sur les TNE, mais qui les incluent par le biais d'une approche thérapeutique agnostique, une seconde stratégie a été élaborée selon laquelle le siège tumoral fait référence à des « tumeurs solides OU tumeurs agnostiques ». Cette stratégie a été lancée en mars 2024 et mise à jour en décembre 2025.

Les stratégies ciblent les guides de pratique clinique, les consensus et les recommandations publiés en français ou en anglais à partir de 2021. Les études cliniques, les commentaires, les éditoriaux et les lettres ont été exclus.

Les stratégies élaborées pour chacune des bases de données bibliographiques se trouvent à l'[annexe A](#). Une vigie portant sur les publications pertinentes a été effectuée jusqu'à la fin du projet.

Une recherche complémentaire a été menée au moyen du moteur de recherche Google afin de repérer les articles que la stratégie de repérage aurait pu omettre. La liste de références des articles consultés a aussi été examinée. Les sites Web des organisations en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé et en services sociaux (ETMISSS) et ceux des associations professionnelles n'ont pas été consultés.

Aucune revue de la littérature scientifique n'a été réalisée pour repérer les données probantes qui appuient les recommandations des organisations citées. Les études primaires ont été repérées à partir des documents retenus suivant l'application des stratégies décrites précédemment.

1.4 Critères de sélection des études

Le tableau suivant fait état des critères qui ont guidé la sélection de la littérature scientifique.

Tableau 1 Critères de sélection de la littérature scientifique

Élément	Critère d'inclusion	Critère d'exclusion
POPULATION	Personnes, adultes et pédiatriques, atteintes d'une tumeur neuroendocrine de stade localement avancé ou métastatique, quel que soit le siège tumoral, y compris les TNE d'origine primitive inconnue.	TNE bien différenciées, sans dissémination locorégionale.
INTERVENTION	Toute méthode employée pour repérer le biomarqueur à partir d'un échantillon tumoral, p. ex. : - Amplification (PCR) - Séquençage (Sanger ou SNG) - Immunohistochimie (IHC) - Hybridation <i>in situ</i> en fluorescence (FISH)	- Biopsie liquide - Tests visant la détection de marqueurs biochimiques dans le plasma ou dans les urines, p. ex. : l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), l'insuline, le glucagon, la gastrine, la somatostatine, etc.
COMPARATEUR	Sans objet	Sans objet
RÉSULTATS	Liste des biomarqueurs tumoraux (diagnostiques, pronostiques ou prédictifs) recommandés par les organisations nationales et internationales	- Biomarqueurs tumoraux présents dans le sang ou les autres liquides corporels - Les méthodes recommandées pour déceler le biomarqueur
CONTEXTE D'INTERVENTION	Diagnostic, traitement et suivi de la population définie plus haut	Dépistage

Sigles : FISH : hybridation *in situ* en fluorescence; IHC : immunohistochimie; PCR : réaction de polymérisation en chaîne; SNG : séquençage de nouvelle génération; TNE : tumeur neuroendocrine.

La sélection des articles a été réalisée par le professionnel scientifique responsable du dossier selon les critères présentés ci-dessus. Une deuxième professionnelle scientifique a validé les raisons qui ont mené à l'exclusion de certains documents. L'[annexe B](#) présente le processus de sélection, illustré sous la forme d'un diagramme de flux.

1.5 Classification des biomarqueurs (tiers)

Les biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées ont été classés selon la stratégie de classification des variants somatiques élaborée conjointement par l'Association for Molecular Pathology (AMP), l'American Society of Clinical Oncology

(ASCO) et le College of American Pathologists et adoptée par le ministère de la Santé et des Services sociaux à la suite de travaux menés par l'INESSS (INESSS, 2022b; Li *et al.*, 2017).

Tier IA : variants de signification clinique élevée; niveau de preuve A

- Thérapies approuvées par Santé Canada.
- Inclusion dans des guides de pratique clinique.

Tier IB : variants de signification clinique élevée; niveau de preuve B²

- Études présentant une puissance statistique adéquate avec un consensus d'experts dans le domaine.

Tier IIC : variants de signification clinique potentielle; niveau de preuve C

- Thérapies approuvées par Santé Canada pour un type tumoral différent.
- Critères d'inclusion pour des études cliniques.
- Plusieurs études de petite taille publiées avec un certain consensus.

Tier IID : variants de signification clinique potentielle; niveau de preuve D

- Études précliniques ou quelques rapports de cas sans consensus.

Tier III : variants de signification clinique inconnue ou incertaine

- Non observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations particulières, ou dans les bases de données de variants pancancer ou propres à une tumeur.
- Absence de preuve convaincante publiée d'une association avec le cancer.

Tier IV : variants bénins ou probablement bénins

- Observés à une fréquence allélique significative dans les bases de données populationnelles ou de sous-populations particulières.
- Aucune preuve publiée d'une association avec le cancer.

1.6 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

En cas de biomarqueur prédictif, les sites suivants ont été consultés afin de documenter le statut d'homologation et d'inscription du médicament correspondant :

- Food and Drug Administration ([FDA](#)),
- European Medicines Agency ([EMA](#)),

² Il est prévisible que certaines preuves de niveau B pourraient conduire à une nouvelle application thérapeutique approuvée par Santé Canada et/ou seraient adoptées dans des lignes directrices professionnelles dans un avenir proche pour devenir des preuves de niveau A.

- Santé Canada ([SC](#)),
- Agence des médicaments du Canada ([AMC](#)),
- INESSS - Médicaments - Évaluation aux fins d'inscription ([INESSS](#)),
- *Liste des médicaments fournis en établissement*, Régie de l'assurance maladie du Québec ([RAMQ](#)).

1.7 Extraction et synthèse de l'information scientifique

L'extraction de l'information scientifique a été réalisée par le professionnel scientifique responsable du dossier.

- Les recommandations formulées par les organisations citées ont été extraites telles que publiées et regroupées par biomarqueur dans un tableau de synthèse non publié.
- Les données probantes en appui aux recommandations des organisations citées concernant la valeur prédictive des biomarqueurs ont été extraites à partir des études primaires. Pour chaque biomarqueur, une synthèse des résultats de ces études est présentée sous la forme de tableaux.
- L'information relative aux statuts d'homologation et d'inscription des médicaments associés aux biomarqueurs prédictifs a été extraite telle que parue et regroupée par biomarqueur dans un tableau de synthèse non publié.

Une seconde professionnelle scientifique a validé les données probantes numériques et l'information liée au statut d'homologation/inscription des médicaments.

1.8 Consultation

Les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) ont été appelés à collaborer aux travaux. Plus précisément, ils ont été invités à :

- commenter les questions d'évaluation et les critères d'inclusion et d'exclusion employés pour la sélection de la littérature;
- contribuer à l'analyse en commentant les résultats retenus de la revue de la littérature, en fournissant de l'information contextuelle et expérientielle en lien avec l'objet de l'évaluation et en déterminant les enjeux cliniques, éthiques et organisationnels associés au projet.

Le CEPO est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues, de pharmaciens, de personnel infirmier et de gestionnaires. Cette composition permet de capter les différentes perspectives requises pour remplir le mandat du comité.

2 RÉSULTATS

Au total, 20 publications qui ont abordé les biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge des TNE, localement avancées ou métastatiques, ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique (comprenant indirectement les TNE) ont été retenues (Awada *et al.*, 2022; Bebb *et al.*, 2021; Chakravarty *et al.*, 2022; Eads *et al.*, 2023; Garcia-Carbonero *et al.*, 2021; Garrido *et al.*, 2021; Janson *et al.*, 2021; Jiao *et al.*, 2023; Krämer *et al.*, 2023; Ku *et al.*, 2021; Mishima *et al.*, 2023a, 2023b; Naito *et al.*, 2023; NCCN, 2025; NICE, 2024; Petaccia de Macedo *et al.*, 2023; Raverot *et al.*, 2025; Sorbye *et al.*, 2023; Tanabe *et al.*, 2026; Xu *et al.*, 2022).

Dans le but de renseigner le lecteur sur l'ampleur de l'avantage associé à la décision de personnaliser le traitement en fonction du biomarqueur prédictif décelé, les données probantes en appui aux recommandations sont aussi présentées. Ces données sont par ailleurs essentielles pour repérer les altérations spécifiques (au-delà des gènes ciblés) qui confèrent une valeur prédictive, telle qu'elle a été évaluée dans le cadre des études cliniques qui ont généré les données en appui aux recommandations.

Les biomarqueurs recommandés par les organisations nationales et internationales sont majoritairement prédictifs et incluent divers types d'altérations dans les gènes *BRAF*, *NTRK*, *RET* et *VHL*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). En plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, ces biomarqueurs ainsi que Ki-67 présentent également une valeur pronostique et/ou diagnostique, selon certains organismes.

Enfin, l'utilité des biomarqueurs prédictifs dans le contexte actuel de la pratique québécoise a été examinée en colligeant l'information liée à la classification du biomarqueur (tiers), au statut d'homologation du médicament associé au biomarqueur, à son inscription sur la *Liste des médicaments fournis en établissement*, aux critères employés pour le remboursement ou aux raisons qui justifient le refus d'inscription.

Une synthèse de l'information repérée est présentée au [tableau 2](#) (usage prédictif) et au [tableau 4](#) (usages diagnostique et pronostique).

Tableau 2 Biomarqueurs tumoraux recommandés par divers groupes d'experts/organisations professionnelles pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, localement avancées ou métastatiques – usage prédictif

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif*							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
Tier IA									
<i>BRAF</i> ^{V600E} mutations Prévalence : 10 – 23 % (GEP-NNE) et 50 % (côlon)	NCCN 2025; NANETS 2023	Dabrafénib + tramétinib	NCI-MATCH (II) (Sous-protocole H) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet
MSI-H/dMMR Prévalence : 5 – 10 %	NCCN, 2025; ESECPG 2025; CMA 2023; NANETS 2023; ENETS 2023; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; ASCO 2022	Pembrolizumab	KEYNOTE-158, KEYNOTE-051 Divers cancers	☆	★	☆	Inscription (2025)	Inscription pour certaines tumeurs solides ne comprenant pas les TNE [‡]	Sans objet
	NANETS 2023	Dostarlimab	Essai ouvert (I) (GARNET) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Inscription pour autres tumeurs solides	Sans objet
<i>NTRK</i> fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2025; Brésil 2023; JSMO-JSCO- JSPHO 2023; NANETS 2023; ASCO 2022; Belgique 2022; Chine 2022; Canada 2021; SEOM-SEAP- SEHOP 2021	Larotrectinib	Analyse combinée (I/II) LOXO-TRK- 14001, SCOUT et NAVIGATE Divers cancers	★	★	★	Inscription (2021)	Refus d’inscription– VT non reconnue (2021)	Non remboursé
		Entrectinib	Analyse combinée (I/II) ALKA-372–001, STARTRK-1 et STARTRK-2 Divers cancers	★	★	★	Inscription (2022)	Refus d’inscription- VT non reconnue (2022)	Non remboursé
		Repotrectinib	TRIDENT-1 (I/II) Divers cancers	☆	★ _†	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Médicament associé au biomarqueur prédictif*							
		Nom générique	Étude (phase) Type de cancer	Homologation			Recommandation		Décision (Québec)
				SC	FDA	EMA	AMC	INESSS	
VHL (Von Hippel-Lindau) mutation Prévalence : environ 20 % dans les cas sporadiques et 80 % dans les cas héréditaires	NCCN 2025; NICE 2024	Belzutifan [§]	LITESPARK-004 (II) TNE-P non métastatiques associées à la maladie de VHL	★	★	★	Inscription (2023)	Inscription (2023)	Remboursé
Tier IIC									
RET fusion Prévalence : < 1 %	NCCN 2025; NANETS 2023	Selpercatinib	LIBRETTO-001 Divers cancers	☆	★	★	Non évalué	Non évalué	Sans objet
TMB-H ≥ 10 mut/Mb Prévalence : 5,7 %	ESECPG 2025; NCCN 2025; CMA 2023; ESMO 2023; JSMO-JSCO-JSPHO 2023; NANETS 2023; ASCO 2022	Pembrolizumab	KEYNOTE-158 (II) Divers cancers	☆	★	☆	Non évalué	Non évalué	Sans objet

AMC : Agence des médicaments du Canada; ASCO : American Society of Clinical Oncology; BRAFV600 : B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase, V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; CMA : Chinese Medical Association; EMA : European Medicines Agency; ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society; ESMO : European Society for Medical Oncology; ESECPG : European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline; FDA : Food and Drug Administration; GEP-NNE : Gastro-entéropancréatique-néoplasie neuroendocrine; INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; JSCO : Japan Society of Clinical Oncology; JSMO : Japanese Society of Medical Oncology; JSPHO : Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; mut/Mb : mutations par mégabase; NANETS : North American Neuroendocrine Tumor Society; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NTRK : neurotrophic tyrosine receptor kinase; RET : ret proto-oncogène ou *rearranged during transfection*; SEAP : Spanish Society of Pathology; SEHOP : Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology; SEOM : Spanish Society of Medical Oncology; TMB-H : charge mutationnelle tumorale élevée; TNE : Tumeur neuroendocrine; TNE-P : Tumeur neuroendocrine pancréatique VHL : maladie de von Hippel-Lindau; VT : valeur thérapeutique.

★ : l'étoile sur fond noir désigne un produit homologué pour l'indication concernée.

☆ : l'étoile sur fond blanc désigne un produit homologué pour des indications non liées à celle concernée.

* Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec, consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

† Approbation accélérée pour les personnes atteintes d'une tumeur solide non résécable ou métastatique ou lorsque la résection chirurgicale est susceptible d'entraîner une morbidité sévère.

‡ Indication pour le traitement des personnes adultes et pédiatriques atteintes de tumeurs solides non résécables ou métastatiques présentant une forte instabilité microsatellitaire ou une déficience du système de réparation des mésappariements; les sites tumoraux évalués par l'INESSS pour cette indication n'incluent pas les tumeurs neuroendocrines.

§ un inhibiteur du facteur induit par l'hypoxie 2 alpha (HIF-2α)

2.1 Tumeurs neuroendocrines

La prévalence des biomarqueurs, spécifique au sous-type de cancer correspondant à leur utilisation clinique actuelle, est présentée dans le [tableau 3](#).

La mutation *BRAF*^{V600E} est particulièrement présente dans les carcinomes neuroendocriniens du côlon. Les autres biomarqueurs sont relativement rares, excepté pour la mutation héréditaire VHL.

Tableau 3 Prévalence des biomarqueurs recommandés par les lignes directrices repérées chez les personnes atteintes d'une tumeur neuroendocrine localement avancée ou métastatique

Biomarqueur	Type histologique (siège tumoral)	Prévalence*	Référence
<i>BRAF</i> ^{V600E} mutations	▪ CNE	▪ 10 – 23 %	(Dizdar <i>et al.</i> , 2019; Elvebakken <i>et al.</i> , 2023; Lee et Sung, 2021; Venizelos <i>et al.</i> , 2021)
	▪ CNE (côlon)	▪ 47 – 63 %	(Dizdar <i>et al.</i> , 2019; Elvebakken <i>et al.</i> , 2023; Venizelos <i>et al.</i> , 2021)
<i>NTRK</i> fusions	▪ Tumeurs solides	▪ < 1 %	(Solomon <i>et al.</i> , 2020; Sorbye <i>et al.</i> , 2023; Wallen <i>et al.</i> , 2025)
<i>RET</i> fusion	▪ TNE (poumon)	▪ < 1 %	(Parimi <i>et al.</i> , 2023; Waliany <i>et al.</i> , 2025)
	▪ TNE primitives inconnues	▪ < 1 %	(Parimi <i>et al.</i> , 2023)
	▪ Surrénale (Phéochromocytome)	▪ < 2 %	(Parimi <i>et al.</i> , 2023)
<i>RET</i> mutations	▪ CNE	▪ 3 %	(Sorbye <i>et al.</i> , 2023)
MSI-H	▪ CNE & CNE-GEP	▪ 1,4 – 10 %	(Elvebakken <i>et al.</i> , 2023; Kang <i>et al.</i> , 2022; Venizelos <i>et al.</i> , 2021)
TMB-H ≥ 10 mut/Mb	▪ TNE	▪ 5,7 % [†]	(Kang <i>et al.</i> , 2022)
<i>VHL</i> mutation	▪ TNE (pancréas, surrénale)	▪ Sporadiques : ~ 20 % Héréditaires : 80 %	(Varshney <i>et al.</i> , 2017)

Sigles : *BRAF*^{V600} : B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase; V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; CNE : carcinome neuroendocrine; GEP : gastro-entéropancréatique; mut/Mb : mutations par mégabase; *NTRK* : neurotrophic tyrosine receptor kinase; TMB-H : charge mutationnelle tumorale – élevée; TNE : tumeur neuroendocrine; *RET* : ret proto-oncogène ou *rearranged during transfection*; *VHL* : maladie de von Hippel-Lindau; ~ : environ.

* La méthode employée pour déceler les altérations, l'exhaustivité de la recherche et les seuils de positivité établis sont susceptibles de compromettre la valeur des estimations. Certaines altérations présentes dans un même gène ou dans une région ciblée, mais non reconnues comme biomarqueurs, pourraient avoir été incluses dans le calcul de la prévalence. À l'opposé, tous les biomarqueurs reconnus dans un même gène ou région ciblée pourraient ne pas avoir été considérés dans le calcul de la prévalence.

[†] L'étude de Shao *et al.*, (2020) a examiné la prévalence du TMB-H dans les tumeurs solides moins fréquentes et a rapporté un taux de 29,3 % pour les TNE. Selon les auteurs, la distribution anatomique serait responsable de cette prévalence élevée (prédominance pulmonaire et colique).

2.1.1 Biomarqueurs tumoraux : usages diagnostique et pronostique

2.1.1.1 Usage diagnostique

Quelques indications relatives à l'usage diagnostique de certains biomarqueurs associés à la prise en charge des personnes atteintes de certains types de carcinomes neuroendocrines sont présentées au [tableau 4](#).

2.1.1.2 Usage pronostique

Bien qu'un niveau élevé de certaines protéines sécrétées dans le sang par les cellules neuroendocrines comme la chromogranine A ait été associé à des pronostics plus sombres (NCCN, 2025), très peu d'études statuent sur l'utilisation des biomarqueurs ayant une valeur pronostique. L'ESMO rapporte un nombre très limité d'études montrant que l'activation *KRAS* ou *NRAS*, la détection du gène *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)* ainsi que le TMB-H seraient liés à un pronostic défavorable (Krämer *et al.*, 2023). Le Nordic Neuroendocrine Tumour Group (Janson *et al.*, 2021) rapporte que le SNG ou autres méthodes peuvent être utiles dans certains cas où le profilage génomique peut avoir un impact thérapeutique ou pronostique. À l'inverse, le NCCN (2025) se base sur un consensus multinational d'experts (Oberg *et al.*, 2015) pour conclure qu'aucun biomarqueur actuellement disponible n'est à lui seul suffisant comme marqueur diagnostique, pronostique ou prédictif chez les personnes atteintes de tumeurs neuroendocrines.

Tableau 4 Biomarqueurs tumoraux recommandés pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines, localement avancées ou métastatiques – usage diagnostique et pronostique

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
Tier IA		
<i>BRAF</i> mutations Prévalence : 10 – 23 % (GEP-NNE) et 50 % (côlon)	NNTG 2021	Le SNG ou d'autres méthodes peuvent être utiles dans certains cas où le profilage génomique peut avoir un impact thérapeutique ou pronostique.
RET et VHL mutations Prévalence : RET : < 1 %, VHL : 20 % sporadique et 80 % héréditaire	JES, 2026; NCCN 2025; NANETS 2021; NSS 2021*; KPPTF 2021	- Des mutations germinales de plusieurs gènes, dont celles des gènes <i>RET</i> et <i>VHL</i>, sont des causes héréditaires dans le cas des PPGL : la mutation <i>VHL</i> dans le cas de la maladie de von Hippel-Lindau et la mutation <i>RET</i> dans le cas du syndrome néoplasie endocrine multiple de type 2 (NEM 2). - Importance des tests génétiques dans un but diagnostique chez des personnes atteintes d'un PPGL dans le cadre d'un dépistage précoce possible de maladies concomitantes si une variante pathogène est repérée dans les gènes <i>VHL</i> et <i>RET</i>.

Biomarqueur tumoral	Recommandé par	Usage
Tier IA		
Ki-67 Prévalence : n.a.	JES 2026; NCCN 2025; ENETS 2023; NANETS 2021; NNTG 2021	Des niveaux élevés de Ki-67 sont associés à un pronostic défavorable.

Sigles : *BRAFV600* : B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase; V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; CNE : carcinome neuroendocrine; ENETS : European Neuroendocrine Tumor Society; GEP-NNE : gastro-entéropancréatique-néoplasie neuroendocrine; JES : Japan Endocrine Society; KPPTF : Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force; MEK : *Mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases*; n.a. : *non applicable*; NANETS; North American Neuroendocrine Tumor Society; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NNTG : Nordic Neuroendocrine Tumour Group; NSS : National Spanish Societies; PPGL : phéochromocytome et des paragangliome; RET : ret proto-oncogène ou *rearranged during transfection*; VHL : maladie de von Hippel-Lindau.

* NSS (National Spanish Societies) englobe des experts des sociétés savantes suivantes : Spanish Societies of Endocrinology and Nutrition (SEEN), Medical Oncology (SEOM), Medical Radiology (SERAM), Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SEMNM), Otorhinolaryngology (SEORL), Pathology (SEAP), Radiation Oncology (SEOR), Surgery (AEC) et Spanish National Cancer Research Center (CNIO) (Garcia-Carbonero *et al.*, 2021).

2.1.2 *BRAF*^{V600E}

2.1.2.1 Lignes directrices repérées

Les altérations associées au gène *BRAF* (B-Raf proto-oncogène, serine/thréonine kinase) ont fait l'objet de recommandations de la part de deux organismes en lien avec la prise en charge de carcinomes neuroendocrines non résécables ou métastatiques (Eads *et al.*, 2023; NCCN, 2025).

Le biomarqueur recommandé présente une valeur prédictive et il inclut principalement l'altération V600E dans le gène *BRAF*. La substitution de la valine par un acide glutamique (V600E) est la mutation *BRAF* la plus courante par rapport à d'autres mutations moins fréquentes, notamment les mutations de la valine en lysine (V600K), en acide aspartique (V600D) ou en arginine (V600R) (Pino *et al.*, 2023; Subbiah *et al.*, 2023). La prévalence de la mutation V600E dans les carcinomes neuroendocrines varie selon les études du fait du nombre limité des cas. Elle varie de moins de 20 %, toutes TNE confondues, à 60 % lorsque le CNE est au niveau du côlon (Dizdar *et al.*, 2019; Elvebakken *et al.*, 2023; Lee et Sung, 2021; Venizelos *et al.*, 2021).

Deux molécules inhibitrices de la voie de signalisation MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) peuvent être utilisées : le dabrafénib et le tramétinib. Le dabrafénib inhibe la protéine kinase *BRAF* mutée et le tramétinib inhibe les protéines kinases MEK1 et MEK2 (*mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2*) (Subbiah *et al.*, 2023). L'association dabrafénib et tramétinib agit en synergie pour bloquer à deux niveaux différents la croissance et la survie des cellules mutantes *BRAF*^{V600} et renforce l'activité antitumorale de chacune de ces molécules.

2.1.2.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent la recommandation relative à la valeur prédictive du biomarqueur

L'étude de phase II NCI-MATCH (National Cancer Institute - *Molecular Analysis for Therapy Choice*) est composée de plusieurs essais qui ont évalué l'efficacité d'un traitement ciblant des altérations moléculaires actionnables, quel que soit le type de tumeur solide. Elle inclut l'essai H (EAY131-H) visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement associant le dabrafénib au tramétinib chez 29 personnes atteintes de tumeurs solides, dont quatre carcinomes neuroendocrines, présentant une mutation *BRAF*^{V600E}, réfractaires à au moins un traitement standard. Le taux de réponse objective (TRO) au traitement (réponse partielle ou complète) a été le paramètre principal d'évaluation selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. La survie sans progression (SSP) à 6 mois ainsi que la survie globale (SG) ont été les paramètres secondaires.

Les résultats de cette étude ont montré que l'activité antitumorale de la combinaison dabrafénib/tramétinib est associée à un taux de réponse objective de 38 % et à des durées de réponse dépassant 12 et 24 mois chez 7 et 4 personnes, respectivement. La SG médiane a été de 28,6 mois et la durée médiane de la réponse objective a été de 25,1 mois [IC 90 % : 12,8 – N.E.] (Salama *et al.*, 2020). Aucune donnée sur la stratification n'a été présentée selon les TNE (voir le [tableau 5](#)).

Résultats du suivi à long terme

Des données mises à jour de l'essai EAY131-H ont été publiées en 2026; elles portaient sur 36 personnes (Salama *et al.*, 2026), soit 29 de la cohorte initiale, dont une personne jugée inadmissible et exclue ultérieurement de l'analyse à long terme, plus deux personnes de la cohorte initiale dont les mutations *BRAF* ont été confirmées ainsi que 6 nouvelles personnes. Parmi les sièges tumoraux ajoutés à la cohorte initiale, deux sont des carcinomes neuroendocrines – cancer du rectum de haut stade et cancer du côlon à grandes cellules – en plus de six autres sites tumoraux (pancréas [n = 1], ovaire [n = 1] et système nerveux central [n = 4]). Les résultats obtenus demeurent concordants avec ceux publiés en 2020.

Tableau 5 Efficacité du dabrafénib associé au tramétinib pour le traitement de carcinomes neuroendocrines non résécables ou métastatiques exprimant une mutation V600E du gène *BRAF*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
NCI-MATCH (EAY131-H) phase II multicentrique n = 29 Adultes (Salama <i>et al.</i> , 2020)	<i>BRAF</i> ^{V600E} Traitements antérieurs : 1 (24 %), 2 (31 %), 3 (21 %), > 3 (24 %) ECOG : 0 (38 %), 1 (62 %) Type de tumeur : gastro-intestinale (38 %)* poumon (17 %) gynécologique (21 %) système nerveux central (17 %) hématologique (3 %) améloblastome de la mandibule (3 %)	Suivi médian : 23,0 mois TRO : 37,9 % (IC 90 % 22,9-54,9) Réponse complète/partielle : 0 %, 37,9 % Maladie stable/progressive/NE : 37,9 %, 6,9 %, 17,2 % Durée médiane de la réponse, mois (IC 90 %) : 25,1 (12,8-NA) SSP médiane, mois (IC 90 %) : 11,4 (7,2-16,3) Taux à 6 mois : 68,4 % (55,4-84,4) SG médiane : 28,6 mois
Mise à jour n = 36 [†] (Salama <i>et al.</i> , 2026)	Traitements antérieurs : 1 (12 %), 2 (25 %), 3 (50 %), ≥ 4 (12 %) ECOG : 0 (25 %), 1 (75 %) Type de tumeur (cas ajoutés et % global): gastro-intestinale (n = 3, 39 %) - cancer pancréatique (n = 1) - CNE du rectum (n = 1) - CNE du côlon (n = 1) gynécologique : cancer de l'ovaire (n = 1, 19 %) système nerveux central (n = 4, 25 %)	TRO : 36,1 % (IC 90 % 22,9-51,2) SSP médiane, mois : 11,4 Taux à 6 mois (IC 90 %) : 67,6 % (54,5-80,8) SG médiane : 28,6 mois

Sigles : *BRAF* : *B-Raf proto-oncogene, serine/thréonine kinase*; V600 : mutation de l'acide aminé valine (V) par un acide glutamique (E) à l'emplacement 600; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); IC : intervalle de confiance; n : nombre de personnes; NA : non atteinte; NE : non évaluable; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Tumeurs gastro-intestinales comprenant 4 CNE (14 %) : 2 carcinomes mixtes canaux/adénoneuroendocrines et 2 CNE du côlon.

[†] La cohorte élargie comprend 36 personnes : 29 de l'analyse primaire, dont une personne a été ultérieurement jugée inadmissible et exclue de l'analyse globale. Les résultats de deux personnes de la cohorte initiale présentant des mutations *BRAF* nouvellement confirmées ont été inclus dans l'analyse globale. Six personnes ont été nouvellement ajoutées à la cohorte finale.

2.1.2.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une mutation du gène *BRAF* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.3 MSI-H/dMMR

2.1.3.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur MSI-H/dMMR a fait l'objet de recommandations de la part de sept groupes d'experts/organisations professionnelles relativement à la prise en charge de tumeurs neuroendocrines ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique, y compris les CNE, selon lesquels l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (Chakravarty *et al.*, 2022; Eads *et al.*, 2023; Jiao *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023a; NCCN, 2025; Raverot *et al.*, 2025; Sorbye *et al.*, 2023).

Selon l'information recensée, le biomarqueur MSI-H/dMMR présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur se positionne pour le traitement des tumeurs solides qui ont progressé à la suite d'un traitement antérieur sans option alternative satisfaisante.

2.1.3.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

Les données qui soutiennent l'administration du pembrolizumab et du dostarlimab-gxly aux personnes atteintes d'un TNE de stade avancé MSI-H/dMMR sont limitées (André *et al.*, 2023; Le *et al.*, 2017; Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b; Marabelle *et al.*, 2025). L'approbation repose sur des études qui ont évalué leur efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides (voir le [tableau 6](#)).

Pembrolizumab

Une étude de phase II (KEYNOTE-016) portant sur des personnes atteintes d'un cancer MSI-H/dMMR métastatique, dont près de la moitié étaient colorectaux, comprenant quelques cas de TNE (1 %), et traités avec le pembrolizumab, a révélé un TRO de 53 % (Le *et al.*, 2017). L'efficacité du pembrolizumab a ensuite été évaluée dans une autre étude de phase II (KEYNOTE-158) auprès de personnes atteintes d'un cancer MSI-H/dMMR, autre que colorectal, non résécable ou métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement antérieur ou qui n'avaient pas toléré ce traitement (Maio *et al.*, 2022; Marabelle *et al.*, 2020b; Marabelle *et al.*, 2025). Les résultats ont montré un TRO de 34 % pour l'ensemble des cancers évalués. Les personnes de l'étude présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins un des quatre marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2), ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) définie par la présence d'au moins deux marqueurs de taille altérée parmi les cinq analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]). Seulement 3 % des personnes de la cohorte étaient atteintes d'une TNE.

Dostarlimab-gxly

Une étude de phase I (GARNET) portant sur des personnes atteintes d'une tumeur solide dMMR et traitées avec le dostarlimab-gxly à la suite d'une progression d'un traitement systémique antérieur a révélé un taux de réponse objective de 44 % (André *et al.*, 2023). Les trois quarts des personnes à l'étude étaient atteintes d'un cancer de l'endomètre (43 %) ou colorectal (32 %). Elles présentaient un système MMR défectueux (dMMR) caractérisé par la perte d'expression d'au moins un des quatre marqueurs MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2). Parmi les personnes atteintes d'autres tumeurs, 4 % avaient un carcinome corticosurrénalien ou une tumeur thymique. Le nombre exact de ces TNE n'a pas été rapporté.

Tableau 6 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers MSI-H/dMMR

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Pembrolizumab		
KEYNOTE-016 phase II n = 86 Adultes (Le <i>et al.</i> , 2017)	MSI-H/dMMR : perte d'expression MMR OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellitaires parmi 5 analysés (BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27) Traitements antérieurs : 0 (1 %), 1 (19 %), 2 (34 %), 3 (27 %), ≥ 4 (20 %) ECOG : 0 (23 %), 1 (77 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (3 %) colorectale (47 %) endomètre (17 %) pancréas (9 %) gastro-œsophagienne (6 %) intestin grêle (6 %) cholangiocarcinome (5 %) ampoule de Vater (5 %) thyroïde (1 %) ostéosarcome (1 %) prostate (1 %) inconnue (1 %) Maladie métastatique (98 %)	Suivi médian : 12,5 mois TRO : 53 % (IC 95 % 42-64) Réponse complète/partielle : 21 % / 33 % Maladie stable/progressive/NE : 23 % / 14 % / 9 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-158 Cohorte K phase II Adultes (Maio <i>et al.</i> , 2022; Marabelle <i>et al.</i> , 2020b; Marabelle <i>et al.</i> , 2025)	Analyse primaire (n = 351) / analyse élargie (n = 373) MSI-H/dMMR : perte d'expression ≥ 1 enzyme MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) OU changement de taille ≥ 2 marqueurs microsatellites parmi 5 analysés (soit [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] ou [BAT25, BAT26, Di 5S346, Di 2S123, Di 17S250]) Traitements antérieurs : 0 (3 %), 1 (41 %), 2 (25 %), 3 (16 %), 4 (6 %), ≥ 5 (9 %) ECOG : 0 (45 %), 1 (55 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (3 %) endomètre (23 %) estomac (15 %) intestin grêle (7 %) ovaire (7 %) cholangiocarcinome (6 %) pancréas (6 %) cerveau (6 %) sarcome (4 %) sein (4 %) cervicale (3 %) thyroïde (2 %) prostate (2 %) urothéliale (2 %) glandes surrénales (2 %) mésothéliome (2 %) poumon (2 %) autres (4 %) Maladie métastatique : MX (6 %), M0 (3 %), M1 (91 %) Statut PD-L1* : positif (9 %) négatif (10 %) manquant ou NE (81 %)	<u>Analyse primaire</u> Suivi médian : 37,5 mois TRO, CEI : 30,8 % (IC 95 % 25,8-36,2) Réponse complète/partielle : 8 % / 22 % Maladie stable/progressive/NE : 19 %/41 %/9 % Durée médiane de la réponse : 47,5 mois (2,1+ à 51,1+) Taux réponse durable à 1 an : 88 % Taux réponse durable à 2 ans : 74 % Taux réponse durable à 3 ans : 70 % SSP médiane, mois (IC 95 %) : 3,5 (2,3-4,2) SG moyenne mois (IC 95 %) : 20,1 (14,1-27,1) <u>Analyse élargie</u> Suivi médian : 53,7 mois TRO, CEI : 33,8 % (IC 95 % 29,0-38,8) Réponse complète/partielle : 10,7 %/23,1 % Durée médiane de la réponse : 63,2 mois (1,9+ à 63,9+) SSP médiane (IC 95 %) : 4,0 mois (2,4-4,3) SG moyenne (IC 95 %) : 19,8 mois (14,5-25,8)
Dostarlimab-gxly		
GARNET Phase I n = 327 Adultes	dMMR : n = 327 Traitements antérieurs (y compris les tx adjuvants) : 1 (42 %), 2 (36 %), ≥ 3 (22 %) ECOG : 0 (39 %), 1 (61 %)	Suivi médian : 27,7 mois Population globale : TRO, CEI : 44 % (IC 95 % 38,6-49,6) Réponse complète : 13,1 % Réponse partielle : 30,9 %

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
(André <i>et al.</i> , 2023)	Cohorte A1 : cancer endométrial (n = 141, 43 %) Cohorte F : cancer non endométrial (n = 186, 57 %) NEUROENDOCRINE (nd) colorectal (32,1 %) gastrique et jonction œsogastrique (6,4 %) intestin grêle (5,8 %) pancréas (3,4 %) biliaire (3,1 %) ovaire (2,1 %) autres[†] (4,0 %) Maladie avancée ou récidivante (nd)	Durée médiane de la réponse : NE (IC :95 % NE-NE) Taux de réponse durable ≥ 12 mois : 72,2 % Cohorte F : TRO, CEI : 43,1 % (IC 95 % 36,2-50,2) Réponse complète : 11 % Réponse partielle : 32 %

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); MLH1 : *mutL homolog 1*; MMR/dMMR : système de réparation des mésappariements/défectueux; MSH2/6 : *mutS homolog 2/6*; MSI-H : instabilité microsatellitaire - élevée; n : nombre de personnes; nd : non disponible; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; PMS2 : *PMS1 homolog 2*; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective; tx : traitements.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Le statut est positif si le score positif combiné PD-L1 est supérieur ou égal à 1.

† Comprend le carcinome corticosurrénalien, le mésothéliome, les cancers d'origine inconnue, de l'œsophage, du sein, des organes génitaux féminins, le carcinome rénal à cellules claires, le sarcome et la tumeur thymique.

2.1.3.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur MSI-H/dMMR est présentée au [tableau 2](#).

2.1.4 NTRK

2.1.4.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés aux gènes qui ont la caractéristique NTRK ont fait l'objet de recommandations de la part de 9 groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge de tumeurs neuroendocrines ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (Awada *et al.*, 2022; Bebb *et al.*, 2021; Chakravarty *et al.*, 2022; Eads *et al.*, 2023; Garrido *et al.*, 2021; Naito *et al.*, 2023; NCCN, 2025; Petaccia de Macedo *et al.*, 2023; Xu *et al.*, 2022).

Selon l'information recensée, les fusions *NTRK* présentent une valeur prédictive de la réponse à l'entrectinib, au larotrectinib et au repotrectinib. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement des tumeurs neuroendocrines non résécables ou métastatiques devient pertinente lorsque les autres options thérapeutiques efficaces ont été épuisées.

2.1.4.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations en lien avec la valeur prédictive du biomarqueur

Entrectinib, larotrectinib, repotrectinib

L'activité antitumorale de trois inhibiteurs des récepteurs TRK (TRKA, TRKB et TRKC codés par les gènes *NTRK1*, *NTRK2* et *NTRK3*, respectivement) a été évaluée auprès de personnes porteuses de divers types de tumeur solide présentant une fusion d'un gène *NTRK*. Des études de phases I et II ont révélé un taux de réponse objective de 61 %, 79 % et 59 % pour l'entrectinib, le larotrectinib et le repotrectinib, respectivement (Besse *et al.*, 2026; Demetri *et al.*, 2022; Doebele *et al.*, 2020; Drilon *et al.*, 2018; Drilon *et al.*, 2017; Hong *et al.*, 2020; Solomon *et al.*, 2023)

Parmi les 121, 159 et 120 personnes incluses dans ces analyses, 31, 30 et 27 fusions géniques *NTRK* différentes ont été décelées, respectivement. La plupart des personnes présentaient une fusion impliquant le gène *NTRK1* ou *NTRK3*; près de la moitié d'entre elles étaient porteuses d'une fusion *ETV6-NTRK3*, alors que 18 % étaient porteuses de la fusion *TPM3-NTRK1*. Seulement 4 % des personnes incluses dans ces études étaient atteintes d'une tumeur neuroendocrine (type de fusion non précisé).

Tableau 7 Efficacité de l'entrectinib, du larotrectinib et du repotrectinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion d'un gène *NTRK*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Entrectinib		
ALKA-372-001 STARTRK-1 STARTRK-2 analyse combinée phases I/II Adultes (Demetri <i>et al.</i> , 2022; Doebele <i>et al.</i> , 2020; Drilon <i>et al.</i> , 2017)	Analyse primaire (n = 54)/élargie (n = 121) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (57 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/5 %) <i>NTRK3</i> (41 %/55 %) 31 fusions géniques différentes comprenant : <i>ETV6-NTRK3</i> (46 %/45 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (7 %/13 %) <i>TPR-NTRK1</i> (7 %/6 %) Autres* (40 %/36 %) Traitements antérieurs : 0 (37 %/31 %), 1 (20 %/29 %), 2 (26 %/22 %), 3 (7 %/10 %), ≥ 4 (9 %/9 %) Statut ECOG : 0 (43 %/44 %) 1 (46 %/47 %) 2 (11 %/9 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (6 %/4 %) sarcome (24 %/22 %) poumon (19 %/18 %)	<u>Analyse primaire</u> Suivi médian : 12,9 mois (EIQ 8,77-18,76) TRO, CEI : 57 % (IC 95 % 43,2-70,8) Réponse complète : 7 % Réponse partielle : 50 % Maladie stable : 17 % Maladie progressive : 7 % Non évalué : 13 % Durée médiane de la réponse, CEI : 10,4 mois (IC 95 % 7,1-NE) <u>Analyse élargie</u> Suivi médian : 25,8 mois TRO, CEI : 61,2 % (IC 95 % 51,9-69,9) Réponse complète : 16 % Réponse partielle : 46 % Maladie stable : 11 % Maladie progressive : 11 % Non évalué : 12 % Durée médiane de la réponse, CEI : 20,0 mois (IC 95 % 13,0-38,2)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	glandes salivaires (13 %/20 %) sein (11 %/6 %) thyroïde (9 %/11 %) colorectale (7 %/8 %) pancréas (6 %/3 %) gynécologique (4 %/2 %) cholangiocarcinome (2 %/1 %) tête et cou (0 %/2 %) gastro-intestinale (0 %/1 %) neuroblastome (0 %/1 %) inconnue (0 %/3 %)	
Larotrectinib		
LOXO-TRK-14001 SCOUT NAVIGATE analyse combinée phases I/II Enfants, adolescents et adultes (Drilon <i>et al.</i> , 2018; Hong <i>et al.</i> , 2020)	Analyse primaire (n = 55)/élargie (n = 159) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (45 %/40 %) <i>NTRK2</i> (2 %/3 %) <i>NTRK3</i> (53 %/55 %) non confirmée (0 %/2 %) 30 <i>fusions</i> géniques différentes comprenant : <i>ETV6-NTRK3</i> (51 %/47 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (16 %/18 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (9 %/7 %) autres [†] (24 %/28 %) Traitements antérieurs : 0 (20 %/22 %), 1 (29 %/30 %), 2 (16 %/21 %), ≥ 3 (35 %/26 %) ECOG : 0 (44 %/48 %) 1 (49 %/38 %) 2 (7 %/12 %) 3 (0 %/2 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (nd) sarcome tissus mous (38 %/44 %) glandes salivaires (22 %/13 %) thyroïde (9 %/16 %) côlon (7 %/5 %) poumon (7 %/8 %) mélanome (7 %/4 %) cholangiocarcinome (4 %/1 %) sein (2 %/3 %) appendice (2 %/< 1 %) pancréas (2 %/1 %) autres (0 %/< 5 %) Maladie : Métastatique (82 %/75 %) Localement avancée (18 %/25 %)	<u>Analyse primaire</u> TRO, CEI : 75 % (IC 95 % 61-85) Réponse complète : 13 % Réponse partielle : 62 % Maladie stable : 13 % Maladie progressive : 9 % Non évalué : 4 % Durée médiane de la réponse : non atteinte (suivi médian : 8,3 mois) Taux réponse durable à 6 mois : 83 % Taux réponse durable à 12 mois : 71 % <u>Analyse élargie</u> TRO : 79 % (IC 95 % 72-85) Réponse complète : 16 % Réponse partielle : 63 % Maladie stable : 12 % Maladie progressive : 6 % Non évalué : 3 % Durée médiane de la réponse : 35,2 mois (IC 95 % 22,8-NE) Taux réponse durable à 12 mois : 80 % (IC 95 % 71-89)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
Repotrectinib		
TRIDENT-1 phase I/II Adultes (Solomon <i>et al.</i> , 2023)	Personnes ITK naïves (n = 40)/ITK prétraitées (n = 48) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (45 %/25 %) <i>NTRK2</i> (5 %/6 %) <i>NTRK3</i> (43 %/67 %) non confirmé (5 %/0 %) 27 fusions géniques différentes comprenant : <i>ETV6-NTRK3</i> (30 %/50 %) <i>TPM3-NTRK1</i> (18 %/6 %) <i>EML4-NTRK3</i> (5 %/10 %) <i>LMNA-NTRK1</i> (0 %/8 %) autres [‡] (40 %/23 %) Traitements antérieurs : 1 ou plus (70 %/ nd) 2 ou plus (nd / 77 %) 3 ou plus (7,5 %/46 %) ECOG : 1 (55 %/60 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (0 %/4 %) poumon (53 %/29 %) thyroïde (13 %/8 %) glandes salivaires (8 %/17 %) sarcome tissus mous (8 %/13 %) sein (5 %/2 %) glioblastome (3 %/6 %) cholangiocarcinome (3 %/4 %) colorectal (3 %/4 %) tumeurs des gaines des nerfs périphériques (3 %/4 %) pancréas (0 %/4 %) autres [§] (5 %/4 %) Maladie : métastatique (98 %/96 %) localement avancé (2 %/4 %)	<u>Personnes ITK naïves</u> Suivi médian : 17,8 mois (écart : 8,7-64,6) TRO, CEI : 58 % (IC 95 % 41-73) Réponse complète : 15 % Réponse partielle : 43 % Durée médiane de la réponse, CEI : NE (IC 95 % NE-NE) Taux de réponse durable à 12 mois : 86 % (IC 95 % 71-100) SSP à 12 mois : 56 % (IC 95 % 40-72) <u>Personnes ITK prétraitées</u> Suivi médian : 20,1 mois (écart : 8,7-69,4) TRO, CEI : 50 % (IC 95 % 35-65) Réponse complète : 0 %/ Réponse partielle : 50 % NEUROENDOCRINE : 3/3 Durée médiane de la réponse, CEI : 9,9 mois (IC 95 % 7,4-13,0) Taux de réponse durable à 12 mois : 39 % (IC 95 % 16-62) SSP à 12 mois : 22 % (IC 95 % 8-36)
TRIDENT-1 phase I/II Adultes Mise à jour (Besse <i>et al.</i> , 2026)	Personnes ITK naïves (n = 51)/ITK prétraitées (n = 69) Gène <i>NTRK</i> : <i>NTRK1</i> (49 %/32 %) <i>NTRK2</i> (4 %/6 %) <i>NTRK3</i> (47 %/62 %) Traitements antérieurs : 0 (35 %/0 %) 1 (35 %/26 %) 2 (24 %/33 %)	<u>Personnes ITK naïves</u> Suivi médian : 25,7 mois (écart : 8,7-74,5) TRO, CEI : 59 % (IC 95 % 44-72) Durée médiane de la réponse, CEI : NE (IC 95 % NE-NE) SSP médiane : 30 mois (9,0-NE) <u>Personnes ITK prétraitées</u> Suivi médian : 21,3 mois (écart : 8,4-79,2)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	≥ 3 (6 %/41 %) ECOG : 0 (45 %/39 %) 1 (55 %/61 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (0 %/4 %) poumon (53 %/25 %) thyroïde (12 %/10 %) glandes salivaires (10 %/17 %) sarcome tissus mous (6 %/14 %) sein (4 %/1 %) glioblastome (2 %/4 %) cholangiocarcinome (2 %/3 %) colorectal (4 %/6 %) tumeurs des gaines des nerfs périphériques (2 %/3 %) pancréas (0 %/4 %) autres[¶] (6 %/7 %)	TRO, CEI : 48 % (IC 95 % 36-60) Durée médiane de la réponse, CEI : 9,8 mois (7,4-13,0) SSP médiane : 7,4 mois (IC 95 % 3,9-9,7)

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : échelle de statut de performance (Eastern Cooperative Oncology Group); EIQ : écart interquartile; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase; n : nombre de personnes; NE : non évaluable; NTRK : *neurotrophic receptor tyrosine kinase*; SNG : séquençage de nouvelle génération; SSP : survie sans progression; TRO : taux de réponse objective.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Les autres partenaires incluent *LMNA-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK1*, *PEAR1-NTRK1*, *EML4-NTRK3*, *CD74-NTRK1*, *PLEKHA6-NTRK1*, *CDC42BPA-NTRK1*, *EPS15L1-NTRK1*, *RBPMS-NTRK3*, *ERC1-NTRK1*, *PDIA3-NTRK1*, *TRIM33-NTRK1*, *AKAP13-NTRK3*, *KIF7-NTRK3*, *FAM19A2-NTRK3*, *CGN-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK2*, *SEL1L-NTRK1*, *SPECC1L-NTRK3*, *IRFBP2-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK3*, *STRN-NTRK3*, *EPS15-NTRK1*, *SCAPER-NTRK3*, *MAMDC2-NTRK2*, *IQGAP-NTRK3*, *FOXB2-NTRK2*, *ZNF382-NTRK1*.

† Les autres partenaires incluent *IRF2BP2-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK1*, *CTRC-NTRK1*, *GON4L-NTRK1*, *PDE4DIP-NTRK1*, *PLEKHA6-NTRK1*, *PPL-NTRK1*, *STRN-NTRK2*, *TPM4-NTRK3*, *TPR-NTRK1*, *TRIM63-NTRK1*, *EML4-NTRK3*, *EPS15-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK3*, *ARNT2-NTRK3*, *ATP1A4-NTRK1*, *CD74-NTRK1*, *DDR2-NTRK1*, *DIAPH1-NTRK1*, *GNAQ-NTRK2*, *IQGAP1-NTRK3*, *MYO5A-NTRK3*, *NFASC-NTRK1*, *RBPMS-NTRK2*, *SPECC1L-NTRK3*, *TFG-NTRK3*, *TRAF2-NTRK2*.

‡ Les autres partenaires incluent *IRF2BP2-NTRK1*, *PEAR1-NTRK1*, *ATP2B2-IT2-NTRK1*, *GOLGB1-NTRK1*, *IL1RL2-NTRK2*, *LRPPRC-NTRK3*, *LRRC71-NTRK1*, *RBPMS-NTRK3*, *SLC28A3-NTRK2*, *SQSTM1-NTRK1*, *STRN3-NTRK1*, *TMED3-NTRK3*, *TPR-NTRK1*, *TRIM33-NTRK1*, *ATP1B1-NTRK1*, *BCR-NTRK2*, *ETV6-NTRK2*, *GP2-NTRK1*, *KANK2-NTRK2*, *PRDX1-NTRK1*, *RBPMS-NTRK3*, *SEL1L-NTRK1*, *SQSTM1-NTRK3*, *STRN3-NTRK3*.

§ Autres cancers incluent les cancers de l'œsophage, tête et cou, de la vésicule biliaire et les cancers d'origine inconnue.

|| n = 144 (nombre de personnes atteintes d'une tumeur solide NTRK+), l'efficacité a porté sur n = 120.

¶ Autres cancers incluent le cancer du col de l'utérus, de l'œsophage, tumeur stromale gastro-intestinale, cancer de la vésicule biliaire, cancer de la tête et du cou, carcinome mucoépidermoïde, cancer de la prostate et un cancer d'origine inconnue.

2.1.4.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.5 RET

2.1.5.1 Lignes directrices repérées

Les biomarqueurs associés au gène *RET* (*Rearranged during transfection*) ont fait l'objet de recommandations de la part de deux organismes en lien avec la prise en charge de tumeurs neuroendocrines de stade avancé (Eads *et al.*, 2023; NCCN, 2025).

Selon l'information recensée, les fusions *RET* présentent une valeur prédictive de la réponse au selpercatinib. Cette molécule est un inhibiteur qui bloque de façon sélective le site de la liaison de l'ATP (adénosine triphosphate) du récepteur à activité tyrosine kinase de *RET*, empêche la signalisation en aval et provoque l'apoptose des cellules tumorales (Wirth *et al.*, 2020).

2.1.5.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations relatives à la valeur prédictive du biomarqueur

Selpercatinib

L'activité antitumorale du selpercatinib, en dehors du contexte du traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer de la thyroïde, a été évaluée auprès de 45 personnes porteuses d'une tumeur présentant une fusion du gène *RET*, dont la maladie avait progressé durant ou à la suite d'un traitement systémique ou qui n'avaient reçu aucun traitement préalable (Subbiah *et al.*, 2022). L'étude LIBRETTO-001 a révélé un taux de réponse objective de 44 % pour l'ensemble des personnes atteintes de divers types de cancer. Au total, 15 partenaires de fusion différents ont été décelés; *CCDC6*, *KIF5B* et *NCOA4* étaient les plus communs, représentant les deux tiers de la population à l'étude. Seulement 2 % des sujets de l'étude étaient atteints d'une TNE rectale (n = 1).

Tableau 8 Efficacité du selpercatinib pour le traitement des cancers porteurs d'une fusion du gène *RET*

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
LIBRETTO-001 Phase I/II multicentrique n = 45 adultes (Subbiah <i>et al.</i> , 2022)	15 partenaires de fusion différents comprenant : <i>NCOA4</i> (38 %) <i>CCDC6</i> (16 %) <i>KIF5B</i> (9 %) réarrangement <i>RET</i> (7 %) autres* (31 %) Traitements antérieurs : 0 (9 %), 1-2 (60 %), ≥ 3 (31 %) ECOG : 0 (33 %), 1 (60 %), 2 (7 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE RECTALE (2 %) pancréas (27 %) côlon (22 %) glandes salivaires (9 %) sarcome (7 %) inconnu (7 %) carcinome de la peau (4 %) cholangiocarcinome (4 %) sein (4 %) xanthogranulome (4 %) carcinoïde (2 %)	Suivi médian : 14,9 mois (EIQ 14,5-28,8) TRO, CEI : 43,9 % (IC 95 % 28,5-60,3) Réponse complète : 5 % Réponse partielle : 39 % Maladie stable : 34 %, Maladie progressive : 7 %, NE : 15 % Durée médiane de la réponse : 24,5 mois (IC 95 % 9,2-NE) SSP médiane : 13,2 mois (IC 95 % 7,4-26,2)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	ovaire (2 %) carcinosarcome pulmonaire (2 %) intestin grêle (2 %) Maladie métastatique (96 %)	

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; EIQ : écart interquartile; IC : intervalle de confiance; n : nombre de personnes; NE : non évaluable; RET : *rearranged during transfection*; TRO : taux de réponse objective.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Les autres partenaires incluent *ETV6*, *TRIM24*, *ERC1*, *GOLGA5*, *GPHN*, *PRKAR1A*, *RASAL2*, *CGNL1*, *SPECC1L*, *TAF3*, *TFG* et *TRIM33*.

2.1.5.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à une altération dans les gènes *NTRK* est présentée au [tableau 2](#).

2.1.6 TMB-H

2.1.6.1 Lignes directrices repérées

Le biomarqueur TMB-H a fait l'objet de recommandations de la part de sept groupes d'experts/organisations professionnelles en lien avec la prise en charge des tumeurs neuroendocrines de stades avancés ou celle de tumeurs solides visées par une approche thérapeutique agnostique – selon laquelle l'attribution du traitement repose sur les biomarqueurs décelés, indépendamment du siège tumoral et de l'histologie (Chakravarty *et al.*, 2022; Eads *et al.*, 2023; Jiao *et al.*, 2023; Krämer *et al.*, 2023; Mishima *et al.*, 2023b; NCCN, 2025; Raverot *et al.*, 2025).

Selon l'information recensée, le biomarqueur TMB-H (≥ 10 mutations par mégabase) présente une valeur prédictive de la réponse aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Lorsque précisée, l'utilité clinique de ce biomarqueur pour le traitement des TNE de stade avancé se positionne dans le cadre des tumeurs solides qui ont progressé à la suite d'un traitement antérieur sans option de remplacement satisfaisante.

2.1.6.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations relatives à la valeur prédictive du biomarqueur

Pembrolizumab

L'approbation du pembrolizumab pour le traitement des TNE de stade avancé TMB-H repose sur les résultats d'une étude qui a évalué son efficacité pour le traitement agnostique des tumeurs solides.

Une analyse exploratoire planifiée dans le cadre de l'étude KEYNOTE-158 a évalué l'activité antitumorale du pembrolizumab chez des personnes atteintes de divers types de cancer non résécable ou métastatique, en fonction de la charge mutationnelle tumorale (TMB) (Marabelle *et al.*, 2020a). Les résultats ont montré un TRO supérieur dans le groupe TMB-H en comparaison avec le groupe non TMB-H (28 % vs 6 %). La charge

mutationnelle élevée (TMB-H) était définie par la présence d'au moins 10 mutations par mégabase. Seulement cinq cas (5 %) de cancer de tumeurs neuroendocrines étaient inclus dans le groupe TMB-H.

Tableau 9 Efficacité du pembrolizumab pour le traitement des cancers TMB-H

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
KEYNOTE-158 phase II analyse exploratoire planifiée n = 790 Adultes [Marabelle <i>et al.</i> , 2020a]	TMB-H ≥ 10 mut/Mb TMB-H (n = 102)/non TMB-H (n = 688) Traitements antérieurs : 0 (1 %/3 %), 1 (43 %/37 %), 2 (37 %/27 %), 3 (6 %/16 %), ≥ 4 (13 %/15 %) ECOG : 0 (41 %/40 %) 1 (58 %/59 %) 2 (1 %/< 1 %) Type de tumeur : NEUROENDOCRINE (5 %/12 %) poumon (33 %/6 %) cervicale (16 %/9 %) endométriale (15 %/10 %) anale (14 %/11 %) vulvaire (12 %/9 %) salivaire (3 %/11 %) thyroïdienne (2 %/11 %) mésothéliome (1 %/12 %) biliaire (0 %/9 %) Maladie métastatique : M0 (9 %/10 %), M1 (91 %/90 %) Statut PD-L1* : positif (67 %/56 %) négatif (28 %/40 %) manquant ou NE (5 %/4 %) Statut MSI : MSI-H (14 %/0 %) Non MSI-H (79 %/98 %) manquant (7 %/2 %)	Suivi médian : 37,1 mois (EIQ 35,0-38,3) TMB-H vs non TMB-H Taux de réponse objective, CEI : 28 % (IC 95 % 19-40) vs 6 % (IC 95 % 5-8) Réponse complète : 4 % vs 2 % Réponse partielle : 25 % vs 5 % Maladie stable : 14 % vs 33 % Maladie progressive : 47 % vs 51 % NE ou non évalué : 11 % vs 10 % Durée médiane de la réponse : non atteinte (2,2+ à 34,8+) vs 33,1 mois (4,0-35,7+) Taux de réponse durable, % (IC 95 %) à 1 an : 67 (46-96) vs 81 (65-90) à 2 ans : 67 (46-96) vs 58 (41-72)

Sigles : CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; mut/Mb : mutations par mégabase; MSI-H : instabilité microsatellitaire – élevée; n : nombre de personnes; NE : non évaluable; PD-L1 : *programmed cell death ligand 1*; TMB-H : charge mutationnelle tumorale - élevée; vs : versus.

Les résultats présentés en caractères gras désignent le paramètre d'évaluation principal de l'étude.

* Le statut est positif si le « score positif combiné PD-L1 » est supérieur ou égal à 1.

2.1.6.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés au biomarqueur TMB-H est présentée au [tableau 2](#).

2.1.7 VHL

2.1.7.1 Lignes directrices repérées

L’altération germinale du gène *von Hippel-Lindau* (VHL) a fait l’objet de recommandations de la part de deux organismes en lien avec la prise en charge de certaines tumeurs neuroendocrines associées à la maladie de von Hippel-Lindau. La détection d’une altération du gène *VHL* présente une valeur prédictive de la réponse au belzutifan dans le cas de certaines tumeurs, notamment des TNE pancréatiques progressives et localisées, qui ne nécessitent pas une ablation chirurgicale immédiate ou lorsque les interventions locales ne sont plus adaptées ou contre-indiquées (NCCN, 2025; NICE, 2024).

2.1.7.2 Synthèse des données probantes qui soutiennent les recommandations relatives à la valeur prédictive du biomarqueur

Belzutifan

L’activité antitumorale du belzutifan pour le traitement des TNE pancréatiques non métastatiques associées à la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) repose sur les résultats d’une étude qui a évalué son efficacité et son innocuité chez des personnes atteintes d’un adénocarcinome rénal (AR) non métastatique, d’un hémangioblastome (HB) du système nerveux central et de tumeurs neuroendocrines pancréatiques (TNE-Pan) (Jonasch *et al.*, 2021). Le TRO a été le paramètre d’évaluation principal pour l’AR et secondaire pour les autres tumeurs comprenant les TNE-Pan. La durée de la réponse, la SSP ainsi que le délai avant la chirurgie ont été les paramètres secondaires. Les résultats ont montré un TRO de 91 % pour les personnes atteintes d’une TNE pancréatique après un suivi médian de 50 mois.

Tableau 10 Efficacité du belzutifan pour le traitement des TNE pancréatiques localisées associées à la maladie de VHL

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
LITESPARK-004 phase II n = 61* Adultes (Jonasch <i>et al.</i> , 2021; Srinivasan <i>et al.</i> , 2025)	n = 61 (altération germinale du gène <i>VHL</i> confirmée) : TNE-Pan : 22 (36 %) HB-SNC : 50 (82 %) HB de la rétine : 14 (23 %) Traitement chirurgical antérieur lié à la maladie de VHL : Total ≥ 1 : 59 (97 %) AR : 47 (77 %) Lésions pancréatiques (cystadénomes séreux et TNE-Pan) : 9 (15 %) HB-SNC : 46 (75 %) HB rétinien : 26 (43 %)	<u>TNE-Pan</u> Suivi médian : 21,8 mois (EIQ 20,2-30,1) Taux de réponse objective, CEI : 91 % (IC 95 % 71-99) Réponse complète : 14 % Réponse partielle : 77 % Maladie stable : 9 % Maladie progressive : 0 % NE : 0 % Délai de réponse médian : 5,5 mois (écart : 2,5-16,4) Durée de réponse médiane : NA mois NA (2,9+ à 22,3+) Suivi médian : 49,9 mois (EIQ 48,9-52,2)

Étude	Caractéristiques de base	Résultats
	ECOG : 0 (82 %) 1 (16 %) 2 (2 %)	Taux de réponse objective, CEI : 91 % (IC 95 % 71-99) Réponse complète : 50 % Réponse partielle : 41 % Maladie stable : 9 % Maladie progressive : 0 % NE : 0 % Délai de réponse médian : 8,2 mois (intervalle : 5,5-10,9) Durée de réponse médiane, mois : NE (IC 95 % NE-NE) SSP [†] à 42 mois : 79 % (IC 95 % 65-88) SSP [†] médiane : 49,8 mois (IC 95 % 49,8-NE) SSP médiane (TNE-Pan) : NE mois (IC 95 % NE-NE)

Sigles : AR : adénocarcinome rénal; CEI : comité d'examen indépendant; EIQ : écart interquartile; HB : hémangioblastome; NE : non évaluable; SNC : système nerveux central; SSP : survie sans progression; TNE-Pan : tumeurs neuroendocrines pancréatiques, VHL : von Hippel-Lindau.

* L'étude a porté sur 61 cas dont 22 personnes sont atteintes d'une tumeur neuroendocrine pancréatique et 50 d'un hémangioblastome du système nerveux central.

† La SSP estimée pour la cohorte globale.

2.1.7.3 Statut du médicament associé au biomarqueur prédictif

L'information relative au statut d'homologation et de remboursement des médicaments associés à l'altération du gène *VHL* est présentée au [tableau 2](#).

CONCLUSION

Les tumeurs neuroendocrines de stade avancé sont des pathologies rares. Un certain nombre de biomarqueurs tumoraux ont été considérés par des organisations nationales et internationales comme ayant une valeur prédictive, soit des mutations des gènes *BRAF*, des altérations du gène *VHL*, des fusions impliquant les gènes *NTRK* et *RET*, l'instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), les défauts de réparation des mésappariements (dMMR) et la charge mutationnelle tumorale élevée (TMB-H). La capacité de ces gènes à prédire la réponse au traitement repose sur des cohortes portant sur diverses tumeurs solides, dont un nombre très limité de TNE.

En plus de leur capacité à prédire la réponse au traitement, certains de ces biomarqueurs, ainsi que Ki-67, présentent également une valeur pronostique et/ou diagnostique, selon certains organismes. Seul le traitement lié à l'altération du gène *VHL* est associé à un traitement disponible au Québec, alors que d'autres sont associés à des médicaments homologués pour d'autres indications, qui n'ont pas été évalués ou qui ont fait l'objet d'un refus d'inscription pour les indications concernées. Les cliniciens consultés ont affirmé que l'information livrée par la recherche de ces biomarqueurs est essentielle à la prise en charge des personnes atteintes d'une TNE de stade avancé. Elle contribue à une meilleure caractérisation de la maladie et permet à un certain nombre de personnes atteintes d'en bénéficier. Pour trouver les essais cliniques en cours au Québec qui ont abordé le traitement des TNE, les lecteurs sont invités à consulter le [Registre public des essais cliniques du Québec](#).

RÉFÉRENCES

- André, T., Berton, D., Curigliano, G., Sabatier, R., Tinker, A. V., Oaknin, A., Ellard, S., de Braud, F., Arkenau, H. T., Trigo, J., Gravina, A., Kristeleit, R., Moreno, V., Abdeddaim, C., Vano, Y. A., Samouëlian, V., Miller, R., Boni, V., Torres, A. A., . . . Banerjee, S. (2023). Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open*, 6(11), e2341165. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.41165>
- Awada, A., Berghmans, T., Clement, P. M., Cuppens, K., De Wilde, B., Machiels, J. P., Pauwels, P., Peeters, M., Rottey, S. et Van Cutsem, E. (2022). Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. *Critical Reviews in Oncology-Hematology*, 169, 103564. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103564>
- Bebb, D. G., Banerji, S., Blais, N., Desmeules, P., Gill, S., Grin, A., Feilotter, H., Hansen, A. R., Hyrcza, M., Krzyzanowska, M., Melosky, B., Noujaim, J., Purgina, B., Ruether, D., Simmons, C. E., Soulieres, D., Torlakovic, E. E. et Tsao, M. S. (2021). Canadian Consensus for Biomarker Testing and Treatment of TRK Fusion Cancer in Adults. *Curr Oncol*, 28(1), 523-548. <https://doi.org/10.3390/curroncol28010053>
- Besse, B., Lin, J. J., Bazhenova, L., Goto, K., de Langen, A. J., Kim, D.-W., Wolf, J., Springfield, C., Popat, S., Lim, D. W. T., Nagasaka, M., Hong, J. Y., Baik, C. S., Hervieu, A., Moreno, V., Yang, N., Kollengode, K., Yang, H., Xu, Y., . . . Solomon, B. J. (2026). Repotrectinib in NTRK fusion–positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04079-7>
- Chakravarty, D., Johnson, A., Sklar, J., Lindeman, N. I., Moore, K., Ganesan, S., Lovly, C. M., Perlmutter, J., Gray, S. W., Hwang, J., Lieu, C., André, F., Azad, N., Borad, M., Tafe, L., Messersmith, H., Robson, M. et Meric-Bernstam, F. (2022). Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. *Journal of Clinical Oncology*, 40(11), 1231-1258. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02767>
- Dasari, A., Wallace, K., Halperin, D. M., Maxwell, J., Kunz, P., Singh, S., Chasen, B. et Yao, J. C. (2025). Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms in the US. *JAMA Network Open*, 8(6), e2515798-e2515798. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.15798>
- Demetri, G. D., De Braud, F., Drilon, A., Siena, S., Patel, M. R., Cho, B. C., Liu, S. V., Ahn, M. J., Chiu, C. H., Lin, J. J., Goto, K., Lee, J., Bazhenova, L., John, T., Fakih, M., Chawla, S. P., Dziadziuszko, R., Seto, T., Heinzmann, S., . . . Rolfo, C. (2022). Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, 28(7), 1302-1312. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-21-3597>

- Dev, I. D., Puranik, A. D., Trikalinos, N. A., Girod, B. J., Kim, H. et Prasad, V. (2025). Theranostics in Lung Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med*, 55(2), 221-233. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2025.02.010>
- Dizdar, L., Werner, T. A., Drusenheimer, J. C., Möhlendick, B., Raba, K., Boeck, I., Anlauf, M., Schott, M., Göring, W., Esposito, I., Stoecklein, N. H., Knoefel, W. T. et Krieg, A. (2019). BRAF(V600E) mutation: A promising target in colorectal neuroendocrine carcinoma. *Int J Cancer*, 144(6), 1379-1390. <https://doi.org/10.1002/ijc.31828>
- Doebele, R. C., Drilon, A., Paz-Ares, L., Siena, S., Shaw, A. T., Farago, A. F., Blakely, C. M., Seto, T., Cho, B. C., Tosi, D., Besse, B., Chawla, S. P., Bazhenova, L., Krauss, J. C., Chae, Y. K., Barve, M., Garrido-Laguna, I., Liu, S. V., Conkling, P., . . . Demetri, G. D. (2020). Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology*, 21(2), 271-282. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
- Drilon, A., Laetsch, T. W., Kummar, S., DuBois, S. G., Lassen, U. N., Demetri, G. D., Nathenson, M., Doebele, R. C., Farago, A. F., Pappo, A. S., Turpin, B., Dowlati, A., Brose, M. S., Mascarenhas, L., Federman, N., Berlin, J., El-Deiry, W. S., Baik, C., Deeken, J., . . . Hyman, D. M. (2018). Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*, 378(8), 731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
- Drilon, A., Siena, S., Ou, S. I., Patel, M., Ahn, M. J., Lee, J., Bauer, T. M., Farago, A. F., Wheler, J. J., Liu, S. V., Doebele, R., Giannetta, L., Cerea, G., Marrapese, G., Schirru, M., Amatu, A., Bencardino, K., Palmeri, L., Sartore-Bianchi, A., . . . De Braud, F. G. (2017). Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov*, 7(4), 400-409. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-16-1237>
- Eads, J. R., Halfdanarson, T. R., Asmis, T., Bellizzi, A. M., Bergsland, E. K., Dasari, A., El-Haddad, G., Frumovitz, M., Meyer, J., Mittra, E., Myrehaug, S., Nakakura, E., Raj, N., Soares, H. P., Untch, B., Vijayvergia, N. et Chan, J. A. (2023). Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Related Cancer*, 30(8), 01. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0206>
- Elvebakken, H., Hjortland, G. O., Garresori, H., Andresen, P. A., Janssen, E. A. M., Vintermyr, O. K., Lothe, I. M. B. et Sorbye, H. (2023). Impact of KRAS and BRAF mutations on treatment efficacy and survival in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(4), e13256. <https://doi.org/10.1111/jne.13256>
- Fazio, N. et La Salvia, A. (2025). Newly emerging tyrosine kinase inhibitors for the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Expert Opin Emerg Drugs*, 30(2), 149-157. <https://doi.org/10.1080/14728214.2025.2508994>

- Garcia-Carbonero, R., Matute Teresa, F., Mercader-Cidoncha, E., Mitjavila-Casanovas, M., Robledo, M., Tena, I., Alvarez-Escola, C., Aristegui, M., Bella-Cueto, M. R., Ferrer-Albiach, C. et Hanzu, F. A. (2021). Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and **treatment** of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico*, 23(10), 1995-2019. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02622-9>
- Garrido, P., Hladun, R., de Álava, E., Álvarez, R., Bautista, F., López-Ríos, F., Colomer, R. et Rojo, F. (2021). Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico*, 23(8), 1529-1541. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0>
- Hong, D. S., DuBois, S. G., Kummar, S., Farago, A. F., Albert, C. M., Rohrberg, K. S., van Tilburg, C. M., Nagasubramanian, R., Berlin, J. D., Federman, N., Mascarenhas, L., Geoerger, B., Dowlati, A., Pappo, A. S., Bielack, S., Doz, F., McDermott, R., Patel, J. D., Schilder, R. J., . . . Drilon, A. (2020). Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*, 21(4), 531-540. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30856-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30856-3)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2022a). *Profilage moléculaire des tumeurs solides adultes. Focus PanelMC (IlluminaMC) – Analyse de 52 biomarqueurs somatiques*. <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/profilage-moleculaire-des-tumeurs-solides-adultes-focus-panelmc-illuminamc-analyse-de-52-biomarqueurs-somatiques.html>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. (2022b). *Stratégies de classification et de stratification des variants somatiques*. <https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/strategies-de-classification-et-de-stratification-des-variants-somatiques.html>
- Janson, E. T., Knigge, U., Dam, G., Federspiel, B., Gronbaek, H., Stalberg, P., Langer, S. W., Kjaer, A., Arola, J., Schalin-Jantti, C., Sundin, A., Welin, S., Thiis-Evensen, E. et Sorbye, H. (2021). Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncologica*, 60(7), 931-941. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1921262>
- Jiao, F., Cui, J., Fu, D., Li, Q., Wu, Z., Teng, Z., Zhang, H., Zhou, J., Zhang, Z., Chen, X., Zhou, Y., Li, Y., Mou, Y., Qin, R., Sun, Y., Jin, G., Cheng, Y., Wang, J., Ren, G., . . . Wang, L. (2023). Chinese Medical Association consensus for standardized diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Chinese Medical Journal*, 136(20), 2397-2411. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002848>

- Jonasch, E., Donskov, F., Iliopoulos, O., Rathmell, W. K., Narayan, V. K., Maughan, B. L., Oudard, S., Else, T., Maranchie, J. K., Welsh, S. J., Thamake, S., Park, E. K., Perini, R. F., Linehan, W. M. et Srinivasan, R. (2021). Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*, 385(22), 2036-2046. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103425>
- Kang, Y. J., O'Haire, S., Franchini, F., M, I. J., Zalcberg, J., Macrae, F., Canfell, K. et Steinberg, J. (2022). A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep*, 12(1), 20495. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23319-1>
- Krämer, A., Bochtler, T., Pauli, C., Baciarello, G., Delorme, S., Hemminki, K., Mileschkin, L., Moch, H., Oien, K., Olivier, T., Patrikidou, A., Wasan, H., Zarkavelis, G., Pentheroudakis, G. et Fizazi, K. (2023). Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up^{☆}. *Annals of Oncology*, 34(3), 228-246. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.013>
- Ku, E. J., Kim, K. J., Kim, J. H., Kim, M. K., Ahn, C. H., Lee, K. A., Lee, S. H., Lee, Y. B., Park, K. H., Choi, Y. M., Hong, N., Hong, A. R., Kang, S. W., Park, B. K., Seong, M. W., Kim, M., Jung, K. C., Jung, C. K., Cho, Y. S., . . . Lee, E. J. (2021). Diagnosis for Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Joint Position Statement of the Korean Pheochromocytoma and Paraganglioma Task Force. *Endocrinology and Metabolism*, 36(2), 322-338. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.908>
- Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., Lu, S., Kemberling, H., Wilt, C., Luber, B. S., Wong, F., Azad, N. S., Rucki, A. A., Laheru, D., Donehower, R., Zaheer, A., Fisher, G. A., Crocenzi, T. S., Lee, J. J., . . . Diaz, L. A., Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409-413. <https://doi.org/10.1126/science.aan6733>
- Lee, S. M. et Sung, C. O. (2021). Comprehensive analysis of mutational and clinicopathologic characteristics of poorly differentiated colorectal neuroendocrine carcinomas. *Sci Rep*, 11(1), 6203. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85593-9>
- Li, M. M., Datto, M., Duncavage, E. J., Kulkarni, S., Lindeman, N. I., Roy, S., Tsimberidou, A. M., Vnencak-Jones, C. L., Wolff, D. J., Younes, A. et Nikiforova, M. N. (2017). Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn*, 19(1), 4-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2016.10.002>
- Maio, M., Ascierto, P. A., Manzyuk, L., Motola-Kuba, D., Penel, N., Cassier, P. A., Bariani, G. M., De Jesus Acosta, A., Doi, T., Longo, F., Miller, W. H., Oh, D. Y., Gottfried, M., Xu, L., Jin, F., Norwood, K. et Marabelle, A. (2022). Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Annals of Oncology*, 33(9), 929-938. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>

- Mansinho, A., Fernandes, R. M. et Carneiro, A. V. (2023). Histology-Agnostic Drugs: A Paradigm Shift-A Narrative Review. *Advances in Therapy*, 40(4), 1379-1392. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02362-4>
- Marabelle, A., Fakih, M., Lopez, J., Shah, M., Shapira-Frommer, R., Nakagawa, K., Chung, H. C., Kindler, H. L., Lopez-Martin, J. A., Miller, W. H., Jr., Italiano, A., Kao, S., Piha-Paul, S. A., Delord, J. P., McWilliams, R. R., Fabrizio, D. A., Aurora-Garg, D., Xu, L., Jin, F., . . . Bang, Y. J. (2020a). Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*, 21(10), 1353-1365. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9)
- Marabelle, A., Le, D. T., Ascierto, P. A., Di Giacomo, A. M., De Jesus-Acosta, A., Delord, J. P., Geva, R., Gottfried, M., Penel, N., Hansen, A. R., Piha-Paul, S. A., Doi, T., Gao, B., Chung, H. C., Lopez-Martin, J., Bang, Y. J., Frommer, R. S., Shah, M., Ghorri, R., . . . Diaz, L. A., Jr. (2020b). Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(1), 1-10. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02105>
- Marabelle, A., O'Malley, D. M., Hendifar, A. E., Ascierto, P. A., Motola-Kuba, D., Penel, N., Cassier, P. A., Bariani, G., De Jesus-Acosta, A., Doi, T., Longo, F., Miller, W. H., Jr., Oh, D. Y., Gottfried, M., Yao, L., Jin, F., Gozman, A. et Maio, M. (2025). Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Nat Cancer*, 6(2), 253-258. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00894-y>
- Mishima, S., Naito, Y., Akagi, K., Hayashi, N., Hirasawa, A., Hishiki, T., Igarashi, A., Ikeda, M., Kadowaki, S., Kajiyama, H., Kato, M., Kenmotsu, H., Koder, Y., Komine, K., Koyama, T., Maeda, O., Miyachi, M., Nishihara, H., Nishiyama, H., . . . Baba, E. (2023a). Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with DNA mismatch repair deficient (dMMR) tumors, third edition. *International Journal of Clinical Oncology*, 28(10), 1237-1258. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02397-9>
- Mishima, S., Naito, Y., Akagi, K., Hayashi, N., Hirasawa, A., Hishiki, T., Igarashi, A., Ikeda, M., Kadowaki, S., Kajiyama, H., Kato, M., Kenmotsu, H., Koder, Y., Komine, K., Koyama, T., Maeda, O., Miyachi, M., Nishihara, H., Nishiyama, H., . . . Baba, E. (2023b). Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of immunotherapy in patients with high tumor mutational burden tumors. *International Journal of Clinical Oncology*, 28(8), 941-955. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02360-8>

- Naito, Y., Mishima, S., Akagi, K., Hayashi, N., Hirasawa, A., Hishiki, T., Igarashi, A., Ikeda, M., Kadowaki, S., Kajiyama, H., Kato, M., Kenmotsu, H., Kodera, Y., Komine, K., Koyama, T., Maeda, O., Miyachi, M., Nishihara, H., Nishiyama, H., . . . Baba, E. (2023). Japanese Society of Medical Oncology/Japan Society of Clinical Oncology/Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors. *International Journal of Clinical Oncology*, 28(7), 827-840. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02345-7>
- National Comprehensive Cancer Network. (2025). *NCCN Guidelines Version 3.2025: Neuroendocrine and Adrenal Tumors*. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1448>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2024). *Belzutifan for treating tumours associated with von Hippel-Lindau disease*. www.nice.org.uk/guidance/ta1011
- Oberg, K., Modlin, I. M., De Herder, W., Pavel, M., Klimstra, D., Frilling, A., Metz, D. C., Heaney, A., Kwekkeboom, D., Strosberg, J., Meyer, T., Moss, S. F., Washington, K., Wolin, E., Liu, E. et Goldenring, J. (2015). Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*, 16(9), e435-e446. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00186-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00186-2)
- Parimi, V., Tolba, K., Danziger, N., Kuang, Z., Sun, D., Lin, D. I., Hiemenz, M. C., Schrock, A. B., Ross, J. S., Oxnard, G. R. et Huang, R. S. P. (2023). Genomic landscape of 891 RET fusions detected across diverse solid tumor types. *NPJ Precis Oncol*, 7(1), 10. <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00347-2>
- Petaccia de Macedo, M., Toledo Nascimento, E. C., Soares, F. A., Costa Santini, F., D'Almeida Costa, F., Werneck da Cunha, I., Ramella Munhoz, R., De Marchi, P., Carnier Jorge, T. W. et Ramos Moreira Leite, K. (2023). Brazilian Expert Consensus for NTRK Gene Fusion Testing in Solid Tumors. *Clin Pathol*, 16, 2632010x231197080. <https://doi.org/10.1177/2632010x231197080>
- Pino, E., Benítez, C., Aristizábal, C., Orozco, L., Rincón, O., Jiménez, M. et Aristizábal, B. (2023). Frequency of BRAF V600E/E2/D and V600K/R/M mutations in patients with malignant melanoma unresectable stage III-IIIc-IV from May to August-2021 at Unigem in Medellín. *International Journal of Molecular Biology Open Access*, 6(1), 8-12. <https://doi.org/10.15406/ijmboa.2023.06.00146>
- Raverot, G., Burman, P., Abreu, A. P., Heaney, A. P., van Hulsteijn, L., Lin, A. L., Marcus, H., McCormack, A., Minniti, G., Petersenn, S., Popovic, V., Theodoropoulou, M., Trouillas, J. et Dekkers, O. M. (2025). Revised European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for the management of aggressive pituitary tumours and pituitary carcinomas. *European Journal of Endocrinology*, 192(6), R45-R78. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf100>

- Salama, A. K. S., Li, S., Macrae, E. R., Park, J. I., Mitchell, E. P., Zwiebel, J. A., Chen, H. X., Gray, R. J., McShane, L. M., Rubinstein, L. V., Patton, D., Williams, P. M., Hamilton, S. R., Armstrong, D. K., Conley, B. A., Arteaga, C. L., Harris, L. N., O'Dwyer, P. J., Chen, A. P. et Flaherty, K. T. (2020). Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *Journal of Clinical Oncology*, 38(33), 3895-3904. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00762>
- Salama, A. K. S., Wang, V., Macrae, E. R., Park, J. I., Chen, H. X., Gray, R. J., McShane, L. M., Rubinstein, L. V., Patton, D., Williams, P. M., Hamilton, S. R., Armstrong, D. K., Tricoli, J. V., Conley, B. A., Arteaga, C. L., Harris, L. N., O'Dwyer, P. J., Chen, A. P. et Flaherty, K. T. (2026). Phase II Study of Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAF(V600E) Mutations: Updated Results From NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (EAY131) Subprotocol H. *JCO Precis Oncol*, 10, e2500338. <https://doi.org/10.1200/po-25-00338>
- Shao, C., Li, G., Huang, L., Pruitt, S., Castellanos, E., Frampton, G., Carson, K. R., Snow, T., Singal, G., Fabrizio, D., Alexander, B. M., Jin, F. et Zhou, W. (2020). Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Network Open*, 3(10), e2025109-e2025109. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25109>
- Solomon, B. J., Drilon, A., Lin, J. J., Bazhenova, L., Goto, K., De Langen, J., Kim, D. W., Wolf, J., Springfield, C., Popat, S., Lim, D. W. T., Baik, C. S., Hervieu, A., Moreno Garcia, V., Yang, N., Thamake, S., Ades, F., Trone, D. et Besse, B. (2023). 1372P Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial. *Annals of Oncology*, 34, S787-S788. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2405>
- Solomon, J. P., Linkov, I., Rosado, A., Mullaney, K., Rosen, E. Y., Frosina, D., Jungbluth, A. A., Zehir, A., Benayed, R., Drilon, A., Hyman, D. M., Ladanyi, M., Sireci, A. N. et Hechtman, J. F. (2020). NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Modern Pathology*, 33(1), 38-46. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7>
- Sorbye, H., Grande, E., Pavel, M., Tesselaar, M., Fazio, N., Reed, N. S., Knigge, U., Christ, E., Ambrosini, V., Couvelard, A. et Tiensuu Janson, E. (2023). European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(3), e13249. <https://doi.org/10.1111/jne.13249>
- Srinivasan, R., Iliopoulos, O., Beckermann, K. E., Narayan, V., Maughan, B. L., Oudard, S., Else, T., Maranchie, J. K., Iversen, A. B., Cornell, J., Perini, R. F., Liu, Y., Linehan, W. M. et Jonasch, E. (2025). Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated renal cell carcinoma and other neoplasms (LITESPARK-004): 50 months follow-up from a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 26(5), 571-582. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(25\)00099-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(25)00099-3)

- Subbiah, V., Kreitman, R. J., Wainberg, Z. A., Gazzah, A., Lassen, U., Stein, A., Wen, P. Y., Dietrich, S., de Jonge, M. J. A., Blay, J. Y., Italiano, A., Yonemori, K., Cho, D. C., de Vos, F., Moreau, P., Fernandez, E. E., Schellens, J. H. M., Zielinski, C. C., Redhu, S., . . . Bang, Y. J. (2023). Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med*, 29(5), 1103-1112. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8>
- Subbiah, V., Wolf, J., Konda, B., Kang, H., Spira, A., Weiss, J., Takeda, M., Ohe, Y., Khan, S., Ohashi, K., Soldatenkova, V., Szymczak, S., Sullivan, L., Wright, J. et Drilon, A. (2022). Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol*, 23(10), 1261-1273. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00541-1)
- Tanabe, A., Katabami, T., Hashimoto, S., Izawa, S., Ichijo, T., Otsuki, M., Oriuchi, N., Kinuya, S., Kinoshita, H., Kimura, N., Shibata, H., Sone, M., Takahashi, K., Takizawa, N., Takekoshi, K., Tsuiki, M., Tanase-Nakao, K., Nakamura, Y., Nishimoto, K., . . . Naruse, M. (2026). Japan Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Pheochromocytoma and Paraganglioma 2025. *Endocrine Journal*, 10, 10. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ25-0165>
- Varshney, N., Kebede, A. A., Owusu-Dapaah, H., Lather, J., Kaushik, M. et Bhullar, J. S. (2017). A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL*, 4(3), 20-29. <https://doi.org/10.15586/jkcvhl.2017.88>
- Venizelos, A., Elvebakken, H., Perren, A., Nikolaienko, O., Deng, W., Lothe, I. M. B., Couvelard, A., Hjortland, G. O., Sundlöv, A., Svensson, J., Garresori, H., Kersten, C., Hofslie, E., Dettlefsen, S., Krogh, M., Sorbye, H. et Knappskog, S. (2021). The molecular characteristics of high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Related Cancer*, 29(1), 1-14. <https://doi.org/10.1530/erc-21-0152>
- Waliany, S., Hung, Y. P., Rous, F. A., Luo, F., Capelletti, M., Ressler, S., Do, A., Peterson, J., Meservey, C., Digumarthy, S. R., Ou, S. I., Gadgeel, S. M., Lin, J. J. et Meador, C. B. (2025). Lung Carcinoid Tumors With Potentially Actionable Genomic Alterations and Responses to Targeted Therapies. *Clin Lung Cancer*, 26(5), 354-363.e355. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2025.03.009>
- Wallen, Z. D., Tierno, M., Schnettler, E., Roos, A., Green, M., Amoah, K., Previs, R. A., Hastings, S., Pabla, S., Jensen, T. J., Caveney, B., Eisenberg, M., Sathyan, P., Ramkissoon, S. H. et Severson, E. A. (2025). RNA hybrid-capture next-generation sequencing has high sensitivity in identifying known and less characterized oncogenic and likely oncogenic NTRK fusions in a real-world standard-of-care setting. *Frontiers in Genetics*, Volume 16 - 2025. <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1550706>

Wirth, L. J., Sherman, E., Robinson, B., Solomon, B., Kang, H., Lorch, J., Worden, F., Brose, M., Patel, J., Leboulleux, S., Godbert, Y., Barlesi, F., Morris, J. C., Owonikoko, T. K., Tan, D. S. W., Gautschi, O., Weiss, J., de la Fouchardière, C., Burkard, M. E., . . . Cabanillas, M. E. (2020). Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*, 383(9), 825-835.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005651>

Xu, C., Si, L., Wang, W., Li, Z., Song, Z., Wang, Q., Liu, A., Yu, J., Fang, W., Zhong, W., Wang, Z., Zhang, Y., Liu, J., Zhang, S., Cai, X., Liu, A., Li, W., Zhan, P., Liu, H., . . . Lu, Y. (2022). Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China. *Thorac Cancer*, 13(21), 3084-3097.

<https://doi.org/10.1111/1759-7714.14644>

ANNEXE A

Stratégie de repérage de l'information scientifique

Tumeurs neuroendocrines

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to December 11, 2025	
Date de la recherche : 12 décembre 2025	
Limites : anglais, français; 2021-	
#	Requêtes
1	Carcinoid Tumor/ OR Carcinoma, Neuroendocrine/ OR Malignant Carcinoid Syndrome/ OR Neuroendocrine Tumors/
2	((adenoneuroendocrin* OR adeno-neuroendocrin* OR adeno-neuro-endocrin* OR adenoneuro-endocrin* OR endocrin* OR neuroendocrin* OR neuro-endocrin*) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?*r*)).ti, bt. OR ((NEC OR NECs OR NEN OR NENs OR NET OR NETs).ti, bt. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.)
3	((adenoneuroendocrin* OR adeno-neuroendocrin* OR adeno-neuro-endocrin* OR adenoneuro-endocrin* OR endocrin* OR neuroendocrin* OR neuro-endocrin*) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?*r*)).ab, kf. OR ((NEC OR NECs OR NEN OR NENs OR NET OR NETs).ab, kf. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.)
4	OR/1-3
5	((adrenal* OR ampullar* OR appendi* OR bladder* OR bronchal OR bronchus* OR colon OR colons OR colorect* OR colo-rect* OR duoden* OR gallbladder* OR gall-bladder* OR gastric OR gastroenteropancrea* OR gastro-enteropancrea* OR gastro-entero-pancrea* OR gastroentero-pancrea* OR gastrointestinal* OR gastro-intestin* OR ((goblet OR islet OR Merkel*) ADJ2 cell*) OR hypophys* OR hypothalam* OR ileal OR ileum OR intestin* OR laryn* OR lung* OR pancrea* OR pineal OR pituitary OR prostat* OR pulmonary OR rectal OR rectum OR stomach OR thymic OR thymus OR thyroid) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?*r*)).ti, bt. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.
6	((adrenal* OR ampullar* OR appendi* OR bladder* OR bronchal OR bronchus* OR colon OR colons OR colorect* OR colo-rect* OR duoden* OR gallbladder* OR gall-bladder* OR gastric OR gastroenteropancrea* OR gastro-enteropancrea* OR gastro-entero-pancrea* OR gastroentero-pancrea* OR gastrointestinal* OR gastro-intestin* OR ((goblet OR islet OR Merkel*) ADJ2 cell*) OR hypophys* OR hypothalam* OR ileal OR ileum OR intestin* OR laryn* OR lung* OR pancrea* OR pineal OR pituitary OR prostat* OR pulmonary OR rectal OR rectum OR stomach OR thymic OR thymus OR thyroid) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?*r*)).ab, kf. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.
7	(5 OR 6) NOT 4
8	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Gene Fusion/ OR Genetic Markers/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/ OR Precision Medicine/
9	(biomarker* OR bio-marker* OR ((molecular OR neoplas* OR tumo?*r*) ADJ2 marker*)).ti, bt, ab, kf.
10	((individual#ed OR personal#ed OR precision) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
11	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
12	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
13	OR/8-12

14	Consensus Development Conference, NIH/ OR Consensus Development Conference/ OR Consensus Development Conferences as Topic/ OR Consensus/ OR Guideline/ OR Guidelines as Topic/ OR Practice Guideline/ OR Practice Guidelines as Topic/ OR Societies, Medical/ OR Standard of Care/
15	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR syntheses* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practice* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
16	OR/14-15
17	4 AND 13 AND 16
18	2 AND 15
19	17 OR 18
20	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
21	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
22	OR/20-21
23	4 AND 16 AND 22
24	7 AND 16 AND 22
25	OR/23-24
26	19 OR 25
27	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
28	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
29	OR/27-28
30	26 NOT 29
31	..// 30 yr=2021-current
32	..// 31 lg=english OR lg=french

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2025 December 10	
Date de la recherche : 12 décembre 2025	
Limites : anglais, français; 2021-	
#	Requêtes
1	*Neuroendocrine Carcinoma/di, dm, dt, th OR *Neuroendocrine Tumor/di, dm, dt, th
2	((adenoneuroendocrin* OR adeno-neuroendocrin* OR adeno-neuro-endocrin* OR adenoneuro-endocrin* OR endocrin* OR neuroendocrin* OR neuro-endocrin*) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?r*).ti,bt. OR ((NEC OR NECs OR NEN OR NENs OR NET OR NETs).ti,bt. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti,bt,ab,kf.)
3	((adenoneuroendocrin* OR adeno-neuroendocrin* OR adeno-neuro-endocrin* OR adenoneuro-endocrin* OR endocrin* OR neuroendocrin* OR neuro-endocrin*) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumo?r*).ab,kf. OR ((NEC OR NECs OR NEN OR NENs OR NET OR NETs).ab,kf. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti,bt,ab,kf.)
4	OR/1-3
5	((adrenal* OR ampullar* OR appendi* OR bladder* OR bronchal OR bronchus* OR colon OR colons OR colorect* OR colo-rect* OR duoden* OR gallbladder* OR gall-bladder* OR gastric OR gastroenteropancrea* OR gastro-enteropancrea* OR gastro-entero-pancrea* OR gastroentero-pancrea* OR gastrointestinal* OR gastro-intestin* OR ((goblet OR islet OR Merkel*) ADJ2 cell*) OR hypophys* OR

	hypothalam* OR ileal OR ileum OR intestin* OR laryn* OR lung* OR pancrea* OR pineal OR pituitary OR prostat* OR pulmonary OR rectal OR rectum OR stomach OR thymic OR thymus OR thyroid) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumor*)).ti, bt. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.
6	((adrenal* OR ampullar* OR appendi* OR bladder* OR bronchal OR bronchus* OR colon OR colons OR colorect* OR colo-rect* OR duoden* OR gallbladder* OR gall-bladder* OR gastric OR gastroenteropancrea* OR gastro-enteropancrea* OR gastro-entero-pancrea* OR gastroentero-pancrea* OR gastrointestinal* OR gastro-intestin* OR ((goblet OR islet OR Merkel*) ADJ2 cell*) OR hypophys* OR hypothalam* OR ileal OR ileum OR intestin* OR laryn* OR lung* OR pancrea* OR pineal OR pituitary OR prostat* OR pulmonary OR rectal OR rectum OR stomach OR thymic OR thymus OR thyroid) ADJ4 (adenocarcino* OR adeno-carcino* OR cancer* OR carcino* OR incidentalom* OR malignan* OR microcarcinom* OR micro-carcinom* OR neoplas* OR oncolog* OR tumor*)).ab, kf. AND (neuroendocrin* OR neuro-endocrin*).ti, bt, ab, kf.
7	(5 OR 6) NOT 4
8	(biomarker* OR bio-marker* OR ((molecular OR neoplas* OR tumor*) ADJ2 marker*)).ti, bt, ab, kf.
9	((individuali#ed OR personali#ed OR precision) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
10	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
11	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
12	OR/8-11
13	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
14	4 AND 12 AND 13
15	2 AND 13
16	14 OR 15
17	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
18	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt.
19	OR/17-18
20	4 AND 13 AND 19
21	7 AND 13 AND 19
22	OR/20-21
23	16 OR 22
24	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
25	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR replies OR reply).ti.
26	OR/24-25
27	23 NOT 26
28	..l/ 27 yr=2021-current
29	..l/ 28 lg=english OR lg=french

Tumeurs solides

MEDLINE (Ovid)	
Segment : ALL 1946 to December 11, 2025	
Date de la dernière mise à jour : 12 décembre 2025	
#	Requêtes
1	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt, ab, kf.
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti, bt.
3	Biomarkers/ OR Biomarkers, Tumor/ OR Genetic Markers/
4	Gene Fusion/ OR Genetic Variation/ OR Molecular Biology/ OR Molecular Medicine/ OR exp Mutation/ OR Oncogene Fusion/ OR Pathology, Molecular/
5	Precision Medicine/
6	((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti, bt, ab, kf.
7	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt, ab, kf.
8	((individual#ed OR precision OR personal#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti, bt, ab, kf.
9	(dna OR protein* OR rna).ti, bt.
10	OR/3-9
11	(diagnosis OR management OR prediction OR prognosis OR therapy OR treatment).hw.
12	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt, ab, kf.
13	OR/11-12
14	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti, bt.
15	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti, bt.
16	OR/14-15
17	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR syntheses* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practi* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti, bt.
18	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti, bt.
19	1 AND 10 AND 13 AND 17
20	2 AND 16 AND 17
21	2 AND 18
22	OR/19-21
23	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR Overall/
24	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed* OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
25	OR/23-24
26	22 NOT 25
27	..// 26 yr=2019-current
28	..// 27 lg=English OR lg=French

Embase (Ovid)	
Segment : 1974 to 2025 December 10	
Date de la dernière mise à jour : 12 décembre 2025	
#	Requêtes
1	*Solid Malignant Neoplasm/di, dm, dt, th OR *Solid Tumor/di, dm, dt, th
2	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt,ab,kf.
3	OR/1-2
4	((agnostic* OR solid*) ADJ3 (cancer* OR malignan* OR tumo?r*)).ti,bt.
5	((molecular OR neoplas* OR tumo?r*) ADJ2 marker*) OR biomarker* OR bio-marker*).ti,bt,ab,kf.
6	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt,ab,kf.
7	((individual#ed OR precision OR personal#ed) ADJ2 medicine) OR predictive medicine).ti,bt,ab,kf.
8	(dna OR protein* OR rna).ti,bt.
9	OR/5-8
10	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt,ab,kf.
11	(clinical practice* OR diagnos* OR manag* OR predict* OR prognos* OR therap* OR treat*).ti,bt.
12	(molecular ADJ2 (analys#s OR biology OR pathology)).ti,bt.
13	OR/11-12
14	((best ADJ2 practice*) OR ((care OR practice OR reference) ADJ2 standard*) OR ((clinical OR committee* OR evidence* OR expert* OR government* OR medical OR national* OR practitioner* OR professional) ADJ3 (direction* OR guide* OR opinion* OR panel* OR policy OR policies OR position* OR principle* OR protocol* OR reference OR requirement* OR standard* OR statement*)) OR consensus OR cpg OR cpgs OR evidence-based* OR (evidence ADJ2 (base* OR report* OR synthes* OR practice* OR best)) OR (gold ADJ2 standard*) OR good clinical practice* OR guidance* OR guideline* OR guide-line* OR ((policy OR position) ADJ statement*) OR (position ADJ paper*) OR practic* guide* OR practice parameter* OR recommendat*).ti,bt.
15	(consensus OR guidance* OR guideline* OR guide-line*).ti,bt.
16	3 AND 9 AND 10 AND 14
17	4 AND 13 AND 14
18	4 AND 15
19	OR/16-18
20	exp Clinical Study/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Interview/ OR Lecture Note/ OR Letter/ OR News/
21	((case OR case control OR clinical OR control?ed OR intervention OR longitudinal OR medical OR open OR phase OR prospective OR randomi#ed OR retrospective) ADJ3 (stud* OR trial*)) OR case report* OR comment* OR editor* OR interview OR letter* OR reply OR replies).ti.
22	OR/20-21
23	19 NOT 22
24	..l/ 23 yr=2019-current
25	..l/ 24 lg=English OR lg=French

ANNEXE B

Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux « Tumeurs neuroendocrines »

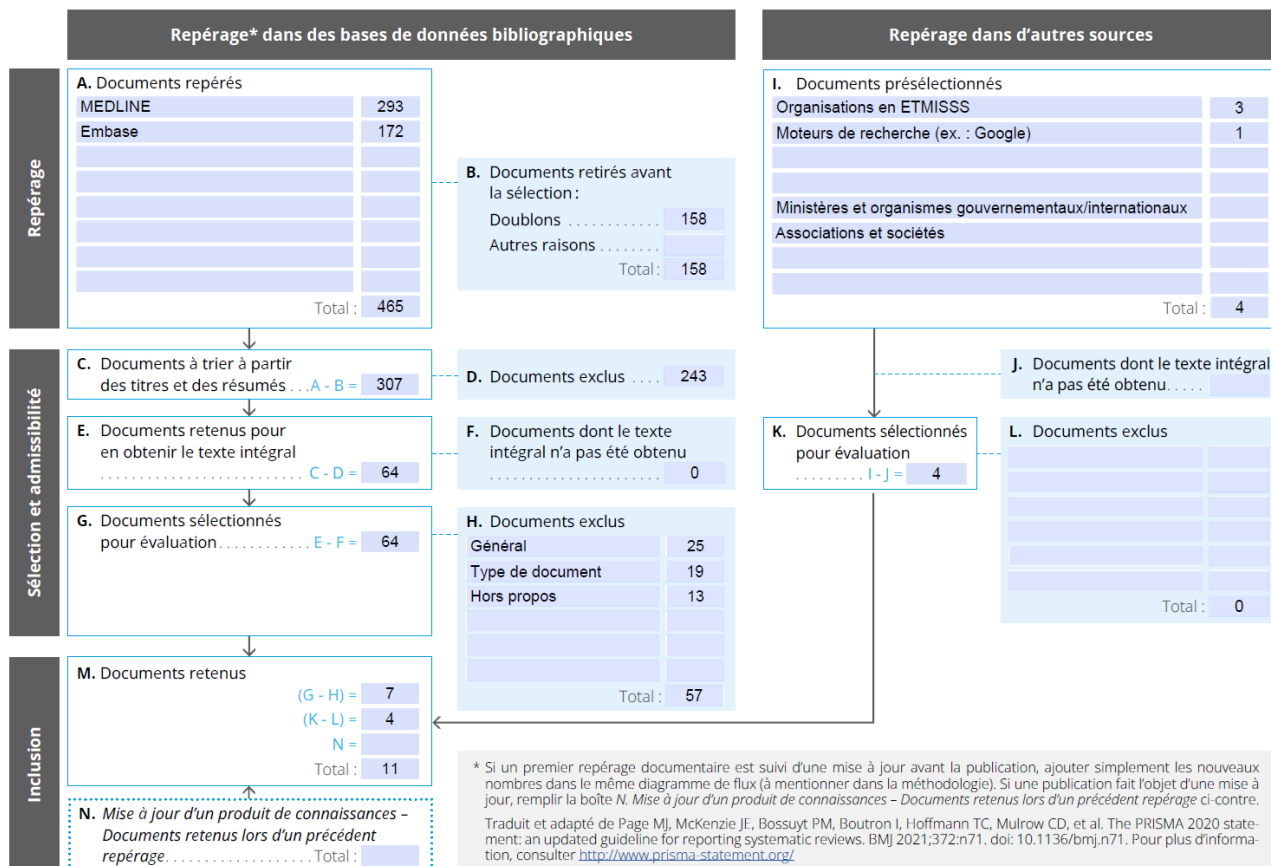
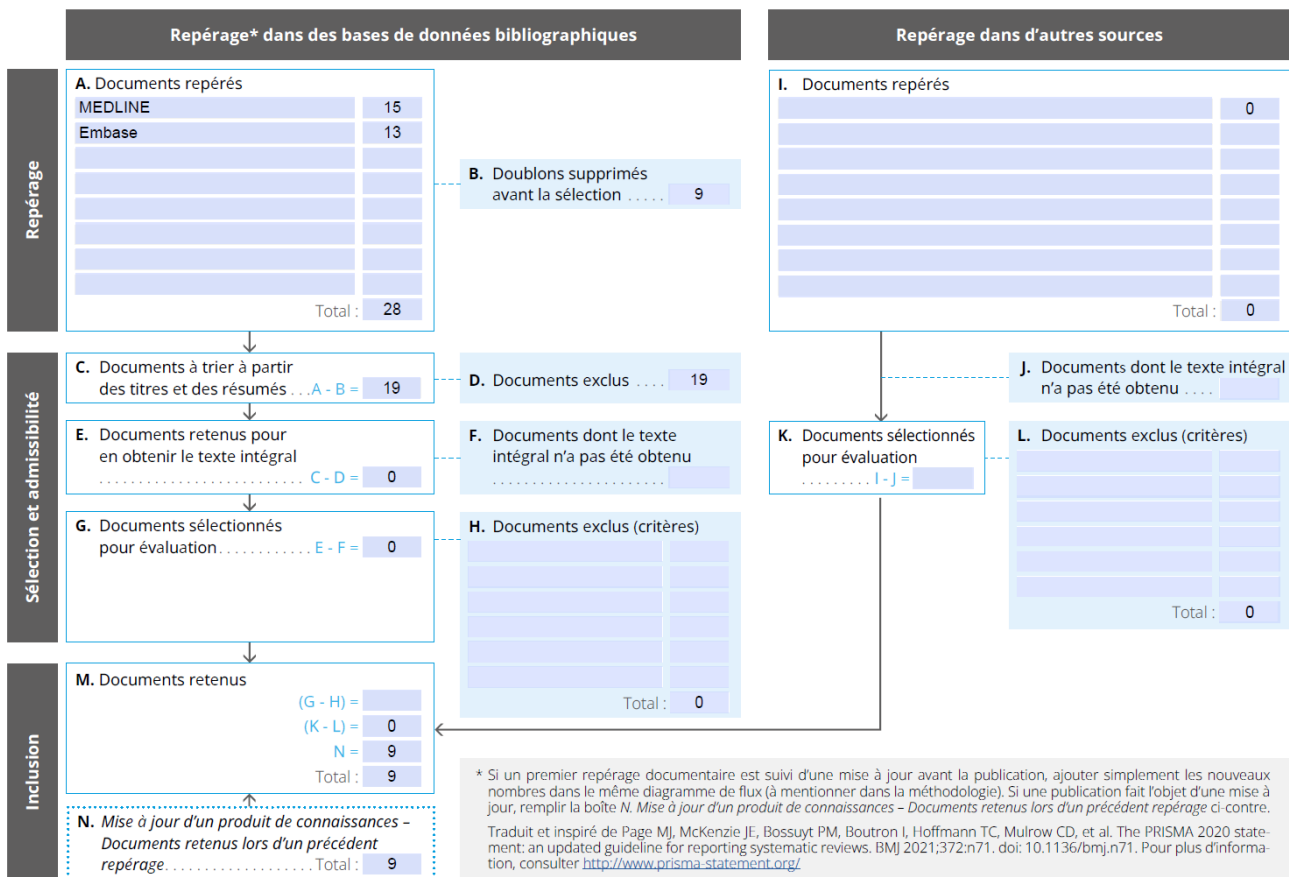


Figure B-2 **Diagramme de flux « Tumeurs solides »**



**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

