



HAL
open science

**Prise en charge des patients âgés ayant une tumeur
neuroendocrine digestive métastatique au sein du réseau
ENDOCAN-RENATEN**

Aurélie Dujardin

► **To cite this version:**

Aurélie Dujardin. Prise en charge des patients âgés ayant une tumeur neuroendocrine digestive métastatique au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04005850

HAL Id: dumas-04005850

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04005850>

Submitted on 27 Feb 2023

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

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

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2022

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : **04 octobre 2022**

par

Mme Aurélie DUJARDIN

Née le 01/02/1992 à Rennes (Ille-et-Vilaine)

TITRE DE LA THÈSE :

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ÂGÉS AYANT UNE TUMEUR
NEUROENDOCRINE DIGESTIVE METASTATIQUE AU SEIN DU RÉSEAU
ENDOCAN-RENATEN NORMANDIE**

Président : Monsieur le Professeur Manh Thông DAO

Membres : Madame le Docteur Karine BOUHIER-LEPORRIER

Monsieur le Docteur Benoît DUPONT

Monsieur le Professeur Frédéric DI FIORE

Directeur de thèse : Dr Anne-Laure BIGNON-BRETAGNE

Année Universitaire 2021/2022**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Lydia GUITTET (recherche)

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|--------------------------------------|---|
| M. AGOSTINI Denis | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. AIDE Nicolas | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. ALEXANDRE Joachim | Pharmacologie clinique |
| M. ALLOUCHE Stéphane | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. ALVES Arnaud | Chirurgie digestive |
| M. AOUBA Achille | Médecine interne |
| M. BABIN Emmanuel | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. BÉNATEAU Hervé | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. BENOIST Guillaume | Gynécologie - Obstétrique |
| M. BERGER Ludovic | Chirurgie vasculaire |
| M. BERGOT Emmanuel | Pneumologie |
| Mme BRAZO Perrine | Psychiatrie d'adultes |
| M. BROUARD Jacques | Pédiatrie |
| M. BUI Thanh-Huy Eric | Psychiatrie d'adultes |
| M. BUSTANY Pierre | Pharmacologie |
| Mme CLIN-GODARD Bénédicte | Médecine et santé au travail |
| M. DAMAJ Ghandi Laurent | Hématologie |
| M. DAO Manh Thông | Hépatologie-Gastro-Entérologie |
| M. DE BOYSSON Hubert | Médecine interne |
| M. DEFER Gilles | Neurologie |
| M. DELAMILLIEURE Pascal | Psychiatrie d'adultes |
| M. DENISE Pierre | Physiologie |
| Mme DOLLFUS Sonia | Psychiatrie d'adultes |
| Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne | Dermatologie |

| | |
|-----------------------------------|---|
| M. DREYFUS Michel | Gynécologie - Obstétrique |
| M. DU CHEYRON Damien | Réanimation médicale |
| Mme ÉMERY Evelyne | Neurochirurgie |
| M. ESMAIL-BEYGUI Farzin | Cardiologie |
| Mme FAUVET Raffaèle | Gynécologie – Obstétrique |
| M. FISCHER Marc-Olivier | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GABEREL Thomas | Neurochirurgie |
| M. GÉRARD Jean-Louis | Anesthésiologie et réanimation |
| M. GUÉNOLÉ Fabian | Pédopsychiatrie |
| Mme GUITTET-BAUD Lydia | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. HAMON Martial | Cardiologie |
| Mme HAMON Michèle | Radiologie et imagerie médicale |
| M. HANOUIZ Jean-Luc | Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire |
| M. HITIER Martin | Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale |
| M. HULET Christophe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| M. ICARD Philippe | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. JOIN-LAMBERT Olivier | Bactériologie - Virologie |
| Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence | Cancérologie |
| M. JOUBERT Michael | Endocrinologie |
| M. LAUNOY Guy | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LE HELLO Simon | Bactériologie-Virologie |
| Mme LE MAUFF Brigitte | Immunologie |
| Mme LEVALLET Guénaelle | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| M. LOBBEDEZ Thierry | Néphrologie |
| M. LUBRANO Jean | Chirurgie viscérale et digestive |
| M. MAHE Marc-André | Cancérologie |
| M. MANRIQUE Alain | Biophysique et médecine nucléaire |
| M. MARCÉLLI Christian | Rhumatologie |
| M. MARTINAUD Olivier | Neurologie |
| M. MILLIEZ Paul | Cardiologie |
| M. MOREAU Sylvain | Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. MOUTEL Grégoire | Médecine légale et droit de la santé |
| M. NORMAND Hervé | Physiologie |
| M. PARIENTI Jean-Jacques | Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication |
| M. PELAGE Jean-Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Mme PIQUET Marie-Astrid | Nutrition |

| | |
|-------------------------------|-------------------------------------|
| M. QUINTYN Jean-Claude | Ophtalmologie |
| Mme RAT Anne-Christine | Rhumatologie |
| M. REPESSE Yohann | Hématologie |
| M. REZNIK Yves | Endocrinologie |
| M. ROD Julien | Chirurgie infantile |
| Mme THARIAT Juliette | Radiothérapie |
| M. TILLOU Xavier | Urologie |
| M. TOUZÉ Emmanuel | Neurologie |
| Mme VABRET Astrid | Bactériologie - Virologie |
| M. VERDON Renaud | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. VIVIEN Denis | Biologie cellulaire |

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Mme BELLOT Anne | Pédiatrie |
| Mme CHATELET Valérie | Néphrologie |
| M. GUILLAUME Cyril | Médecine palliative |
| M. LABOMBARDA Fabien | Cardiologie |
| M. LE BAS François | Médecine Générale |
| M. PIEDNOIR Emmanuel | Maladies infectieuses et tropicales |
| M. QUEFFEULOU Guillaume | Néphrologie |
| Mme VILLOT Anne | Gynécologie-Obstétrique |

PRCE

| | |
|--------------------------|---------|
| Mme LELEU Solveig | Anglais |
|--------------------------|---------|

PROFESSEURS ÉMÉRITES

| | |
|-----------------------------------|---|
| Mme CHAPON Françoise | Histologie, embryologie |
| M. DERLON Jean-Michel | Neurochirurgie |
| M. GUILLOIS Bernard | Pédiatrie |
| M. HURAUULT de LIGNY Bruno | Néphrologie |
| Mme KOTTLER Marie-Laure | Biochimie et biologie moléculaire |
| M. LE COUTOUR Xavier | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| M. LEPORRIER Michel | Hématologie |
| M. RAVASSE Philippe | Chirurgie infantile |
| M. TROUSSARD Xavier | Hématologie |
| M. VIADER Fausto | Neurologie |

Année Universitaire 2021/2022**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | |
|--------------------------------|---|
| Mme BECHADE Clémence | Néphrologie |
| Mme BENHAÏM Annie | Biologie cellulaire |
| M.BESNARD Stéphane | Physiologie |
| Mme BONHOMME Julie | Parasitologie et mycologie |
| M.BROSSIER David | Pédiatrie |
| M.COULBAULT Laurent | Biochimie et Biologie moléculaire |
| M.CREVEUIL Christian | Biostatistiques, info médicale et tech de communication |
| Mme DINA Julia | Bactériologie – Virologie |
| Mme DUBOIS Fatéméh | Histologie, embryologie et cytogénétique |
| Mme DUPONT Claire | Pédiatrie |
| M. ÉTARD Olivier | Physiologie |
| M. GRUCHY Nicolas | Génétique |
| M. ISNARD Christophe | Bactériologie Virologie |
| M. JUSTET Aurélien | Pneumologie |
| Mme KRIEGER Sophie | Pharmacie |
| M. LEGALLOIS Damien | Cardiologie |
| M. LE GOUIL Mériadeg | Bactériologie-Virologie |
| Mme LELONG-BOULOUARD Véronique | Pharmacologie fondamentale |
| M. MACREZ Richard | Médecine d'urgence |
| M. MITTRE Hervé | Biologie cellulaire |
| M. MOLIN Arnaud | Génétique |
| M. SAINT-LORANT Guillaume | Pharmacie |

| | |
|-----------------------------|---|
| M. TOUTIRAIS Olivier | Immunologie |
| M. VEYSSIERE Alexis | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| M. VILLAIN Cédric | Gériatrie |

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

| | |
|-----------------------------------|-------------------|
| Mme ARMAND Audrey | Médecine générale |
| M. BANSARD Mathieu | Médecine générale |
| M. COUETTE Pierre-André | Médecine générale |
| Mme NOEL DE JAEGHER Sophie | Médecine générale |
| M. PITHON Anni | Médecine générale |
| M. SAINMONT Nicolas | Médecine générale |
| Mme SCHONBRODT Laure | Médecine générale |

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

| | |
|-----------------------------|----------------------------|
| Mme DEBRUYNE Danièle | Pharmacologie fondamentale |
|-----------------------------|----------------------------|

Remerciements

Je remercie l'intégralité des membres de mon jury d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Au Pr DAO, qui fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci également pour votre accompagnement et votre enseignement durant ces quatre dernières années et pour l'année à venir.

A Dr BIGNON, pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci de m'avoir guidée dans l'élaboration de ce travail, merci pour ton investissement et de ta bienveillance. Tu as su me transmettre avec enthousiasme ton attrait pour l'oncologie digestive.

A Dr DUPONT, pour avoir accepté de juger mon travail, de m'avoir enseigné l'esprit critique au travers des séances de bibliographies que tu animes. Merci pour ta bienveillance quotidienne et ta bonne humeur.

A Dr BOUHIER, pour avoir accepté de juger mon travail, tes précieux conseils et ton enseignement en oncologie digestive.

A Pr DI FIORE, qui me fait le grand honneur d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et pour sa disponibilité, son aide lors de mes venues à Rouen.

A Pr GUITTET, pour la réalisation des analyses statistiques et vos conseils

Merci également à tous les membres du service d'hépatogastroentérologie du CHU de Caen :

A Pr PIQUET, pour votre apprentissage et dévouement à l'enseignement des internes.

A Dr COLLET, pour ton enseignement en endoscopie

A Dr LESOUEF, pour ta disponibilité, ta justesse, et ton apprentissage en oncologie digestive.

A Dr OLLIVIER, pour ton apprentissage en particulier en hépatologie

A Dr MUSIKAS, pour tes conseils et ton encadrement au cours de mon stage au 9-30

A Dr VIENNOT, pour ton dynamisme et ces visites au 9-10

A, **Cléa, Assia, Florent, Guillaume, Yoann, Nga, Servane** et un grand merci à **Claire** qui m'a accompagnée dans mon stage au 9,30 et au 9,10. C'était un plaisir de travailler à tes côtés. Merci à **Nga** pour ton aide et ton regard sur ma thèse.

Merci à tous mes co-internes du CHU avec qui ces années d'internats sont inoubliables : **Selma, Nga, Servane, Nicolas, Thomas, Louise, Cyril, François (Fanfan), Ananda, Bertille, Joséphine, Mélissa, Ali, Charlotte, Karina, Jean-Louis, Oumnyia**

Un grand merci à l'équipe paramédicale d'hépatogastroentérologie du CHU de Caen : à toutes les infirmières et infirmiers, à **Micheline, Laure, Pauline, Philippe, Adeline, Luce, Olivia, Hugo, Audrey, Christopher, Dominique, Marie-No. Aux secrétaires, les deux Mélanie, Sabine**. Et à tous les autres.

Merci à l'équipe de St Lô : **Dr Roche, Dr Lagarde, Dr Ngo, Dr Vannier, Dr Vallée**, pour votre accueil, votre gentillesse et votre apprentissage qui fut riche, ainsi qu'à l'équipe paramédicale, au près duquel je garde un très bon souvenir.

A l'équipe de Baclesse: **Dr Galais, Dr Corbinais, Dr Parzy, Dr Dos Santos** : pour leurs bonnes humeurs en RCP et leur apprentissage. A l'équipe d'HDJ: **Dr Faveyrial, Dr Delcambre, Dr Morel** ainsi que mes co internes : **François Cherifi et Wassen**.

A l'équipe de radiothérapie : **Dr Mvondo, Dr Cesaire, Marie Lecornu, Jeanne Riverain** et mes co-internes pour ces pauses caféinées riches en émotion : **Flavien, Louis, Valentin, Jean**. Ainsi qu'à l'équipe paramédicale.

Merci à l'équipe de gastro entérologie du CHU de Rennes : à **Pr Lièvre et Pr Bouguen** pour leur accueil, vos précieux conseils et votre enseignement mais également à **Dr Perkins, Dr Grainville** et au reste de l'équipe médicale et paramédicale.

Merci à **Martin et Claire** pour vos riches conseils.

A mes co-internes de Rennes : **Camille et Sébastien**, petite dédicace pour ces co-internes en or, qui ont été très compréhensifs et soutenant à l'approche de la soutenance de thèse.

Un immense merci à ma famille :

A mes parents, pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour ce que vous m'avez transmis, merci de m'avoir soutenue, crue en moi tout au long de ma vie et pendant ces longues années d'études. Sans vous je ne serai jamais arrivée là. Je vous aime plus que tout.

A Charlotte, ma chère et unique sœur, avec qui j'ai grandi et partagée chaque étape de ma vie.

Et à Julien, heureuse de t'avoir comme beau-frère.

A Mamie, qui s'est toujours bien occupée de ses petits-enfants, qui me faisait réviser aux vacances d'été mes tables de multiplication et nous cuisinait de bons phares bretons.

Une pensée à mon grand-père maternel, à Bon papa et Bonne mamie qui me regardent du ciel, je sais que vous êtes ou auriez été fière de moi.

A Sylvie, qui nous a quitté brutalement, pour ton soutien au cours de ma 1^{ère} année de médecine.

A Elodie, ma chère cousine, qui m'a montrée le chemin

A Julie et Maelys, mes chères cousines, pour ces 400 coups réalisés (on ne dira pas tous aux parents) et ces souvenirs inoubliables à Locmariaquer.

A mes oncles et tantes, ainsi que mes nombreux **cousins, cousines**, pour leur soutien au cours de ces années, et tous ces souvenirs ensemble et à venir.

A ma belle-famille, qui m'a tendrement accueillie, pour votre soutien au cours de ces longues années d'étude et ces révisions à St Malo rythmées par la marée et les sorties en bateau. Et pour leur relecture attentive et nocturne de ma thèse.

A Christophe et Catherine, merci d'être là.

A mes amis, pour toutes ces années passées ensemble et celles à venir :

A Léa (Lélé), pour ton soutien pendant toutes ces années, de m'avoir encouragée et crue en moi, merci pour tes précieux conseils. Notre amitié m'est chère. Merci pour ces soirées (déguisées) qui restent mémorables, ces virées à Saint Malo, Bordeaux, en passant par les Antilles et Cuba, on en a fait et vu du pays. Hâte aux prochaines aventures. Tu es une amie en or.

A Agathe, pour ton soutien, ces longues discussions lors des footings hebdomadaires à refaire le monde, ces nombreuses soirées, en particulier au 604 (les voisins doivent encore s'en souvenir), et cette parenthèse aux Antilles, les bons souvenirs avec le rhum doudou. Notre amitié m'est chère.

Aux Distouvers, pour ces soirées rennaises à ne plus finir, du lundi au dimanche, sans qui les années d'étude de médecine n'auraient pas eu la même saveur.

A Agnès, pour toutes ces années, et particulièrement pour ces retrouvailles normandes, tes riches conseils, je suis heureuse de t'avoir à mes côtés au quotidien.

A Cécilia, toujours présente pour les amis et partante pour de nouvelles aventures.

A Astrid, on en a des souvenirs à deux, en Bretagne Sud, en mer comme sur terre, ainsi qu'à Rennes au pub Gall, en passant par ton magnifique mariage le week-end avant ma thèse.

A Clémence (Chanchan), toujours aussi impressionnante lorsque tu te mets à chanter et danser.

A Camélia, pour ta spontanéité, reste comme tu es.

A Bertille, et Antonin, toujours à l'écoute et de très bons conseils.

Et aux autres membres Distouvers répartis actuellement aux quatre coins de la France, les retrouvailles étant toujours aussi mémorables.

A Cyrille et Cécile, pour ces souvenirs à la BU et ce surnom de moules frites, à ces souvenirs ensemble et à venir.

A Adèle, pour m'avoir encouragée au lycée à aller en médecine et d'être toujours là.

A Agathe, Pauline et Alice, pour m'avoir accueillie dans votre groupe de sous colles, merci pour ces repas hebdomadaires très sympathiques, votre soutien et vos précieux conseils. Hâte à nos prochaines retrouvailles.

A Léa (Bibi), pour ces souvenirs de révisions chez toi, avec ces pauses goûtées rythmées par les fous rires et les séances de karaokés.

A Bruno, pour ton aide pour la thèse, ton soutien, et ces parties de badminton (j'aurai ma revanche).

A Margaux, pour cette belle rencontre il y a 10 ans maintenant au Népal.

A Fanny, pour sa créativité, et ces idées et projets fous.

A mes amis rencontrés en Normandie, à **Thomas et Louise**, pour leur humour à deux balles et le DJ de soirée. A **Cyril et Alix** qui regorgent d'idées et de projets. A **François et Clémentine** et leur humour au 2nd degré.

A **Romane** pour cette rencontre à St Lo et cette amitié qui perdure

A **Thomas**, mon coloc, qui a illuminé mon 1er semestre d'internat.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités et que j'ai rencontré durant mon parcours !

Et bien sûr un grand merci à l'amour de ma vie **Paul-Emile**.

Comme tu le sais je ne suis pas très douée avec la langue de Molière.

Merci pour ton immense soutien pendant ces longues années d'études, de m'avoir suivi à Caen, et permis de construire cette merveilleuse vie à deux. Je suis heureuse d'avancer avec toi. Je t'aime plus que tout. Hâte aux nouvelles aventures, notre mariage et toutes les autres à venir.

ABREVIATIONS

AEG : Altération de l'Etat Générale

AOMI : Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs

ASST : Analogues de la SomatosTatine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HTA : Hypertension Artérielle

CEL : ChimioEmboLisation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNE : Carcinome Neuro Endocrine

IMC : Indice de Masse Corporelle

NNE : Néoplasie Neuro Endocrine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RENATEN : RÉseau NAtional de prise en charge des Tumeurs neuro-ENDocrines malignes rares sporadiques et héréditaires

RIV : Radiothérapie Interne Vectorisée

TNE : Tumeur Neuro Endocrine

TNM : Tumor-Nodes-Metastases

UCOG : Unité de Coordination et antennes OncoGériatrie

UICC: Union for International Cancer Control

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Tableau 2 : Description des traitements

Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques

Tableau 4 : Facteurs pronostiques en analyse univariée

Tableau 5 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow chart

Figure 2 : Courbe de survie de la population globale

Figure 3 : Courbe de survie en fonction du grade histologique

Figure 4 : Courbe de survie en fonction de la localisation du primitif

Figure 5 : Courbe de survie en fonction des comorbidités

Figure 6 : Courbe de survie sans progression à la première ligne

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 1 |
| MATERIELS ET METHODE | 4 |
| 1) Population de l'étude | 4 |
| 2) Données recueillies | 4 |
| 3) Validation éthique | 6 |
| 4) Analyses statistiques | 6 |
| RESULTATS | 8 |
| 1) La population | 8 |
| 2) Les caractéristiques des patients | 8 |
| 3) Les caractéristiques des tumeurs | 9 |
| 4) Les traitements | 12 |
| 5) Les stratégies thérapeutiques | 13 |
| 6) Les données de survie | 16 |
| a) Survie globale | 16 |
| b) Survie sans progression | 19 |
| 7) Les facteurs pronostiques de la survie globale | 20 |
| 8) Les causes de décès | 21 |
| DISCUSSION | 22 |
| CONCLUSION | 27 |
| BIBLIOGRAPHIE | 28 |
| ANNEXES | 31 |

INTRODUCTION

Les Néoplasies Neuroendocrines (NNE) sont des tumeurs rares et hétérogènes. Elles représentent moins de 1% des cancers. Leur hétérogénéité concerne notamment le stade au diagnostic, l'existence ou non d'une prédisposition héréditaire, leur statut fonctionnel et l'expression des récepteurs de la somatostatine.

Le pronostic des NNE est très variable allant de tumeurs indolentes à hautement agressives, il dépend notamment de l'index de prolifération le Ki-67, de la différenciation histologique et du stade tumoral.

Par définition, les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont bien différenciées à l'inverse des carcinomes neuroendocrines (CNE) qui sont peu différenciés.

La rareté et l'hétérogénéité des NNE justifient une prise en charge au sein de centres experts, organisés en réseaux. En France, le Réseau National des Tumeurs Endocrines (RENATEN) est le réseau de référence labellisé par l'Institut national du cancer (INCa) depuis 2009, renouvelé en 2014 et en 2020, devenant ENDOCAN-RENATEN, celui-ci permettant d'améliorer et d'uniformiser les prises en charge et l'accès aux traitements innovants.

ENDOCAN-RENATEN comprend 4 centres coordonnateurs et 23 centres de compétences régionaux, répartis sur l'ensemble du territoire français, spécialisés dans la prise en charge des patients porteurs de NNE, dont celui de Normandie. Ce réseau est associé au réseau TENPath, un réseau national d'expertise pour le diagnostic anatomopathologique des NNE, mis en place depuis 2010.

Les NNE digestives sont les plus fréquentes et représentent 58 % des NNE d'après l'étude française PRONET (1). Elles peuvent se développer aux dépens de n'importe quel organe du système digestif. Aux Etats-Unis, d'après la série du registre de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and Ends Results) ayant inclus 64 971 patients, les localisations les plus courantes sont l'intestin grêle, avec une incidence de 1,05 pour 100 000 habitants suivis du rectum et du pancréas dont l'incidence est de 0,48 pour 100 000 habitants (2).

L'incidence des NNE digestives est en constante augmentation, particulièrement chez les personnes âgées. La médiane d'âge au diagnostic est de 63 ans (3). D'après les données du registre épidémiologique de la SEER, l'incidence annuelle ajustée selon l'âge des NNE est passée de 1,09 pour 100 000 habitants en 1973 à 6,98 en 2012, soit une augmentation de 6,4 (2)(4). L'augmentation d'incidence la plus importante est retrouvée chez les plus de 70 ans

avec 16-17 cas pour 100 000 habitants (5)(6). Chez nos voisins européens, une étude épidémiologique norvégienne, montre également, dans la population globale, une augmentation d'incidence annuelle ajustée selon l'âge des NNE, passant de 13,3 pour 100 000 en 1993 à 21,3 pour 100 000 en 2010 (7).

D'après le registre européen ENET (European Neuroendocrine Tumour Society), 47 % des patients ont des métastases aux diagnostics (8). Celles-ci sont plus fréquentes chez les sujets âgés, 37- 43 % des cas, par rapport aux sujets jeunes, 13 % des cas selon ce travail norvégien (9).

Néanmoins, la majorité des patients ayant une TNE ont une survie prolongée, entre 5 à 10 ans selon les études, avec une médiane de survie de 5,5 ans pour les TNE pancréatiques et de 8 ans pour les TNE intestinales métastatiques, d'après l'analyse de survie réalisée au sein du registre SEER (4). Cette survie prolongée doit être prise en compte dans la prise en charge des patients et cela encore plus particulièrement chez les sujets âgés compte tenu de leur espérance de vie plus courte.

Les objectifs thérapeutiques doivent être établis au cas par cas selon notamment l'âge des patients et leurs comorbidités surtout que le panel thérapeutique est très large.

On retrouve dans le panel thérapeutique, les analogues de la somatostatine (ASST) pouvant être utilisés à visée symptomatique (10) mais également anti tumorale (11)(12) et les chimiothérapies cytotoxiques classiques tels que les protocoles : TEM CAP (témozolomide, capécitabine) (13), XELOX (capécitabine, oxaliplatine) (14), 5FU-Stretozotocine (15), FOLFIRI (LV5FU2, irinotécan) (16), FOLFOX (LV5FU2, oxaliplatine), GEMOX (gentamicine, oxaliplatine) (17). Les thérapies ciblées ont également montré leur efficacité : le sunitinib (18), l'évérolimus (19) ainsi que les traitements locaux : embolisation ou la chimio-embolisation (CEL) (20). Plus récemment, l'utilisation de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) initialement pour les TNE de l'intestin grêle grâce à étude NETTER 1 (21), et depuis peu, deux essais cliniques (OCLURANDOM et COMPETE) ont permis de donner accès à la RIV aux patients atteints de tumeur neuroendocrine pancréatique.

Concernant l'âge, le SIOG (International Society of Geriatric Oncology) (22) considère les patients âgés comme ceux ayant 70 ans ou plus, ces derniers étant peu inclus dans les études cliniques. Les principales études de phase III dans les TNE digestives, n'évaluent pas spécifiquement le sous-groupe des personnes âgées (11) (23).

L'étude CLARINET (24), s'est intéressée aux sous-groupes de patients de plus et moins de 65 ans, montrant que l'effet de l'analogue de la somatostatine (ASST) sur la survie sans progression est la même quelle que soit la classe d'âge, ainsi que la tolérance. The

LyREMeNET Study (25) a comparé des patients de plus de 70 et de moins de 70 ans entre 1990 et 2017, quelle que soit la localisation de la TNE et a montré que les patients de plus de 70 ans avaient une survie plus faible. Ils étaient également moins traités et mouraient la plupart du temps de leur maladie. Une étude au sein du registre européen ENET (26) s'est intéressée à la réalisation de la RIV chez les personnes âgées, montrant que l'efficacité et la toxicité du traitement chez les plus de 70 ans sont les mêmes que sur une population plus jeune. Les données concernant la prise en charge, la tolérance des traitements des patients âgés ayant une TNE digestive métastatique restent donc insuffisantes.

L'objectif de ce travail était de décrire et d'évaluer la prise en charge des patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'une tumeur neuroendocrine digestive métastatique de grade I ou II, au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ENDOCAN-RENATEN Normande.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude, rétrospective, multicentrique, concernant les patients âgés de 70 ans et plus, présentant une TNE digestive de grade I ou II, métastatique, présentés au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN Normandie.

1) Population de l'étude

La population de l'étude a été obtenue à partir de la base de données de la RCP ENDOCAN-RENATEN commune aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Caen et de Rouen entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2021. Tous les patients présentés lors de ces réunions entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2021 ont été inclus. Les patients présentés à plusieurs reprises n'ont été inclus qu'une seule fois.

Les patients âgés de moins de 70 ans au moment du diagnostic de TNE métastatique, ayant une TNE non métastatique, un carcinome neuroendocrine, un carcinome mixte neuroendocrine et non endocrine ou une tumeur neuroendocrine de grade III ont été exclus. De même, pour les patients dont le primitif n'était pas connu, de primitif autre que digestif et en cas d'histologie non disponible.

2) Données recueillies

Les données ont été recueillies à partir des fiches de présentation en RCP standardisées de l'inter-région (annexe 1). Elles ont ensuite été complétées et actualisées à l'aide des dossiers médicaux du centre hospitalier dans lequel les patients étaient suivis, et en appelant le médecin traitant de chaque patient en cas d'interruption du suivi hospitalier afin de connaître la date et la cause du décès. Cela a été réalisé en respectant le règlement européen sur la protection des données et la loi informatique et liberté.

Les données ont été collectées dans un fichier sur le logiciel Excel et actualisées jusqu'au 30 avril 2022, excepté pour les décès jusqu'au 31 mars 2022.

Les données suivantes étaient systématiquement recueillies : l'indice de performance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (annexe 2), le symptôme prédominant lors du diagnostic, la présence ou non d'un syndrome sécrétoire, les comorbidités au diagnostic, classés en comorbidités cardiovasculaires (en cas de cardiopathie, hypertension artérielle (HTA), artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI), accident vasculaire cérébrale

(AVC), valvulopathie, trouble du rythme), le diabète, en comorbidités rénales en cas d'insuffisance rénale chronique, en comorbidités pulmonaires en cas de pathologies pulmonaires chroniques ou en comorbidités neurologiques en cas d'antécédents de pathologie neurologique.

De plus, il était recherché la réalisation d'une évaluation oncogériatrique, à savoir la présence dans le dossier au début de la prise en charge d'une consultation d'oncogériatrie ou la réalisation du questionnaire G8 (annexe 3). Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique permettant aux médecins d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie (27).

Concernant les tumeurs, le primitif ainsi que les métastases synchrones ou métachrones et leurs localisations au diagnostic, selon la classification Tumor-Nodes-Metastases (TNM) d'après l'UICC 2017 (annexe 4), étaient collectés.

Les TNE étaient classées à l'aide de la classification d'anatomopathologie de l'OMS 2010 (annexe 5), et la version actualisée de 2019 (28) (annexe 6). L'ensemble des dossiers a été revu et classé selon la classification OMS 2019. Cette dernière entraînait principalement des modifications pour les hauts grades : les TNE grade 3 bien différenciés et carcinomes neuroendocrines. Les autres modifications concernaient le seuil de l'index de prolifération Ki-67 entre les TNE grade 1 et grade 2, désormais fixé à 3 %. Dans notre étude, les hauts grades étaient exclus et aucun patient n'avait un Ki-67 entre 2 et 3 %, ce qui n'a pas modifié leur classification.

S'il y avait 2 prélèvements anatomopathologies pour le même patient, le grade le plus élevé était pris en compte. Il était regardé également si une relecture TENPath avait été réalisée.

Par ailleurs, nous avons recueilli les données sur la réalisation d'une chirurgie du primitif ou non, le taux de chromogranine A, marqueur tumoral, au diagnostic et les informations sur l'évaluation nutritionnelle au début du traitement : le poids, l'indice de masse corporel (IMC), le taux d'albumine.

L'ensemble des traitements des patients ont été recueillis. Pour chaque traitement, les dates de début et de progression après la ligne de traitement sont enregistrées dans la base de données. Il est recueilli la date de la 1^{ère} progression à la première ligne de traitement qui est à l'origine d'un changement de stratégie thérapeutique.

Le terme traitement systémique regroupe les analogues de la somatostatine (ASST), la chimiothérapie cytotoxique, les thérapies ciblées (évérolimus ou sunitinib), la thérapie par radiothérapie interne vectorisée (RIV).

Il est à noter qu'une augmentation des analogues de la somatostatine ou un rapprochement de leurs injections sont considérés comme une ligne de traitement, ainsi que le re-challenge d'un traitement. Lorsque les patients ont poursuivi les analogues mais qu'ils avaient présenté une progression sous analogues, les analogues de la somatostatine n'étaient plus considérés comme une ligne de traitement.

Les traitements locorégionaux comprennent la chirurgie, la chimio-embolisation, et les autres traitements locaux : la radiothérapie, la radiologie interventionnelle ou la radiofréquence.

Deux ou plusieurs traitements locorégionaux du même type reçus au cours d'une période avec des pauses et sans autre traitement dans l'intervalle sont considérés comme une seule ligne de traitement, notamment en cas de chimio-embolisation séquentielle.

Les causes de décès de chaque patient ont été recueillies en récupérant auprès du médecin traitant ou de l'hôpital concerné le compte rendu de décès, afin de définir si le décès était en lien avec la progression de la maladie, des complications/conséquences du traitement, ou non lié à la maladie si la cause du décès n'était pas liée à la TNE et inconnue si les données n'ont pas été trouvées dans les dossiers médicaux.

Concernant les caractéristiques des patients, des tumeurs et leurs traitements, une comparaison a été effectuée entre les patients plus jeunes, âgés de 70 à 75 ans et ceux ayant de plus de 75 ans.

3) Validation éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local du CHU de Caen le 15/02/2022. Chaque patient vivant a reçu une notice d'information de l'utilisation de ses données en vue d'une recherche médicale, avec une possibilité d'opposition. En cas d'absence de réponse de la part du patient, le principe de non opposition s'est appliqué (annexe 7).

4) Analyses statistiques

Tout d'abord une analyse descriptive est réalisée, les variables qualitatives ont été justifiées sous forme de nombres (n) et de pourcentages (%). Les pourcentages ont été comparés à

l'aide d'un test du Chi-deux lorsque les conditions de validité du test étaient vérifiées, ou d'un test exact de Fisher dans le cas contraire. Pour les variables continues, celles-ci ont été présentées sous forme de médiane, pour laquelle une comparaison est réalisée par le test de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney. Le risque de 1ère espèce alpha considéré pour tous les tests était de 5 %.

Puis une analyse de survie est effectuée. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier, et une comparaison par un test du Logrank dont le seuil de significativité statistique est de 5 %.

Les analyses univariée et multivariée ont été réalisées par le modèle de Cox, le modèle multivarié a été constitué en entrant les variables significatives au seuil de 20 %.

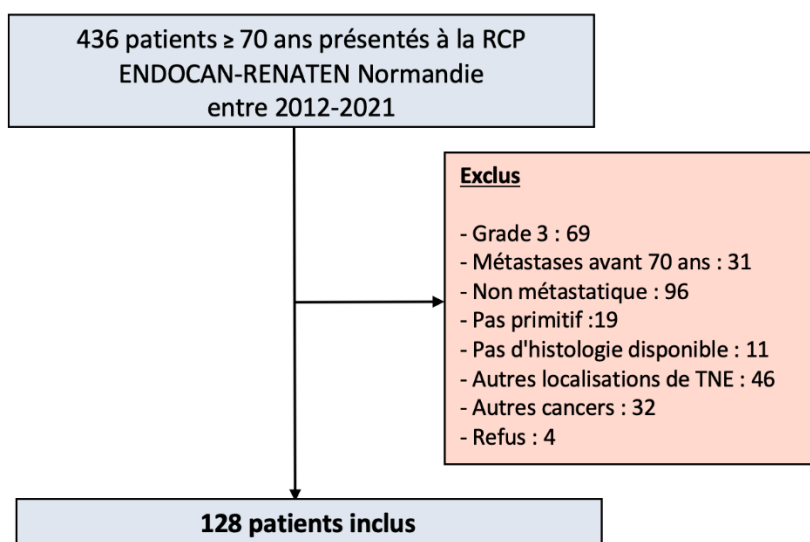
RESULTATS

1) La population

Entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2021, 436 patients de 70 ans et plus ont été présentés au sein de la RCP ENDOCAN-RENATEN Normandie. Il y a 308 patients qui ont été exclus de notre étude : 69 patients avaient une tumeur grade III, 96 patients n'étaient pas métastatiques, le primitif n'était pas connu pour 19 patients, l'anatomopathologie n'était pas disponible pour 11 patients, 46 d'entre eux avaient une TNE d'une autre localisation que digestive, 32 patients n'avaient pas de TNE, des métastases au diagnostic étaient présentes avant l'âge de 70 ans pour 31 patients, et 4 patients se sont opposés à l'utilisation de leurs données.

Au total, 128 patients étaient inclus dans notre étude (Figure 1).

Figure 1 : Flow chart



2) Les caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 1.

La majorité des patients inclus étaient des hommes (54,7 %) avec un âge médian de 74,5 ans. On dénombrait 74 patients (57,4 %) âgés de 70 à 75 ans avec un âge médian de 72 ans et 54 patients (42,2 %) de plus de 75 ans avec un âge médian de 79,5 ans.

L'état général des patients était conservé puisque l'indice de performance de l'OMS était à 0 chez 44,9 % d'entre eux et à 1 chez 47,2 % des patients (p=0,08).

La plupart des patients (87,9 %) présentait des symptômes au diagnostic, dont les plus fréquents étaient les douleurs abdominales (37,9 %) et le syndrome occlusif (18,1 %). Une différence significative entre les patients de 70-75 ans et plus de 75 ans était observée pour le syndrome occlusif avec 16 patients (32,7 %) de plus de 75 ans qui présentaient ce symptôme au diagnostic ($p=0,00056$). On observe dans ce sous-groupe de patients plus de tumeurs primitives du tube digestif (81,5 %), mais pas de différence significative en termes de prise en charge chirurgicale de la lésion primitive par rapport aux patients de 70 à 75 ans ($p=0,87$). Dans la population globale, 56,8 % des patients ont été opérés de leur tumeur primitive.

Par ailleurs, la tumeur était sécrétante chez 25,4 % des patients ($p=0,3$).

La majorité des patients présentait des comorbidités (85,9 %), mais sans différence significative entre les patients de 70-75 ans et ceux de plus de 75 ans. On observait principalement des comorbidités cardiovasculaires (66,4 %), et du diabète (23,2 %). On notait une insuffisance rénale chez 12,8 % de nos patients, des comorbidités pulmonaires chez 11,2 % et neurologiques chez 7,2 %.

L'étude montre que très peu de patients (17,2 %) ont bénéficié d'une évaluation oncogériatrique. Sur les 22 évaluations réalisées, il y avait significativement ($p=0,01$) moins d'évaluations chez les 70-75 ans (7 évaluations) par rapport au plus de 75 ans (15 évaluations). Seulement 10 patients (7,8 %) ont eu une consultation d'oncogériatrie et 13 patients (10,1 %) ont bénéficié du questionnaire G8.

De plus, on remarque que la majorité des patients (76,5 %) avait un marqueur tumoral, la chromogranine A augmentée au diagnostic.

3) Les caractéristiques des tumeurs

Quatre-vingt-quinze patients (74,2 %) présentaient une TNE dont le primitif était le tube digestif, avec 91 tumeurs d'origine intestinale, 2 d'origine rectale et 1 d'origine gastrique.

La majorité (73,4 %) des patients présentait des métastases synchrones, avec dans 51,6 % des cas un seul site métastatique, 28,9 % des patients avaient deux sites métastatiques et 19,5% ont 3 ou plus de sites métastatiques au diagnostic ($p=0,5$). Les principales localisations étaient le foie (82,8 %), les ganglions (40,6 %), le péritoine (23,4 %), l'os (17,2 %), sans différence significative entre les deux groupes.

Concernant les critères anatomopathologiques, d'après la classification histologique de l'OMS de 2019, les tumeurs étaient majoritairement de grade I chez 60,2 % des patients de notre population et de grade II chez 39,8 % ($p=0,86$), avec un Ki-67 inférieur à 3% chez 58,4 % des patients, entre 3 et 20 % chez 41,6 % des patients, sans différence significative entre les patients de 70-75 ans et ceux de plus de 75 ans ($p=0,88$).

Une relecture histologique dans le cadre du réseau TENPath a été demandée chez 24 patients (29,6 %), il y avait significativement ($p=0,01$) plus de relectures TENPath demandées chez les patients âgés de 70-75 ans (40,4 %) que chez les plus de 75 ans (14,7 %).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

| | Population globale (n =128) | 70 - 75 ans (n=74) | > à 75ans (n=54) | p-value |
|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| Age médian (range) | 74,5 (70 - 92) | 72 (70-75) | 79,5 (76 - 92) | |
| Sexe n (%) | | | | 0,85 |
| Masculin | 70 (54,7%) | 41 (55,4%) | 29 (53,7%) | |
| Féminin | 58 (45,3%) | 33 (44,6%) | 25 (46,3%) | |
| Indice performance (OMS) n (%) | | | | 0,08 |
| 0 | 57 (44,9%) | 38 (51,4%) | 19 (35,8%) | |
| 1 | 60 (47,2%) | 32 (43,2%) | 28 (52,8%) | |
| 2 | 8 (6,3%) | 3 (4,1%) | 5 (9,4%) | |
| > 2 | 2 (1,6%) | 1 (1,4%) | 1 (1,9%) | |
| Site tumoral primitif n (%) | | | | 0,11 |
| Pancréatique | 33 (25,8%) | 23 (31,1%) | 10 (18,5%) | |
| Tube digestif | 95 (74,2%) | 51 (68,9%) | 44 (81,5%) | |
| Symptômes au diagnostic n (%) | | | | |
| Douleurs abdominales | 44 (37,9%) | 29 (43,3%) | 15 (30,6%) | 0,18 |
| Syndrome occlusif | 21 (18,1%) | 5 (7,5%) | 16 (32,7%) | 0,00056 |
| Diarrhée | 13 (11,2%) | 10 (14,9%) | 3 (6,1%) | 0,24 |
| AEG | 4 (3,4%) | 4 (6,0%) | 0 (0,0%) | 0,14 |
| Autres | 20 (17,2%) | 11 (16,4%) | 9 (18,4%) | 0,78 |
| Pas de symptôme | 14 (12,1%) | 8 (11,9%) | 6 (12,2%) | 0,96 |
| Syndrome sécrétoire n (%) | | | | 0,3 |
| Non sécrétoire | 91 (74,6%) | 52 (72,2%) | 39 (79,6%) | |
| Syndrome carcinoïde ou autres* | 31 (25,4%) | 21 (27,8%) | 10 (20,4%) | |
| Comorbidités n (%) | | | | |
| Cardiovasculaires | 83 (66,4%) | 44 (60,3%) | 39 (75,0%) | 0,09 |
| Diabètes | 29 (23,2%) | 17 (23,3%) | 12 (23,1%) | 0,98 |
| Insuffisances rénales | 16 (12,8%) | 9 (12,3%) | 7 (13,5%) | 0,85 |
| Pulmonaires | 14 (11,2%) | 10 (13,7%) | 4 (7,7%) | 0,29 |
| Neurologiques | 9 (7,2%) | 5 (6,8%) | 4 (7,7%) | 0,86 |
| Evaluation oncogériatrique n (%) | 22 (17,2%) | 7 (9,5%) | 15 (27,8%) | 0,01 |
| Type de métastases n (%) | | | | 0,59 |
| Synchrones | 94 (73,4%) | 53 (71,6%) | 41 (75,9%) | |
| Métachrones | 34 (26,6%) | 21 (28,4%) | 13 (24,1%) | |
| Localisation des métastases n (%) | | | | |
| Foie | 106 (82,8%) | 64 (86,5%) | 42 (77,8%) | 0,2 |
| Adénopathies | 52 (40,6%) | 32 (43,2%) | 20 (37,0%) | 0,48 |
| Péritoine | 30 (23,4%) | 17 (23,0%) | 13 (24,1%) | 0,88 |
| Os | 22 (17,2%) | 16 (21,6%) | 6 (11,1%) | 0,12 |
| Poumon | 4 (3,1%) | 3 (4,1%) | 1 (1,9%) | 0,64 |
| Cerveau | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | 0 (0,0%) | - |
| Autres | 10 (7,8%) | 6 (8,1%) | 4 (7,4%) | 1 |
| Nombre de sites métastatiques n (%) | | | | 0,5 |
| 1 | 66 (51,6%) | 36 (48,6%) | 30 (55,6%) | |
| 2 | 37 (28,9%) | 21 (28,4%) | 16 (29,6%) | |
| ≥ 3 | 25 (19,5%) | 17 (23,0%) | 8 (14,8%) | |
| Classification histologique n (%) | | | | 0,86 |
| TNE grade 1 | 77 (60,2%) | 45 (60,8%) | 32 (59,3%) | |
| TNE grade 2 | 51 (39,8%) | 29 (39,1%) | 22 (40,7%) | |
| Ki-67 n (%) | | | | 0,88 |
| < 3% | 66 (58,4%) | 37 (57,8%) | 29 (59,2%) | |
| 3 à 20% | 47 (41,6%) | 27 (42,2%) | 20 (40,8%) | |
| > 20% | 0 | 0 | 0 | |
| Relecture TENPath n (%) | 24 (29,6%) | 19 (40,4%) | 5 (14,7%) | 0,01 |
| Chirurgie du primitif n (%) | 71 (56,8%) | 41 (56,2%) | 30 (57,7%) | 0,87 |
| Chromogranine A augmentée n (%) | 78 (76,5%) | 48 (77,4%) | 30 (75,0%) | 0,78 |

Syndrome carcinoïde ou autres*: syndrome carcinoïde ou sécrétion d'autres hormones
AEG : Altération de l'état générale

4) Les traitements

Les traitements sont décrits dans le tableau 2.

On observe que 91,4 % des patients reçoivent un traitement. Seulement la moitié des patients (50,7 %) ont eu une seconde ligne de traitement et 27 patients (21,1 %) ont une 3^{ème} ligne ou plus, sans observer de différence entre les patients de 70-75 ans et les plus de 75 ans ($p=0,14$) (Tableau 3).

On observe que les patients les plus âgés, traités dans 83,3 % des cas, sont significativement moins traités que les plus jeunes, de 70 à 75 ans, traités dans 97,3 % des cas ($p= 0,008$).

Chez les 11 patients qui n'ont pas été traités (8,6 %), 9 patients avaient plus de 75 ans. Dans notre population, la médiane du nombre de lignes de traitements reçus pour un patient était de 2 lignes de traitements, quel que soit l'âge ($p= 0,21$), avec un maximum de 7 lignes de traitements reçus. Un seul patient a bénéficié de 7 lignes de traitements, dont 3 lignes de chimiothérapies.

Une majorité des patients (82 %) a été traitée par analogue de la somatostatine (ASST). La médiane du nombre de ligne par ASST est d'une, trois patients ont bénéficié de 3 lignes de traitement par ASST avec augmentation des doses.

Vingt-cinq patients (23,8 %) ont été traités par des ASST avec rapprochement des injections en seconde ou troisième ligne.

Concernant les autres traitements systémiques (chimiothérapie, thérapie ciblée, RIV), les patients reçoivent plus de chimiothérapies (26,5 %) que de thérapies ciblées (9,3 %) ou RIV (6,2 %). On n'observe pas de différence significative concernant le nombre de lignes de traitements systémiques reçus (analogue de la somatostatine, chimiothérapie, thérapie ciblée, RIV) ($p=0,195$).

Tandis que pour les traitements locaux la chimio-embolisation est le traitement le plus fréquent (17,2 %), principalement chez les patients de 70-75 ans (24,3 %) qui sont significativement ($p=0,0166$) plus traités par CEL que les patients de plus de 75 ans (7,4 %) (Tableau 2).

Tableau 2 : Description des traitements

| | Population globale (n=128) | 70 - 75 ans (n=74) | > à 75ans (n=54) | p-value |
|---|-------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------|
| Au total: | | | | |
| Nombre de lignes de traitement par patient, médiane | 2 (0-7) | 2 (0-7) | 2 (0-5) | 0,21 |
| Patients traités (traitements systémiques et/ou locaux) n (%) | 117 (91,4%) | 72 (97,3%) | 45 (83,3%) | 0,008 |
| Traitements systémiques: | | | | |
| Traitement par ASST | | | | |
| Nombre de lignes par ASST par patient, médiane | 1 (0-3) | 1 (0-3) | 1 (0-3) | 0,76 |
| Patient ayant des ASST n (%) | 105 (82%) | 62 (83,8%) | 43 (79,6%) | 0,545 |
| Médiane du nombre de lignes de traitement systémique, par patient | 1 (0-6) | 1 (0-6) | 1 (0-5) | 0,195 |
| Chimiothérapie | 0 (0-3) | 0 (0-3) | 0 (0-2) | 0,43 |
| Thérapie ciblée | 0 (0-2) | 0 (0-2) | 0 (0-1) | 0,25 |
| RIV | 0 (0-2) | 0 (0-2) | 0 (0-1) | 0,094 |
| Nombre de patients ayant un traitement systémique n (%) | | | | |
| Chimiothérapie | 34 (26,5%) | 22 (29,7%) | 12 (22,2%) | 0,342 |
| Thérapie ciblée | 12 (9,3%) | 9 (12,1%) | 3 (5,5%) | 0,237 |
| RIV | 8 (6,2%) | 7 (9,4%) | 1 (1,8%) | 0,137 |
| Traitements locaux: | | | | |
| Médiane du nombre de lignes de traitements locaux, par patient | 0 (0-2) | 0 (0-2) | 0 (0-2) | 0,0145 |
| Chirurgie | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,245 |
| Chimioembolisation | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,012 |
| Autres traitements locaux | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,52 |
| Nombre de patients ayant un traitement local n (%) | | | | |
| Chirurgie | 11 (8,5%) | 8 (10,8%) | 3 (5,5%) | 0,35 |
| Chimioembolisation | 22 (17,2%) | 18 (24,3%) | 4 (7,4%) | 0,0166 |
| Autres traitements locaux | 4 (3,1%) | 3 (4%) | 1 (1,8%) | 0,638 |

ASST : Analogues de la somatostatine

RIV : Radiothérapie interne vectorisée

Nous avons observé que 41 patients (32 %) reçoivent exclusivement des analogues de la somatostatine (ASST), sans différence significative selon l'âge ($p=0,168$). Chez ces patients traités uniquement par ASST, 27 patients avaient une tumeur de grade I, 8 patients sont décédés, dont 3 d'une progression de la maladie, 3 d'une autre cause et pour 2 patients les données n'étaient pas disponibles.

Les patients ne recevant pas que des ASST au cours de leur suivi sont significativement plus jeunes (70-75 ans) ($p=0,0037$).

Dans notre population, le délai moyen entre le diagnostic et la progression à la 1^{ère} ligne de traitement est de 2,1 ans, sans différence selon l'âge ($p= 0,87$).

5) Les stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont décrites dans le tableau 3.

On observe que 10 patients (8,5 %) en 1^{ère} ligne de leur prise en charge ont été opérés de leurs métastases et de la lésion primitive, quel que soit l'âge ($p=0,52$).

Concernant les analogues de la somatostatine, ils correspondaient au traitement le plus prescrit en 1^{ère} ligne, chez 73,5 % des patients, sans différence selon l'âge ($p=0,63$). En seconde ligne, les patients restaient majoritairement traités par ASST (35,4 %) par rapport aux autres traitements et principalement les plus âgés qui étaient significativement ($p=0,045$) plus traités par ASST (63,7 %) que les patients de 70-75 ans (20,9 %). En troisième ligne ou plus, ce traitement reste également majoritaire avec des ASST prescrits chez 12 patients (44,4 %).

En ce qui concerne la prescription de chimiothérapie, seuls 12,8 % des patients, en 1^{ère} ligne ont été traités par ce traitement. La place de la chimiothérapie était plus importante, même si elle se trouvait derrière les ASST en seconde ligne de traitement avec 18 patients (27,7 %) traités par chimiothérapie, il s'agissait principalement des patients de 70-75 ans (32,6 %), seuls 4 patients de plus de 75 ans ont eu de la chimiothérapie en seconde ligne. La chimiothérapie a également une place importante en 3^{ème} ligne ou plus, avec 9 patients traités (33,3 %) sans différence selon l'âge ($p=0,492$). Les protocoles de chimiothérapies prescrits étaient le TEM-CAP (témozolomide, capécitabine), le 5FU-Streptozotocine et le FOLFOX (5FU-Oxaliplatine) principalement.

On observe également que le taux de prescription de thérapie ciblée était très faible en seconde ligne de traitement avec seulement 2 patients (3,1 %) traités par thérapie ciblée, contrastant avec les lignes ultérieures où 29,6 % des patients ont eu une thérapie ciblée sans différence selon l'âge ($p=0,466$).

Concernant la RIV, aucun patient n'a été traité par RIV en 1^{ère} ligne, 4 patients (6,2 %) en 2^{ème} ligne et 5 (18,5 %) patients en 3^{ème} ligne, sans différence observée selon l'âge ($p=0,073$). Les patients de plus de 75 ans recevaient tout de même moins de traitement par RIV que les patients âgés de 70-75 ans, 1 seul patient en 2^{ème} ligne et aucun en 3^{ème} ligne ou plus n'avait plus de 75 ans.

Par ailleurs, la chimio-embolisation est prédominante dans les traitements locaux, celle-ci est importante en seconde ligne de traitement avec 23,1 % des patients qui ont été traités par CEL, alors qu'ils étaient 2,6 % en première ligne. On observe que les patients les plus jeunes ont bénéficié significativement ($p=0,024$) plus de la CEL (30,3 %) que les plus de 75 ans (9,1 %) en 2^{ème} ligne. Ce traitement a aussi sa place en 3^{ème} ligne ou plus, avec quatre patients traités par CEL dont trois âgés de 70-75 ans ($p=0,638$).

Concernant les autres traitements locaux, 3 patients ont eu de la radio-embolisation et 1 patient de la radiothérapie.

Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques

| | Population globale (n=128) | 70 à 75 ans (n=74) | > à 75ans (n=54) | p - value |
|--|-------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------|
| 1ère ligne: | | | | |
| Nombre de patients ayant une 1ère ligne n (%) | 117 (91,4%) | 72 (97,3%) | 45 (83,3%) | 0.008 |
| Type de traitement en 1ère ligne systémique n (%) | | | | |
| ASST | 86 (73,5%) | 51 (70,8%) | 35 (77,8%) | 0.63 |
| Chimiothérapie | 15 (12,8%) | 9 (12,5%) | 6 (13,3%) | 0.86 |
| Thérapie ciblée | 3 (2,6%) | 3 (4,2%) | 0 (0%) | 0.26 |
| RIV | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Type de traitement en 1ère ligne local n (%) | | | | |
| Chirurgie | 10 (8,5%) | 7 (9,7%) | 3 (6,7%) | 0.52 |
| Chimioembolisation | 3 (2,6%) | 2 (2,8%) | 1 (2,2%) | 1 |
| Autres | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| 2ème ligne: | | | | |
| Nombre de patients ayant une 2ème ligne n (%) | 65 (50,7%) | 43 (58,1%) | 22 (40,7%) | 0.052 |
| Type de traitement en 2ème ligne systémique n (%) | | | | |
| ASST | 23 (35,4%) | 9 (20,9%) | 14 (63,7%) | 0.045 |
| Chimiothérapie | 18 (27,7%) | 14 (32,6%) | 4 (18,2%) | 0.075 |
| Thérapie ciblée | 2 (3,1%) | 1 (2,3%) | 1 (4,5%) | 1 |
| RIV | 4 (6,2%) | 3 (7%) | 1 (4,5%) | 0.64 |
| Type de traitement en 2ème ligne local n (%) | | | | |
| Chirurgie | 1 (1,5%) | 1 (2,3%) | 0 (0%) | 1 |
| Chimioembolisation | 15 (23,1%) | 13 (30,3%) | 2 (9,1%) | 0.024 |
| Autres | 2 (3%) | 2 (4,6%) | 0 (0%) | 0.51 |
| 3ème ligne ou +: | | | | |
| Nombre de patients ayant une 3ème ligne ou plus, n (%) | 27 (21,1%) | 19 (25,7%) | 8 (14,8%) | 0.14 |
| Nombre de patients en 3ème ligne ou plus, ayant un traitement systémique n (%) | | | | |
| ASST | 12 (44,4%) | 8 (42,1%) | 4 (50%) | 0.553 |
| Chimiothérapie | 9 (33,3%) | 4 (21,5%) | 5 (62,5%) | 0.492 |
| Thérapie ciblée | 8 (29,6%) | 6 (31,5%) | 2 (25%) | 0.466 |
| RIV | 5 (18,5%) | 5 (26,3%) | 0 (0%) | 0.073 |
| Nombre de patients en 3ème ligne ou plus, ayant un traitement local n (%) | | | | |
| Chirurgie | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 |
| Chimioembolisation | 4 (14,8%) | 3 (15,7%) | 1 (12,5%) | 0.638 |
| Autres | 2 (7,4%) | 1 (5,2%) | 1 (12,5%) | 0.728 |

ASST : analogues de la somatostatine

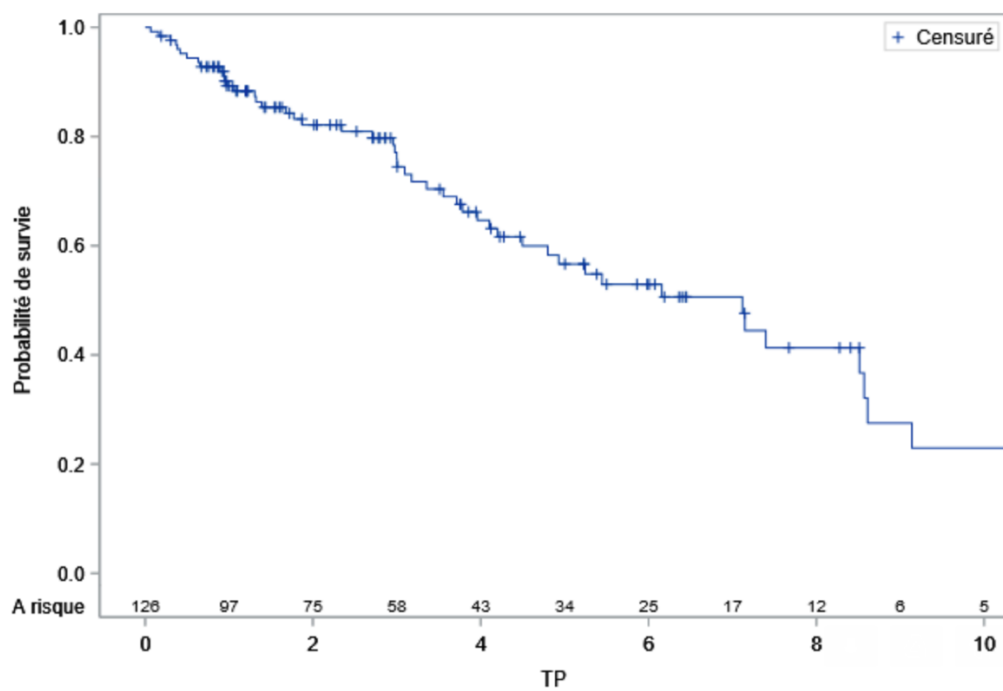
RIV : radiothérapie interne vectorisée

6) Les données de survie

a) La survie globale

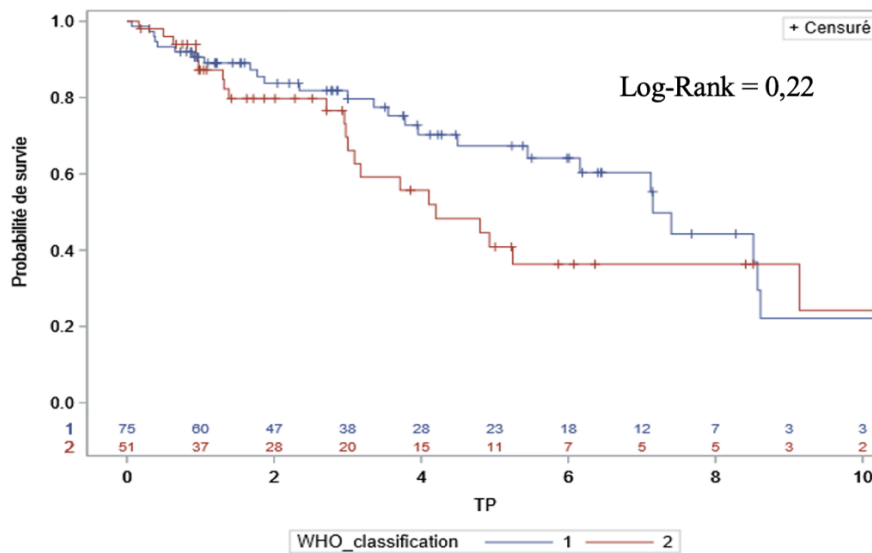
Les patients de 70 ans ou plus ayant une TNE digestive métastatique de grade I ou II, avec comme date de point le 31 mars 2022, avaient une médiane de survie globale estimée à 7,1 ans (Figure 2).

Figure 2 : Courbe de survie de la population globale.



En ce qui concerne la médiane de survie globale selon le grade histologique, quelle que soit la localisation de la tumeur primitive, en cas de tumeur de grade I elle était de 7,1 ans tandis que pour les patients ayant une tumeur de grade II, la médiane de survie était de 4,2 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,22$) (Figure 3).

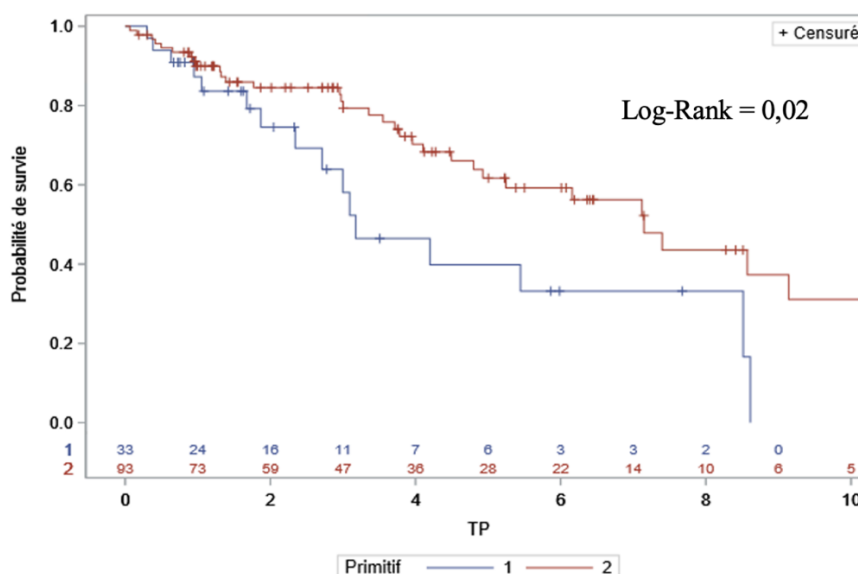
Figure 3 : Courbe de survie en fonction du grade histologique



WHO classification : Classification 2019 des Néoplasies Neuroendocrines selon l'OMS
 1= Grade 1
 2= Grade 2

Notre étude montre qu'en cas de localisation pancréatique primitive, la médiane de survie globale était de 3,1 ans, significativement ($p=0,02$) inférieure à celle des patients ayant une localisation digestive non pancréatique qui avaient une médiane de survie de 7,1 ans (Figure 4).

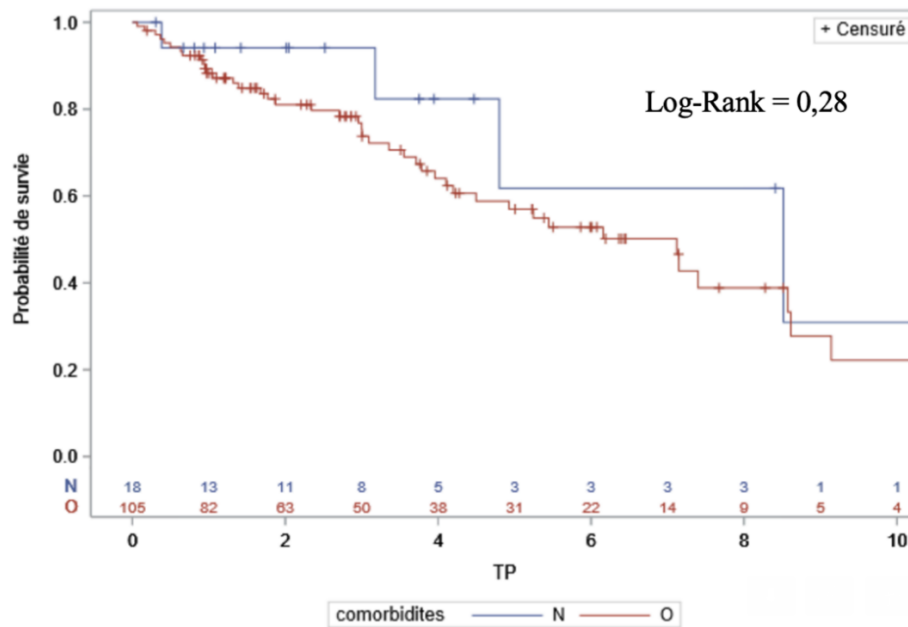
Figure 4 : Courbe de survie en fonction de la localisation du primitif



1= pancréatique
 2= digestif non pancréatique

Concernant la survie globale en fonction des comorbidités (Figure 5), un patient sans comorbidité avait une médiane de survie globale à 8,5 ans, non significativement différente ($p=0,28$) de celle des patients avec comorbidités qui avaient une médiane de survie globale de 7,1 ans.

Figure 5 : Courbe de survie en fonction des comorbidités



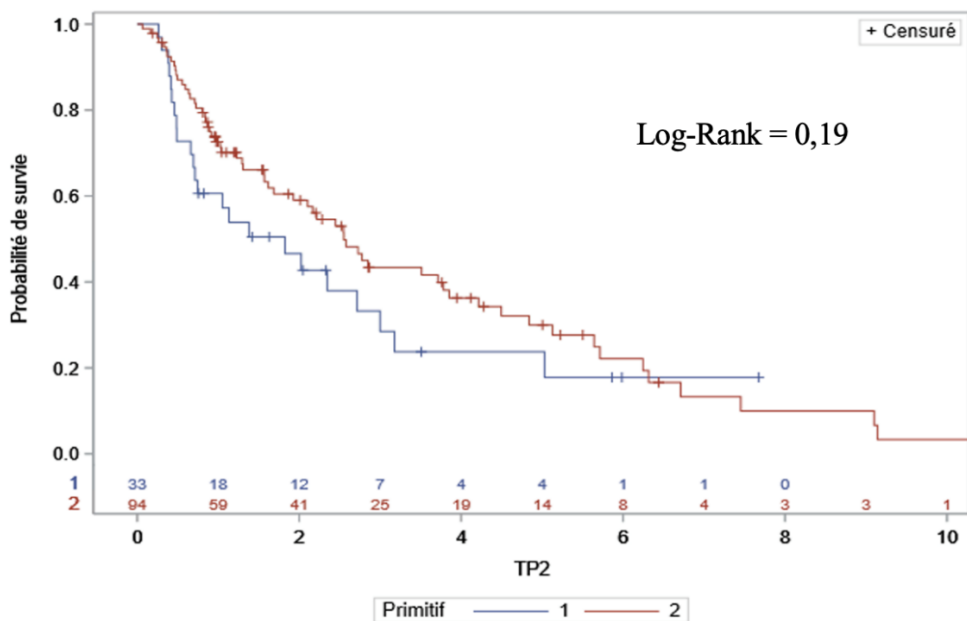
N= Non : pas de comorbidité
O= Oui : présence de comorbidité

b) La survie sans progression à la première ligne

Notre étude montre que les patients âgés de 70 ans et plus avaient une médiane de survie sans progression à la première ligne de 2,4 ans (Figure 6).

On observe une médiane de la survie sans progression à la 1^{ère} ligne pour les patients ayant une TNE pancréatique de 1,8 ans, pour les patients ayant une TNE digestive autre que pancréatique de 2,6 ans. Il n'y avait pas de différence significative sur la survie sans progression à la 1^{ère} ligne de traitement en fonction de la localisation ($p=0,19$).

Figure 6 : Courbe de survie sans progression à la première ligne



1= pancréatique
2= digestif non pancréatique

7) Les facteurs pronostiques de survie globale

Les facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée étaient l'âge ($p=0,03$), la localisation de la tumeur primitive ($p=0,02$), ainsi que le Ki 67 ($p=0,007$) (Tableau 4). Il est à noter que ni le grade histologique (WHO classification) ($p=0,22$), ni le sexe ($p=0,89$), ni le syndrome sécrétoire ($p=0,56$), ni la présence de comorbidités ($p=0,28$) n'étaient des facteurs pronostiques de survie.

Tableau 4 : Facteurs pronostiques de survie globale en analyse univariée

| | Univarié HR [IC95%] | p-value |
|--|------------------------|--------------|
| Age: 70-75ans > 75 ans | 1,92 [1,08 - 3,41] | 0,03 |
| Sexe: Femme Homme | 1,04 [0,60 - 1,81] | 0,89 |
| Classification histologique: TNE G1 TNE G2 | 1,41 [0,81 - 2,46] | 0,22 |
| Localisation primitif: Pancréatique Tube digestif | 2,01 [1,10 - 3,70] | 0,02 |
| Ki67: < 3% 3 à 20% | 2,35 [1,26 - 4,37] | 0,007 |
| Syndrome sécrétoire: oui non | 1,20 [0,64 - 2,24] | 0,56 |
| Métastases: Métachrones Synchrones | 1,54 [0,87 - 2,74] | 0,14 |
| Comorbidités | 1,76 [0,63 - 4,90] | 0,28 |

TNE G1 : tumeur neuroendocrine grade I
TNE G2 : tumeur neuroendocrine grade II

Notre modèle d'analyse multivariée (Tableau 5) a inclus les trois variables significatives en analyse univariée qui étaient : l'âge, la localisation du primitif et le Ki-67.

Une seule était significative, le Ki-67 ($p=0,04$). Seul celui-ci est un facteur pronostique de survie globale.

Tableau 5 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

| | Multivarié * HR [IC95%] | p-value |
|--|----------------------------|-------------|
| Age: 70-75ans > 75 ans | 1,63 [0,85 - 3,09] | 0,14 |
| Localisation primitif: pancréatique digestif non pancréatique | 1,77 [0,85 - 3,71] | 0,13 |
| Ki67: < 3% 3 à 20% | 1,99 [1,04 - 3,81] | 0,04 |

*sur 111 patients du fait des données manquantes du Ki-67

8) Les causes des décès

Durant la période de suivi, 52 patients sur les 128 sont décédés (40,6 %). Vingt-sept décès (51,9 %) étaient en lien avec la progression de la maladie, 2 (3,8 %) avec des complications secondaires à une chimio-embolisation, 11 (21,1 %) pour une autre cause que la progression de la maladie ou une complication liée au traitement, et 12 patients (23 %) sont décédés d'une cause inconnue car les données n'étaient pas disponibles.

DISCUSSION

La présente étude avait pour objectif, de décrire et d'évaluer la prise en charge des patients âgés de 70 ans ou plus atteints d'une tumeur neuroendocrine digestive, métastatique, de grade I ou II. A notre connaissance, il n'y pas d'étude descriptive sur le sujet, concernant les personnes âgées ayant une TNE digestive. The LyREMeNET Study (25), s'est intéressée à cette population en comparant les patients de moins et de plus de 70 ans, toute localisation primitive confondue entre 1990 à 2017. En effet, le Ki-67 n'était pas systématiquement réalisé avant la classification histologique de l'OMS de 2010. Il s'agissait donc d'une population très hétérogène avec une étude qui s'est déroulée sur une longue période où les thérapeutiques ont énormément évolué, rendant difficile son interprétation.

La population de notre étude correspondait à celle présentée au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN Normandie, un manque d'exhaustivité est possible en cas de non présentation du dossier du patient en RCP ENDOCAN-RENATEN, ce qui n'est pas le cas dans « le registre des cancers en France », permettant l'enregistrement de tous les nouveaux cas, en faisant un indicateur épidémiologique fiable. Néanmoins, dans ce registre, les données recueillies n'étaient pas assez exhaustives notamment concernant le grade des tumeurs ou les comorbidités des patients.

Concernant la localisation primitive des TNE, dans notre population, il y a une prédominance de TNE du tube digestif (74,2 %) devant les TNE pancréatiques (25,8%), ce qui se vérifie dans le registre épidémiologique norvégien avec 19,1% de TNE intestinale et 9,8 % de TNE pancréatique (9).

La répartition entre les tumeurs de grade I ou II dans notre étude (60,2 % de grade I, 39,8 % de grade II) est similaire à celle rencontrée dans la littérature, où les TNE de grade I sont majoritaires avec une incidence de 2,53 pour 100 000 habitants suivis des grade 2 (4).

Les métastases sont principalement synchrones (74,4 %) et de localisation hépatique (82,8 %), leurs localisations sont similaires à celle du registre ENET dans lequel 77 % des métastases sont localisées au foie, devant les localisations ganglionnaires (44 %) et péritonéale (10-15 %) (29).

La majorité des patients de notre étude ont des symptômes au diagnostic (87,9 %), le diagnostic est rarement fortuit (30). Certaines études dont celle de Hallet J *et al.* (31), nous montrent que l'augmentation de l'incidence des NNE est en partie secondaire au développement de l'imagerie à l'origine de diagnostic fortuit de NNE mais dans la plupart des cas il s'agit de tumeur non métastatique et de bas grade, ce qui ne correspond pas à la

population ciblée par notre étude, dans laquelle les patients présentaient des métastases. Nous rencontrons un taux plus élevé de syndrome occlusif dans le groupe des patients ayant 75 ans ou plus (32,7 %, $p=0,00056$), probablement du fait d'une incidence plus élevée de TNE du tube digestif que pancréatique, même si cette différence n'atteint pas la significativité.

Par ailleurs, concernant les thérapeutiques, la médiane du nombre de lignes de traitement (deux) est inférieure à celle des patients plus jeunes présentant une TNE. Le nombre de lignes de traitement par patient, toutes localisations et histologies confondues, est de 4 d'après un travail français, dont la médiane d'âge était de 59 ans (32).

Il y a 91,4 % de notre population qui ont reçu un traitement, dans le registre ENET, 91,6 % des patients reçoivent un traitement, toutes localisations confondues (8), cela est spécifique des NNE, nous ne retrouvons pas ces chiffres dans d'autres cancers. Cela s'explique par la présence d'analogues de la somatostatine dans le panel thérapeutique. Il s'agit d'un traitement qui a peu d'effets secondaires, des effets secondaires qui sont acceptables (douleurs abdominales, diarrhée, déséquilibre glycémique). Par ailleurs, ce traitement peut être réalisé à domicile, ce qui est un avantage pour certains patients âgés.

Dans notre étude, les patients sont principalement traités par analogues de la somatostatine quelle que soit la ligne de traitement (82 %), avec 35,4 % des patients en 2^{ème} ligne et 44,4 % en 3^{ème} ligne. Cela peut s'expliquer par l'utilisation de ce traitement en augmentant ou rapprochant les doses, comme démontré dans l'étude CLARINET FORTE (33).

Pour ce qui est des chimiothérapies, elles sont peu prescrites dans notre population (26,5 %), principalement en 2^{ème} et 3^{ème} ligne, on remarque qu'une stratégie de rapprochement des injections ou d'augmentation de doses des analogues de la somatostatine va être privilégiée. Cela peut s'expliquer par la présence importante de TNE d'origine intestinale dont nous savons qu'elles sont peu chimio-sensibles (34). De plus, cela s'explique probablement par l'âge et les comorbidités avec notamment la présence de comorbidités cardiovasculaires chez 66,4 % de nos patients pouvant faire craindre la survenue de complications notamment cardiologiques à l'utilisation de ces chimiothérapies, par ailleurs l'activité d'onco-cardiologie n'était pas développée de façon uniforme dans les centres.

On remarque que peu de patients (9,3 %) reçoivent un traitement par thérapies ciblées, elles sont prescrites en seconde ligne et principalement en 3^{ème} ligne et plus (29,6 %). Les thérapies ciblées ont un profil de tolérance particulier, par la présence fréquente de mucites, infections, pneumopathies. Son utilisation doit faire appel à des précautions particulières, ce qui peut expliquer qu'elles sont peu prescrites chez les patients âgés.

Par ailleurs, comme les thérapies ciblées, la RIV se positionne en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement comme préconisée dans les recommandations (35). Dans notre étude, seulement 6,2 % de patients ont de la RIV, elle est très peu prescrite chez les patients de plus de 75 ans (1,8 % des patients ont une RIV versus 9,4 % dans la population d'âge entre 70 et 75 ans), alors qu'un bénéfice est montré en terme de survie et de qualité de vie dans cette population de plus de 70 ans (26)(36). D'après The LyREMeNET study (25), les patients âgés de 70 ans ou plus ont moins de traitements par RIV (5 %) que les plus jeunes de moins de 70 ans (16 %). Cela peut s'expliquer ce phénomène par le développement récent de ce traitement. Le remboursement de la RIV ayant eu lieu en 2017. Elle a été privilégiée dans un premier temps chez les patients ayant peu de comorbidités et un jeune âge compte tenu du manque de données chez les patients plus âgés. Par ailleurs, ce traitement qui a une place essentielle dans le traitement des TNE intestinales et plus récemment dans les TNE pancréatiques n'est pas accessible dans l'ensemble des centres et nécessite d'adresser le patient dans un centre tertiaire.

Dans notre étude, la survie des patients était moins bonne si le primitif était d'origine pancréatique (3,1 ans, $p=0,02$) et également si la tumeur était de grade II (4,2 ans) par rapport au grade I (7,1 ans) mais sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,22$). Dans une étude norvégienne, les auteurs retrouvaient un taux de survie relative à 5 ans de 89 % chez les patients de moins de 50 ans, versus 41 % chez les patients de plus de 80 ans, résultat qui reste significatif après ajustement sur le stade, toutes localisations confondues (9).

Il a été récemment publié dans une étude européenne que, tous âges, localisations et grade confondus, la survie globale est impactée par l'âge du patient, le grade histologique ainsi que la localisation de la tumeur primitive (8).

Dans notre analyse univariée, l'âge ($p=0,03$), la localisation de la tumeur primitive ($p=0,02$), ainsi que le Ki-67 ($p=0,007$) sont des variables associées à la survie et mais l'analyse multivariée montre que seul le Ki-67 est un facteur pronostique de survie. On note dans notre étude que ni l'âge ni la présence de comorbidités ne sont des facteurs pronostiques de survie globale possiblement par manque de puissance.

L'analyse multivariée confirme donc le poids du Ki-67 comme facteur pronostique et que la prise en charge d'une TNE chez le patient âgé ne peut se faire sans connaissance du Ki-67. Sa connaissance est essentielle à la prise en charge du patient et à l'élaboration de la stratégie thérapeutique, l'étude espagnole RGETNE (37) ainsi qu'un travail français (38) nous l'avaient déjà démontré.

Concernant les comorbidités, nous avons recueilli les comorbidités cardiaques, endocriniennes, rénales, pulmonaires, neurologiques. L'index de comorbidité de Charlson (annexe 8) (39) au diagnostic n'a pas pu être réalisé. Il s'agit d'un outil de mesure des comorbidités validé, difficilement réalisable de façon rétrospective du fait des différents items nécessaires. Nous avons choisi de collecter ces comorbidités qui nous semblaient représentatives de l'état initial de nos patients et pour leur prise en charge. Présentes chez 85,4 % de nos patients quel que soit leur âge, les comorbidités cardiovasculaires sont prédominantes (66,4%). Cela peut être expliqué par la présence d'hypertension artérielle dans les comorbidités, étant une comorbidité fréquente chez les patients âgés.

Toutefois, malgré ce taux important de comorbidités, les patients gardent un état général conservé (OMS 0-1 dans 92,1 %, des cas) sans différence selon l'âge ($p=0,08$) et sans impact retrouvé sur la survie. Ces comorbidités peuvent faire craindre des effets secondaires plus fréquents et plus graves des différents traitements notamment des chimiothérapies, des thérapies ciblées et en limiter la prescription, une évaluation par les spécialistes d'organes en cas de comorbidités limitantes pourraient permettre d'augmenter le nombre de lignes de traitement.

Dans notre étude, seulement 10 patients (7,8 %) avaient une consultation d'oncogériatrie et 13 patients (10,1 %) ont bénéficié du questionnaire G8.

Il a été prouvé qu'une évaluation oncogériatrique améliore la prise en charge des personnes âgées atteintes d'un cancer (40), raison pour laquelle les UCOG (unité de coordination et antennes oncogériatries) ont été mises en place sur le territoire français ayant pour objectif d'améliorer la prise en charge des personnes âgées atteintes de cancers et de rendre accessible ce dispositif sur l'ensemble du territoire. Selon les recommandations, un questionnaire G8 est réalisé systématiquement chez tous les patients âgés de 70 ans et plus, pris en charge pour un cancer. Il n'existe pas d'étude spécifique concernant l'évaluation oncogériatrique pour les NNE. Il est constaté dans l'étude un manque important de données dans ce domaine. L'accessibilité pour ces patients à une consultation d'oncogériatrie et à une prise en charge gériatrique globale en collaboration étroite avec les UCOG doit être améliorée, développée afin de permettre une prise en charge optimale du patient et peut-être l'accès à des lignes de traitement telle que la chimiothérapie, la RIV.

La même problématique est rencontrée pour l'évaluation nutritionnelle. Le manque de données dans les dossiers concernant l'évaluation nutritionnelle initiale du patient ne nous a pas permis d'analyser l'impact de l'état nutritionnel du patient sur sa prise en charge, son accessibilité au traitement, sa survie alors que ces dernières années différentes études ont

mis en avant l'impact de l'absence de dénutrition sur la survie (41)(42). Une standardisation de l'évaluation nutritionnelle et une amélioration de la prise en charge nutritionnelle du patient au début et tout au long de sa prise en charge pourrait permettre l'accès aux patients à des lignes thérapeutiques et à une meilleure tolérance des traitements.

Nous avons tendance à penser que les patients atteints de tumeurs neuroendocrines décèdent de leur pathologie, mais cela se vérifie-t-il chez les patients plus âgés. En analysant nos résultats, les patients âgés ayant une TNE métastatique semblent décéder majoritairement de leur TNE (51,6 %), il serait intéressant de confirmer ce résultat dans une étude prospective. D'après le registre SEER (43), les tumeurs neuroendocrines, à tout âge, sont responsables de 42,8 %, 63,4 % et 81,2 % des décès selon le grade I, II et III respectivement.

Les limites de notre étude sont qu'il s'agit d'un travail rétrospectif, qu'il y a un manque de données sur la tolérance et la qualité de vie des patients du fait de l'absence d'évaluation standardisée. Les effectifs de notre étude nous limitent dans la recherche de facteurs influant la survie. Une étude à plus grande échelle permettrait de confirmer ou non nos résultats et d'identifier d'autres facteurs à prendre en compte chez nos patients âgés, ce qui aurait une influence sur la survie et donc sur notre stratégie thérapeutique.

Les points forts de notre étude sont qu'il s'agit d'une étude multicentrique, au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN, de l'exhaustivité des données recueillies, dont celles concernant les comorbidités, l'indice de performance de l'OMS et des traitements ainsi que les causes de décès. De plus, le diagnostic histologique était réalisé avec la classification anatomopathologie 2010, puis actualisé en 2019 comprenant le Ki-67.

CONCLUSION

Les patients présentant une tumeur neuroendocrine digestive métastatique de grade I ou II, âgés de 70 ans ou plus sont traités dans la majorité des cas, principalement par analogue de la somatostatine, ils reçoivent peu les autres modalités thérapeutiques, pourtant ils décèdent le plus souvent de leur pathologie néoplasique. Les comorbidités sont prédominantes chez ces patients mais ces derniers ont peu d'évaluations oncogériatriques. Par ailleurs, l'étude confirme que le Ki-67, est le principal facteur pronostique de survie et que sa connaissance est indispensable à la prise en charge des patients.

Au vu des résultats de notre étude et de l'incidence en augmentation de la population âgée atteinte de TNE digestive, il semble indispensable d'améliorer l'évaluation du profil de ces patients au diagnostic et tout au long de leur prise en charge, de façon transversale en lien notamment avec l'unité UCOG, un outil d'évaluation facilement réalisable pourrait permettre d'optimiser les choix thérapeutiques. Une étude prospective à plus grande échelle serait intéressante pour permettre de déterminer des facteurs jouant un rôle essentiel dans la stratégie thérapeutique, l'âge ne semblant pas être le seul facteur à prendre en compte.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scoazec JY, Couvelard A, Monges G, Guyétant S, Bisot-Locard S, Parot X, et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey among French Pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology*. 2017;105(1):67-76.
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 1 oct 2017;3(10):1335.
3. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol*. août 2018;45(4):249-58.
4. Xu Z, Wang L, Dai S, Chen M, Li F, Sun J, et al. Epidemiologic Trends of and Factors Associated With Overall Survival for Patients With Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Netw Open*. 1 sept 2021;4(9):e2124750.
5. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep*. 14 mars 2021;23(4):43.
6. Lee MR, Harris C, Baeg KJ, Aronson A, Wisnivesky JP, Kim MK. Incidence Trends of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. oct 2019;17(11):2212-2217.e1.
7. Cetinkaya RB, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):1-10.
8. Borbath I, Garcia-Carbonero R, Bikhmukhametov D, Jimenez-Fonseca P, Castaño A, Barkmanova J, et al. The European Neuroendocrine Tumour Society registry, a tool to assess the prognosis of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2022;168:80-90.
9. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myklebust TÅ, Thiis-Evensen E. Survival in neuroendocrine neoplasms; A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer*. 15 mars 2018;142(6):1139-47.
10. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, Venook AP, Bukowski R, Pommier R, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. févr 1999;17(2):600-6.
11. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4656-63.
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 17 juill 2014;371(3):224-33.
13. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 15 janv 2011;117(2):268-75.

14. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol.* avr 2007;59(5):637-42.
15. Clewemar Antonodimitrakis P, Sundin A, Wassberg C, Granberg D, Skogseid B, Eriksson B. Streptozocin and 5-Fluorouracil for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Efficacy, Prognostic Factors and Toxicity. *Neuroendocrinology.* 2016;103(3-4):345-53.
16. Brixi-Benmansour H, Jouve JL, Mitry E, Bonnetain F, Landi B, Hentic O, et al. Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* nov 2011;43(11):912-6.
17. Dussol AS, Joly MO, Vercherat C, Forestier J, Hervieu V, Scoazec JY, et al. Gemcitabine and oxaliplatin or alkylating agents for neuroendocrine tumors: Comparison of efficacy and search for predictive factors guiding treatment choice. *Cancer.* 1 oct 2015;121(19):3428-34.
18. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):501-13.
19. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 10 févr 2011;364(6):514-23.
20. de Mestier L, Zappa M, Hentic O, Vilgrain V, Ruszniewski P. Liver transarterial embolizations in metastatic neuroendocrine tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 déc 2017;18(4):459-71.
21. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 12 janv 2017;376(2):125-35.
22. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 20 août 2014;32(24):2595-603.
23. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2016;387(10022):968-77.
24. Dasari A, Phan AT, Caplin ME, Pavel ME, Cwikla JB, Raderer M, et al. Lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with neuroendocrine tumors (NETs) aged ≤65 vs. >65 years: Subgroup analyses from the CLARINET study. *J Clin Oncol.* 20 mai 2015;33(15_suppl):e15177-e15177.
25. Lemelin A, Maucort-Boulch D, Castel-Kremer E, Forestier J, Hervieu V, Lorcet M, et al. Elderly Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Are Undertreated and Have Shorter Survival: The LyREMeNET Study. *Neuroendocrinology.* 2020;110(7-8):653-61.
26. Chen L, Navalkisoor S, Quigley AM, Gnanasegaran G, Mandair D, Toumpanakis C, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in older patients with metastatic neuroendocrine tumours: safety, efficacy and health-related quality of life. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* oct 2021;48(11):3582-94.
27. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS ONE.* 11 déc 2014;9(12):e115060.
28. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* janv 2020;76(2):182-8.

29. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumours: Surgery for Small Intestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255-65.
30. Borbath I, Bikmukhametov D, Maasberg S, Garcia-Carbonero R, Jiménez-Fonseca P, Castaño A, et al. Assessing prognosis of neuroendocrine neoplasms: Results of a collaborative multinational effort including over 10.000 european patients—The ENETS registry. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15_suppl):4095-4095.
31. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589-97.
32. Plante A, Baudin E, Do Cao C, Hentic O, Dubreuil O, Terrebbonne E, et al. Patient-reported tolerance in treatments approved in neuroendocrine tumors: A national survey from the French Group of Endocrine Tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. avr 2018;42(2):153-9.
33. Pavel M, Ćwikła JB, Lombard-Bohas C, Borbath I, Shah T, Pape UF, et al. Efficacy and safety of high-dose lanreotide autogel in patients with progressive pancreatic or midgut neuroendocrine tumours: CLARINET FORTE phase 2 study results. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2021;157:403-14.
34. Lamarca A, Elliott E, Barriuso J, Backen A, McNamara MG, Hubner R, et al. Chemotherapy for advanced non-pancreatic well-differentiated neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract, a systematic review and meta-analysis: A lost cause? *Cancer Treat Rev*. mars 2016;44:26-41.
35. de Mestier L, Lepage C, Baudin E, Coriat R, Courbon F, Couvelard A, et al. Digestive Neuroendocrine Neoplasms (NEN): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, GTE, RENATEN, TENPATH, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2020;52(5):473-92.
36. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2018;36(25):2578-84.
37. Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain-Gomez A, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):156-68.
38. Hentic O, Couvelard A, Rebours V, Zappa M, Dokmak S, Hammel P, et al. Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas. *Endocr Relat Cancer*. févr 2011;18(1):51-9.
39. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1 janv 1987;40(5):373-83.
40. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. sept 2011;79(3):302-7.
41. Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2005;9 Suppl 2:S51-63.

42. Neuzillet C, Anota A, Foucaut AM, Védie AL, Antoun S, Barnoud D, et al. Nutrition and physical activity: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC, SFP-APA, SFNCM, AFSOS). *BMJ Support Palliat Care*. déc 2021;11(4):381-95.
43. Sonbol MB, Saad AM, Gonzalez-Velez M, Starr J, Halfdanarson TR. Causes of Death After Neuroendocrine Tumors Diagnosis: A US Population-Based Analysis. *Pancreas*. janv 2021;50(1):47-53.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche standardisée de la réunion de concertation pluridisciplinaire ENDOCAN-RENATEN



Réseau de Référence Clinique pour les Tumeurs Endocrines Malignes Sporadiques et Héritaires,
Labellisation INCA 2009

RCP régionale de recours RENATEN Date :

| | | |
|---|---------------------|--------|
| Nom de naissance : | Prénom : | Sexe : |
| Nom marital : | Date de naissance : | |
| Etablissement : | Médecin référent : | |
| Date du diagnostic initial : .../ .../ | | |
| Localisation de la tumeur primitive : | | |
| HISTOLOGIE : précisez : taille - différenciation tumorale - KI67 – grade – Stade – TNM | | |
| Relecture Anapath : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | | |
| <u>HISTOIRE DE LA MALADIE , SEQUENCES THERAPEUTIQUES , EVALUATION ACTUELLE</u> <i>Pour chaque TRT précisez date – durée – toxicité - réponse (biologique/tumorale RECIST)</i> | | |
| CLINIQUE | | |
| OMS : | | |
| Symptomatologie fonctionnelle : | | |
| Symptomatologie liée à la tumeur : | | |

MARQUEURS BIOLOGIQUES

Chromogranine A : *vérifiez si : insuff rénale, prise IPP, gastrite atrophique*

Autres Marqueurs :

IMAGERIE CONVENTIONNELLE *(type d'examen, résultats)*

Temps artériel Précoce Oui Non

IMAGERIE FONCTIONNELLE

Octréoscan *(décrire grade de fixation)*

TEP scan :

Autres :

QUESTIONS POSEES

Annexe 2 : Indice de performance (performans status) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Indice de performance status (O.M.S.)

- 0 Capable d'avoir une activité normale sans restriction
- 1 Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% du temps de jour au lit
- 2 Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour
- 3 Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour
- 4 Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée

Annexe 3 : Questionnaire G8 : score Oncodage G8 (à partir de l'âge de 70 ans)

Questionnaire G8

Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

| Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes) | Réponses | Cotations |
|--|---|--|
| Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition? | Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Perte de poids dans les 3 derniers mois | >3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 |
| Motricité | Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Troubles neuro-psychiatriques | Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ² | < 19 19 – 21 21 – 23 > 23 | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 |
| Plus de 3 médicaments | Oui Non | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 |
| Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge? | Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Age | > 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans | <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 |
| Score total | | /17 |
| Interprétation | > 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée | |

Annexe 4 : 8ème classification Tumor-Node-Metastases (TNM) des TNE selon l'UICC (2017)

UICC Tumor-Node-Metastases classification of neuroendocrine tumors, 8th edition (2017). Of note, neuroendocrine carcinomas should be classified as for exocrine carcinomas of the same location.

| | Stomach | Duodenum, ampulla | Pancreas | Small intestine | Appendix ^a | Colon, rectum |
|-----------|--|--|---|---|---|---|
| TX | Primary tumor cannot be assessed | | | | | |
| T0 | No evidence of primary tumor | | | | | |
| T1 | Involves the lamina propria or submucosa and ≤1 cm | Duodenum: invades the mucosa or submucosa and ≤1 cm Ampulla: confined to the sphincter of Oddi and ≤1 cm | Limited to the pancreas and <2 cm | Involves the lamina propria or submucosa and ≤1 cm | Tumor size <2 cm | Involves the lamina propria or submucosa T1a: size <1 cm |
| T2 | Involves the muscularis propria or >1 cm | Duodenum: invades the muscularis propria or >1 cm Ampulla: invades duodenal submucosa or muscularis propria, or >1 cm | Limited to the pancreas and 2–4 cm | Involves the muscularis propria or >1 cm | Tumor size 2–4 cm | T1b: size 1–2 cm Tumor invades muscularis propria or >2 cm |
| T3 | Involves the subserosa without invading the serosa | Involves the pancreas or peripancreatic adipose tissue | Limited to the pancreas and >4 cm, or invading the duodenum or common bile duct | Involves the subserosa without invading the serosa | Tumor size >4 cm or with subserosal invasion or mesoappendix involvement | Involves the subserosa without invading the serosa |
| T4 | Involves the serosa or other organs | Involves the serosa or other organs | Involves adjacent organs or the wall of large vessels (celiac axis or superior mesenteric artery) | Involves the serosa or other organs | Involves the serosa or other organs (excluding direct mural extension to adjacent subserosa or bowel) | Involves the serosa or other organs |
| NX | Regional lymph nodes cannot be assessed | | | | | |
| N0 | No regional lymph-node metastasis | | | | | |
| N1 | Regional lymph-node metastases | | | <12 regional lymph-node metastases | Regional lymph-node metastases | |
| N2 | | | | >12 regional lymph-node metastases Or large mesenteric mass (>2 cm) | | |
| Mx | Metastatic status not evaluable | | | | | |
| M0 | No distant metastasis | | | | | |
| M1 | Distant metastases | | | | | |
| | M1a, Metastases confined to liver | | | | | |
| | M1b, Metastases in at least one extra-hepatic site | | | | | |
| | M1c, Both hepatic and extrahepatic metastases | | | | | |

Annexe 5 : Classification histologies des TNE de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) actualisée en 2010.

| | Morphologie | Indice mitotique pour 10 champs | Indice de prolifération Ki67 en pourcentage |
|----------------|---|---------------------------------|---|
| Grade 1 | Bien différenciée | < 2 | < 3 |
| Grade 2 | Bien différenciée | 2 - 20 | 3 - 20 |
| Grade 3 | Peu différenciée, à petites ou grandes cellules | > 20 | > 20 |

Annexe 6 : Classification histologiques des TNE de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) actualisé en 2019

| | Ki67 index ^a | Mitotic count ^b |
|---------------------|-------------------------|----------------------------|
| Grade 1 (G1) | <3% | <2 |
| Grade 2 (G2) | 3%–20% | 2–20 |
| Grade 3 (G3) | >20% | >20 |

| | Grade | Differentiation |
|------------------------|-------|--|
| G1 NET | G1 | Well differentiated |
| G2 NET | G2 | Well differentiated |
| G3 NET | G3 | Well differentiated |
| NEC^c | G3 | Poorly differentiated, of small cell or large cell types |
| MiNEN | | Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm |

NEC, neuroendocrine carcinoma; NET, neuroendocrine tumor.

^a The Ki-67 proliferation index value is determined by counting at least 500 cells in the regions of highest labelling (hot spots).

^b Mitotic rate is to be expressed as the number of mitoses per 2 mm² (equaling 10 high-power fields at ×40 magnification) as determined by counting in 50 fields of 0.2 mm² (i.e. a total area of 10 mm²). The final grade is based on whichever of the two proliferation index/rate places the neoplasm in the higher grade category.

^c NEC are considered high grade (G3) by definition.

Annexe 7 : Feuille d'information patient

LETTRE D'INFORMATION CONCERNANT UNE RECHERCHE CLINIQUE



Titre complet de la recherche :
« Prise en charge des patients âgés ayant une tumeur neuroendocrine digestive métastatique au sein du réseau RENATEN Normandie »

Cette recherche est sous la responsabilité du Dr Anne-Laure Bignon, praticien hospitalier au CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14000 CAEN.

Madame, Monsieur,

Le Dr Anne-Laure Bignon, et Mme Aurélie Dujardin exerçant au CHU de Caen, avenue de la Côte de Nacre 14000 Caen, vous propose de participer à une recherche concernant votre état de santé.

Il est important de lire attentivement cette note. N'hésitez pas à leur demander des explications.

1) Quel est le but de cette recherche ?

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives métastatiques des patients de plus de 70 ans, ayant peu de données sur cette pathologie. L'objectif est également de décrire la survie globale ainsi que la survie sans progression.

Il s'agit d'une étude rétrospective et observationnelle, c'est-à-dire que les données sont recueillies sur la base de votre dossier médical. Il ne sera effectué aucune modification de votre prise en charge, ni aucune autre intervention que celles qui ont déjà été effectuées dans le cadre des recommandations de Bonnes Pratiques Clinique.

2) Quels sont les bénéfices liés à votre participation ?

La présente étude permettra une avancée importante dans nos connaissances sur les tumeurs neuroendocrines digestives. Le but de cette dernière est d'améliorer les soins apportés aux patients, en améliorant leur prise en charge.

3) Si vous participez, que vont devenir les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée ci-dessus.

Ces données seront identifiées par un numéro de code et la première lettre de votre nom et prénom.

Vos données seront conservées par le responsable du traitement de données jusqu'à la publication des résultats. Vos données seront ensuite archivées selon la réglementation en vigueur. Celles-ci pourront faire l'objet d'une transmission à un tiers le cas échéant sous réserve de l'engagement du Promoteur via une convention relative au respect de vos données personnelles. Les résultats de cette recherche seront ainsi disponibles pour d'autres médecins ou professionnels de santé ou chercheurs, afin d'améliorer la prise en charge des patients futurs, sans qu'il ne soit fait mention de votre identité.

Conformément aux dispositions de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles ainsi que le droit à l'effacement et à l'oubli de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ce traitement automatisé de vos données de santé est conforme au règlement Européen du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données. Vous disposez d'un droit de réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : 3, place de Fontenoy – TSA 80715 – 75334 PARIS cedex 07 (01.53.73.22.22).

Vos données pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires publics ou privés, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation Européenne.

Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche. La durée de conservation de ces données est fixée à deux ans après la première publication scientifique.

3) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions de la Loi informatique et liberté (CNIL – loi 78-17 du 6 Janvier 1978 modifiée) applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine. Le responsable de la recherche a obtenu l'avis favorable du comité d'Éthique pour cette recherche.

4) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Si vous souhaitez vous opposer à l'utilisation de vos données de soins pour cette recherche, il vous suffit de le dire à votre médecin, ou par courrier à l'adresse suivante : à l'attention du Dr Bignon ; service d'hépatogastro-entérologie, CHU de Caen, avenue de la côte de Nacre, 14000 CAEN.

Vous pourrez, tout au long de la recherche et à l'issue de cette dernière, demander des informations concernant votre santé ainsi que des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Annexe 8 : Index de comorbidité de Charlson (Score de Charlson)

| Nombre de points | Condition |
|------------------|--|
| 1 point | Infarctus myocardique (<i>pas seulement des modifications électriques</i>) Insuffisance cardiaque Maladie vasculaire périphérique (<i>AOMI, AAA \geq 6 cm</i>) Maladie cérébro-vasculaire (<i>AVC avec ou sans séquelles</i>) Démence Maladie pulmonaire chronique Maladie du tissu conjonctif Maladie ulcéreuse peptique Hépatopathie peu sévère (<i>sans hypertension portale</i>) Diabète sans lésion organique |
| 2 points | Hémiplégie Maladie rénale modérée à sévère Diabète avec lésions organiques (<i>rétinopathie, neuropathie, néphropathie... etc</i>) Tumeur solide non métastatique Leucémie (aiguë ou chronique) Lymphome |
| 3 points | Hépatopathie modérée à sévère |
| 6 points | Tumeurs solides métastatiques SIDA |
| TOTAL | /30 points |

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2022

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Dujardin Aurélie

TITRE DE LA THESE : Prise en charge des patients âgés ayant une tumeur neuroendocrine digestive métastatique au sein du réseau ENDOCAN-RENATEN.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Les néoplasies neuro endocrines (NNE) sont rares et hétérogènes, leur prise en charge est complexe avec un panel thérapeutique très large, nécessitant une prise en charge au sein d'un réseau spécialisé. L'incidence des NNE est en augmentation notamment chez les personnes âgées. L'objectif de ce travail était de décrire et d'évaluer la prise en charge des patients âgés ayant une TNE digestive, métastatique.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique menée au sein du réseau expert ENDOCAN-RENATEN Normandie. Tous les patients de 70 ans ou plus, pris en charge entre janvier 2012 et décembre 2021, ayant une TNE digestive métastatique de grade I ou II, ont été inclus.

Résultats : 128 patients ont été inclus, dont l'âge médian est 74,5 ans (70-92) avec une prédominance de tumeurs primitives du tube digestif (74,2%), de grade I (60,2%), avec des métastases synchrones (73,4%), principalement hépatiques (82,8%). L'état général était conservé (OMS 0-1) dans 92,1% des cas et 66,4% avaient des comorbidités cardiovasculaires. Peu d'évaluations oncogériatriques ont été réalisées (17,2%). Au diagnostic, le symptôme principal était la douleur abdominale (37,9%) et le syndrome occlusif (18,1%), celui-ci était plus fréquent chez les plus de 75 ans (32,7%, $p=0,01$). Traités dans 91,4% des cas, les plus de 75 ans l'étaient significativement moins que les patients de 70-75 ans ($p=0,008$). Le nombre de lignes de traitement médian était 2 (0-7). 82% des patients ont été traités par analogues de la somatostatine (ASST), quelle que soit la ligne de traitement. Les autres modalités thérapeutiques étaient moins fréquentes. Le suivi médian est de 34 mois. La survie globale de notre population était de 7,1 ans. L'analyse multivariée a révélé l'impact négatif du Ki-67 sur le pronostic (OR 1,99, IC95% {1,04-3,81}, $p=0,04$). 55,7 % des décès étaient en lien avec la maladie néoplasique.

Conclusion : Les patients âgés ayant une TNE digestive métastatique sont traités principalement par ASST, avec un accès moindre aux nouvelles thérapeutiques et à un traitement optimal alors qu'ils décèdent majoritairement de leur pathologie. Une meilleure évaluation du profil de chaque patient et une prise en charge pluridisciplinaire semblent essentielles à l'optimisation leur prise en charge.

MOTS CLES : tumeurs neuroendocrines digestives, métastases, réseau ENDOCAN-RENATEN, Normandie, personnes âgées, prise en charge.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Management of elderly patients with metastatic digestive neuroendocrine tumor in the ENDOCAN-RENATEN network.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Neuro endocrine tumors (NETs) are rare and heterogeneous, their management is complex with a very large therapeutic panel, requiring management within a specialized network. The incidence of NETs is increasing, especially in the elderly. The objective of this work was to describe and evaluate the management of elderly patients with metastatic digestive NET.

Material and method: This is a retrospective, multicenter study conducted within the ENDOCAN-RENATEN Normandy expert network. All patients 70 years or older, managed between January 2012 and December 2021, with metastatic grade I or II digestive NET were included.

Results: 128 patients were included, with a median age of 74.5 years (70-92) with a predominance of primary gastroenterocolic tumors (74.2%), grade I (60.2%), with synchronous metastases (73.4%), mainly liver (82.8%). General condition was preserved (WHO 0-1) in 92.1% of cases and 66.4% had cardiovascular comorbidities. Few oncogeriatric evaluations were performed (17.2%). At diagnosis, the main symptom was abdominal pain (37.9%) and occlusive syndrome (18.1%), the latter being more frequent in the over 75s (32.7%, $p=0.01$). Treated in 91.4% of cases, patients over 75 years of age were treated significantly less than patients aged 70-75 years ($p=0.008$). The median number of lines was 2 (0-7). 82% of patients were treated with somatostatin analogues, whatever of the line of treatment. Other therapeutic modalities were less frequent. Overall survival in our population was 7.1 years. Multivariate analysis revealed the negative impact of Ki-67 on prognosis (OR 1.99, CI95% {1.04-3.81}, $p=0.04$). 55.7% of deaths were related to neoplastic disease.

Conclusion: Elderly patients with metastatic digestive tract NET are mainly treated with ASST, with less access to new therapies and optimal treatment, while the majority of them die from their disease. A better evaluation of each patient's profile and a multidisciplinary management seems essential to optimize their management.

KEY WORDS: digestive neuroendocrine tumors, metastatic, network RENATEN, Normandy, elderly, management.