



Évolution des causes de décès des TNE digestives métastatiques

J. BERINGER, O. HENTIC, N. GAULT, Z. BOUNOUAR, V. REBOURS, P. LEVY, P. RUSZNIEWSKI, L. DE MESTIER

SERVICE DE PANCRÉATOLOGIE ET ONCOLOGIE DIGESTIVE

UNIVERSITÉ DE PARIS

HÔPITAL BEAUJON (CLICHY)

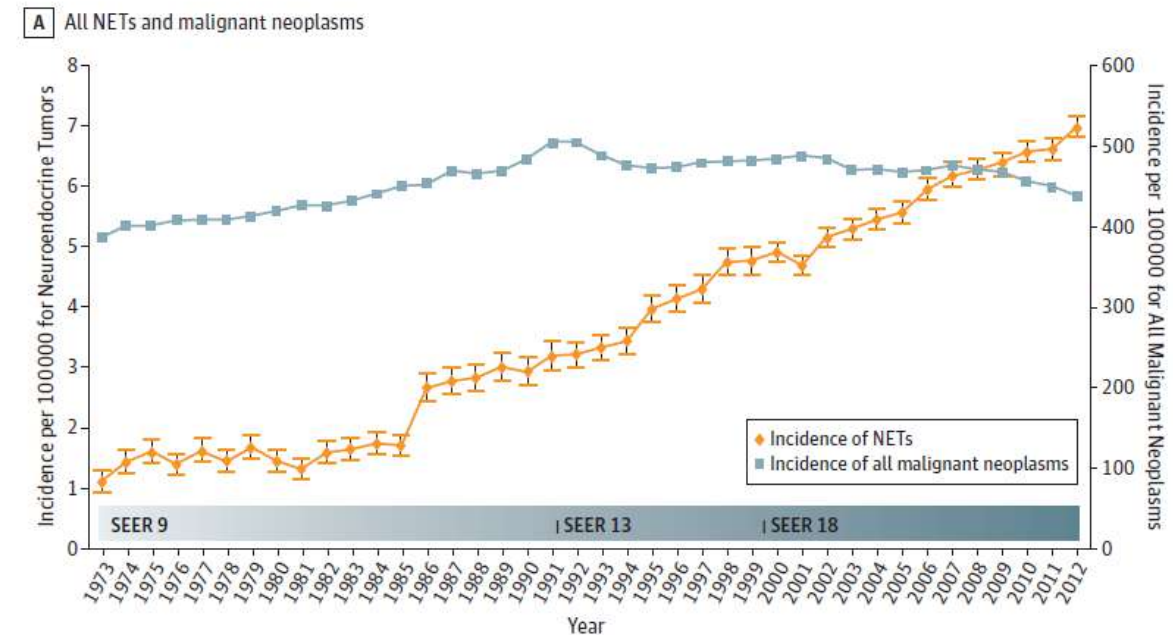
Étude réalisée avec le soutien financier de la Fondation A.R.C.A.D



Introduction : Epidémiologie des TNE

- Etudes épidémiologiques peu nombreuses et **peu spécifiques** (registres nationaux de cancérologie)
- **Augmentation de l'incidence** depuis les années 70
- **Augmentation de la prévalence** liée à une **amélioration du pronostic**
- Montrée entre 2000 et 2010 aux États-Unis, en particulier pour les TNE métastatiques.

Figure 1. Incidence Trends of Neuroendocrine Tumors (NETs) From 1973 to 2012



Introduction :

Causes de décès

- **Dichotomie** entre tumeurs **localisées et métastatiques** :
 - TNE localisées : décès **indépendants** de la maladie tumorale
 - TNE métastatiques : décès **liés à la maladie tumorale** dans 75 à 88% des cas
- **TNEG et cardiopathie carcinoïde** :
 - En 1997, **41%** des décès des patients atteints de TNEG fonctionnelles (26 sur 63 patients décédés)
- Des données plus récentes sont nécessaires

Objectif de l'étude

- **Décrire les mécanismes et les causes de décès** dans une large cohorte de patients ayant une TNEG ou une TNEP métastatique.
- **Analyser leur évolution** dans le temps et **leurs associations** avec les principales caractéristiques tumorales.

Matériel et méthodes : Plan de l'étude

- Etude **rétrospective**
- **Observationnelle**
- Cohorte TNE digestives de l'Hôpital Beaujon
- Analyse **centralisée** des dossiers médicaux

CRITÈRES D'INCLUSION

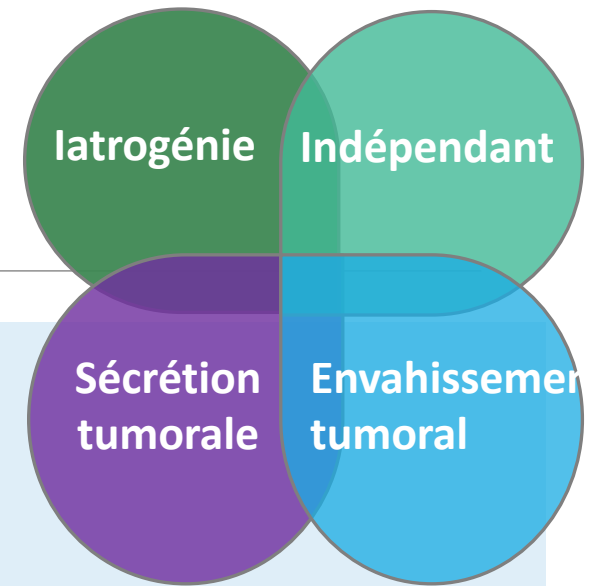
- TNEG ou TNEP (bien différenciées)
- Métastatique
- Suivis à Beaujon
- Décédés entre janvier 2000 et décembre 2019

Le mécanisme principal

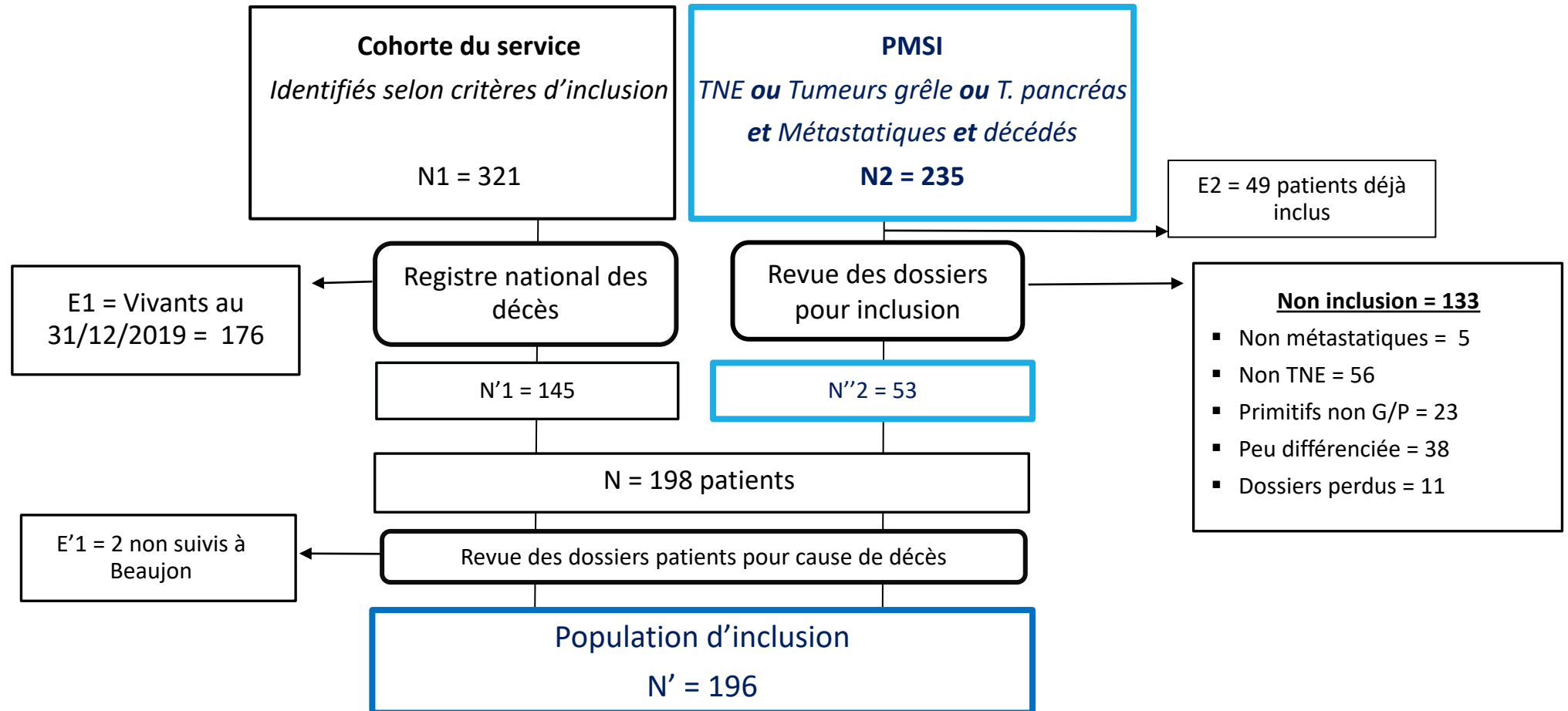
La cause principale de décès :

événement médical conduisant directement au décès

Les mécanismes et les causes **secondaires**



Matériel et méthodes : Flow chart



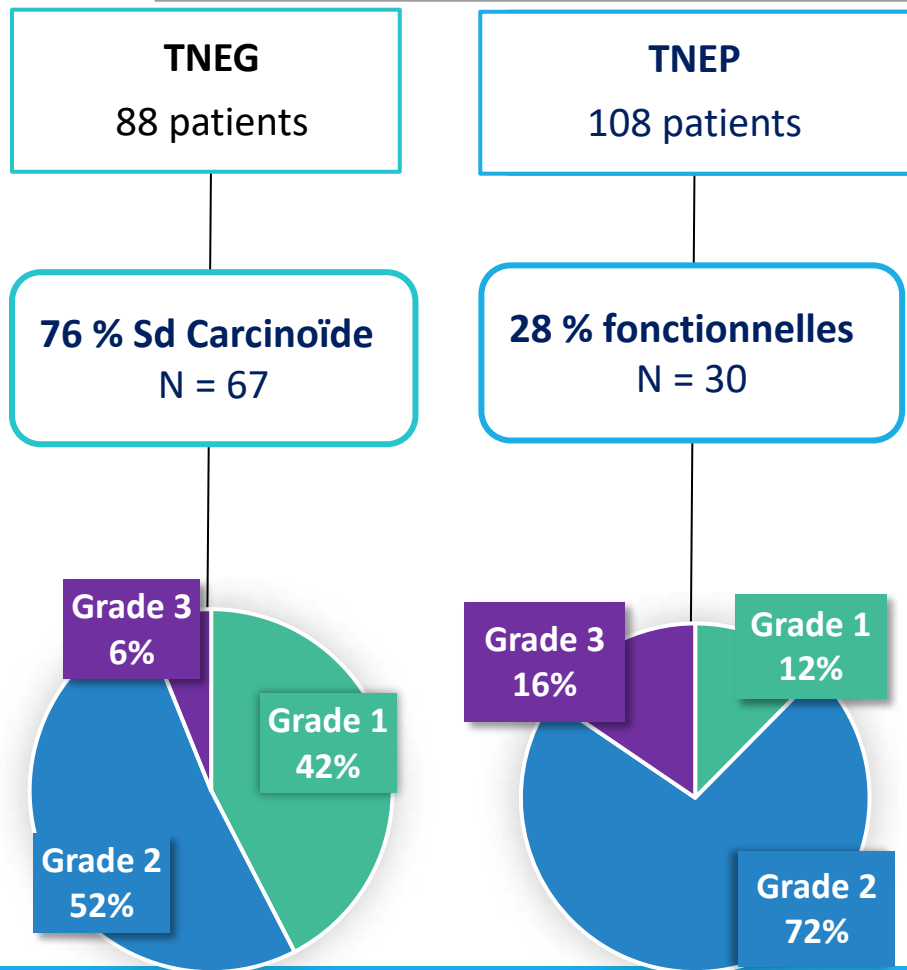
Résultats : Population étudiée

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanisme et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques



- 46 % de femmes
- Age médian : 59 ans
- 18 % antécédents cardiovasculaires
- 6,6 % prédisposition génétique (N = 13)
 - 10 NEM1 et 3 VHL
- 49 % Syndrome d'hypersécrétion
- Grade tumoral : 24,5% G1, 63,8 % G2 et 11,7% G3
- 93% fixation tumorale des récepteurs de la somatostatine

Résultats : Traitements

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

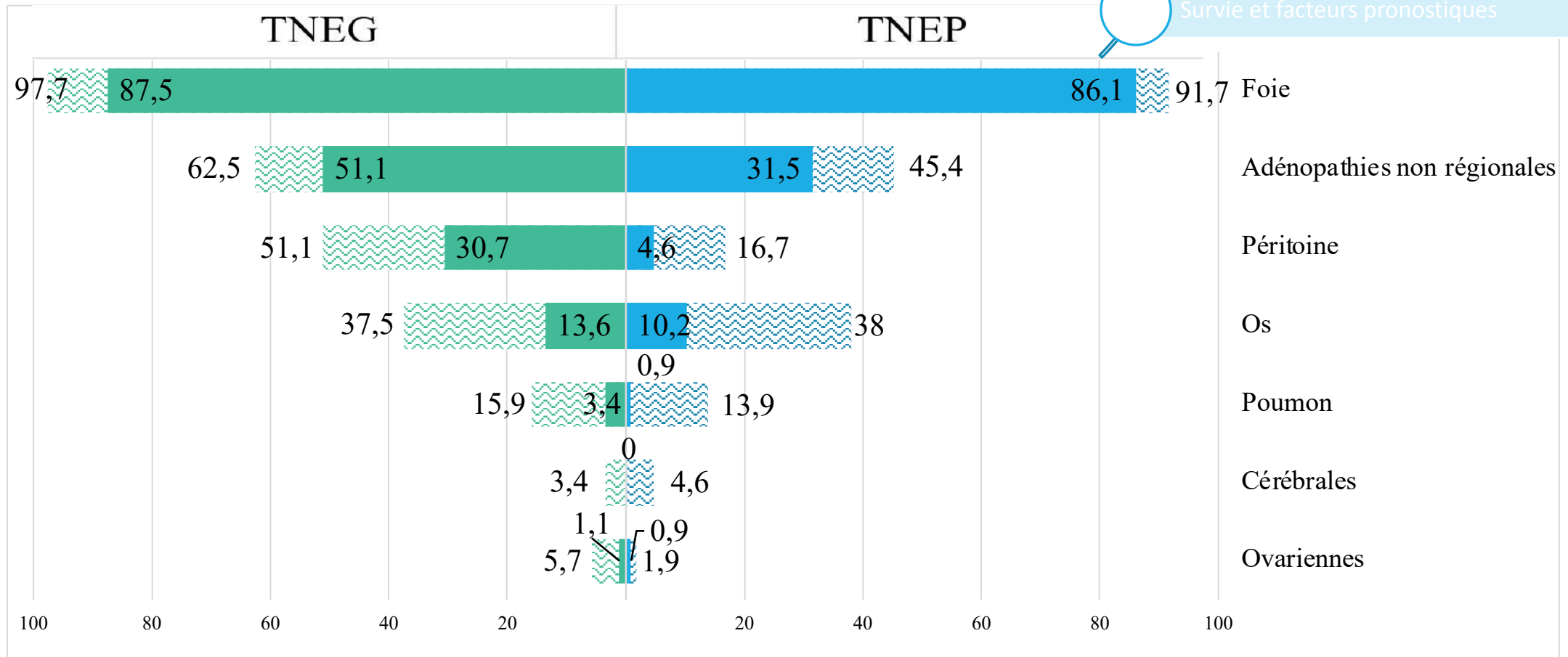
Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanisme et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques

	Total (n=196)	TNEG (n=88)	TNEP (n=108)	p-value
Chirurgie du primitif, n (%)	125 (63,8)	68 (77,3)	57 (52,8)	<0,001
Chirurgie/destruction des métastases, n (%)	54 (27,6)	19 (21,6)	35 (32,4)	0,092
Nombre de lignes, médiane (IQR)	3 (2 – 4)	3 (2 – 4)	3 (2 – 5)	0,472
ASST, n (%)	135 (68,9)	85 (96,6)	50 (46,3)	<0,001
Chimiothérapie, n (%)	118 (60,2)	24 (27,3)	94 (87)	<0,001
Traitement intra-artériel hépatique, n (%)	87 (44,4)	51 (58)	36 (33,3)	<0,001
Thérapie ciblée orale, n (%)	70 (35,7)	28 (31,8)	42 (38,9)	0,304
Radiothérapie interne vectorisée (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE), n (%)	38 (19,4)	27 (30,7)	11 (10,2)	<0,001

Résultats : Evolution des localisations métastatiques



Résultats : Mécanismes et causes principaux

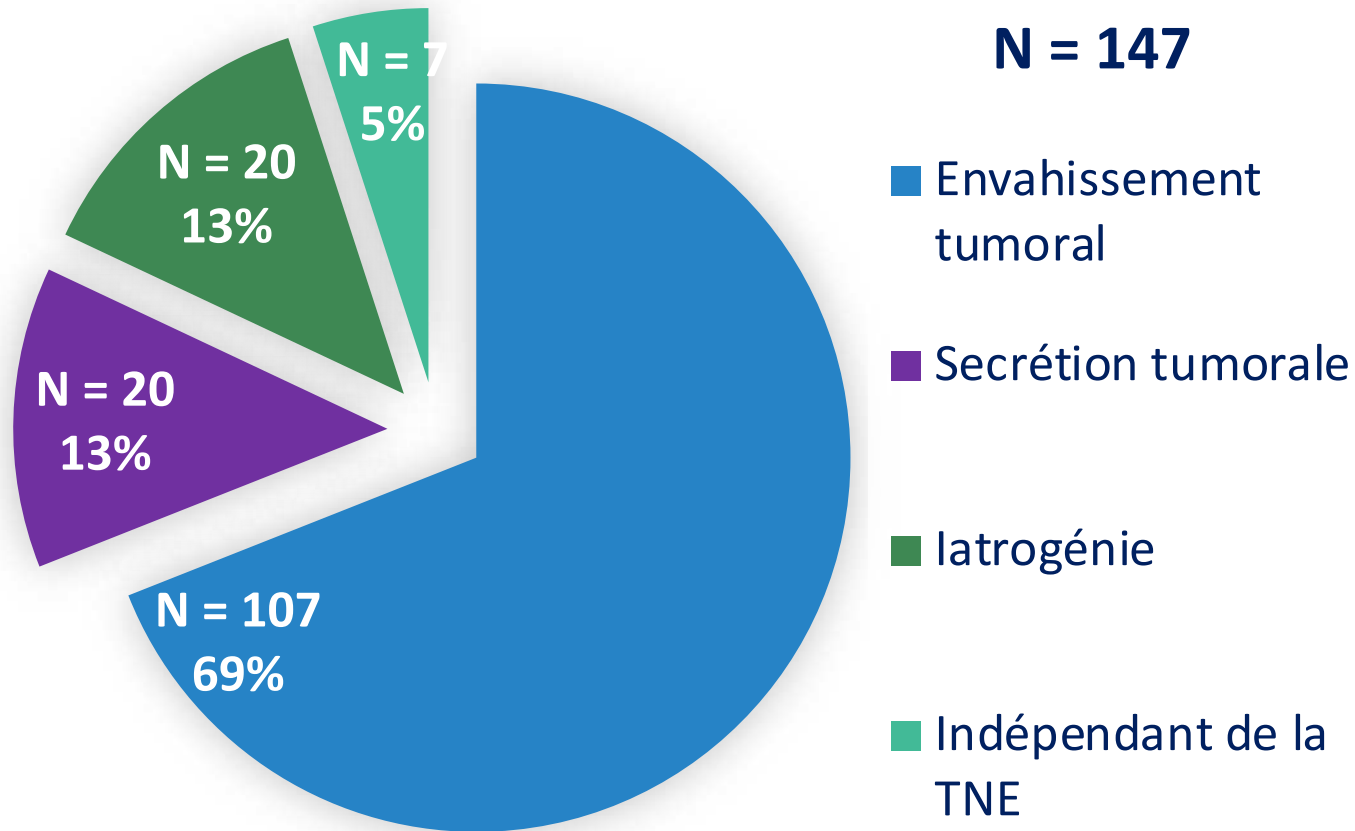
Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques

N = 147



Insuffisance hépatocellulaire
21 %

Sepsis
16 %

Insuffisances respiratoires
11 %

Cardiopathie Carcinoïde
9 %

Résultats : Envahissement tumoral

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques



N = 107 (69%)

Causes hépatobiliaires

(36/107)

Causes digestives : hémorragie,
occlusion, ischémie...

(19/107)

Causes cardio-respiratoires

(16/107)

Sepsis

(13/107)

Facteurs associés en multivariée (principal
ou secondaire) (N = 130, 84%)

Primitif pancréatique

OR 3,3
p = 0,03

Nombre de traitements
systémiques

OR 1,5
p = 0,008

Prédisposition
génétique

OR 0,1
p = 0,008

Résultats : Sécrétion hormonale

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques



N = 20 (13%)

Causes cardio-respiratoires :
14/20

**Cardiopathie carcinoïde (13)
soit 20 % des décès des TNEG**

Défaillance neurologique et métabolique
Hémorragie digestive...

Facteurs associés en multivariée (principal
ou secondaire) (N = 40, 26 %)

Cardiopathie carcinoïde **OR 19,2**
p < 0,001

Plus de sites
métastatiques **OR 1,9**
p = 0,015

Nombre de traitements
systémiques **OR 1,3**
p = 0,008

Résultats : Iatrogénie



N = 20 (13%)

Sepsis
(9/20)

Causes cardio-respiratoires
(6/20)

Hépatobiliaire
(3/20)

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques

Facteurs associés en multivariée (principal ou secondaire) (N = 38, 25 %)

Traitements intra artériel
hépatiques

OR 2,6
p = 0,022

Thérapie ciblée orale

OR 0,4
p = 0,037

Diagnostic Récent

OR 0,7
p = 0,106

Primitif pancréatique

OR 1,6
p = 0,268

Résultats : Décès indépendants de la tumeur

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques



N = 7 (5%)

Cardio-respiratoire

(3/7)

Neurologique

Facteurs associés en multivariée (principal ou secondaire) (N = 30, 19 %)

**Antécédents
Cardio-vasculaires**

OR 3,4
p = 0,014

Age avancé au diagnostic

OR 1,1
p < 0,001

**Nombre de lignes de
traitements systémiques**

OR 0,9
p = 0,446

Résultats :

Evolution dans le temps des mécanismes et causes de décès

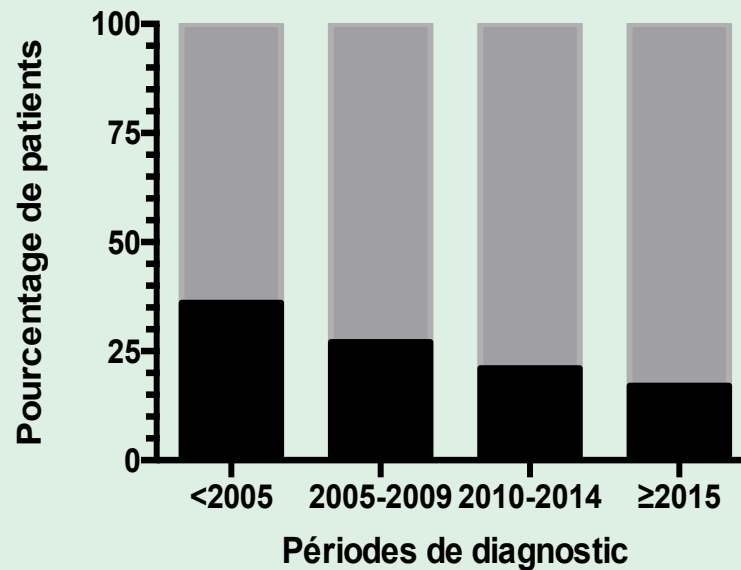
Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques

Implication de la **iatrogénie** dans le décès des patients en fonction des périodes diagnostiques



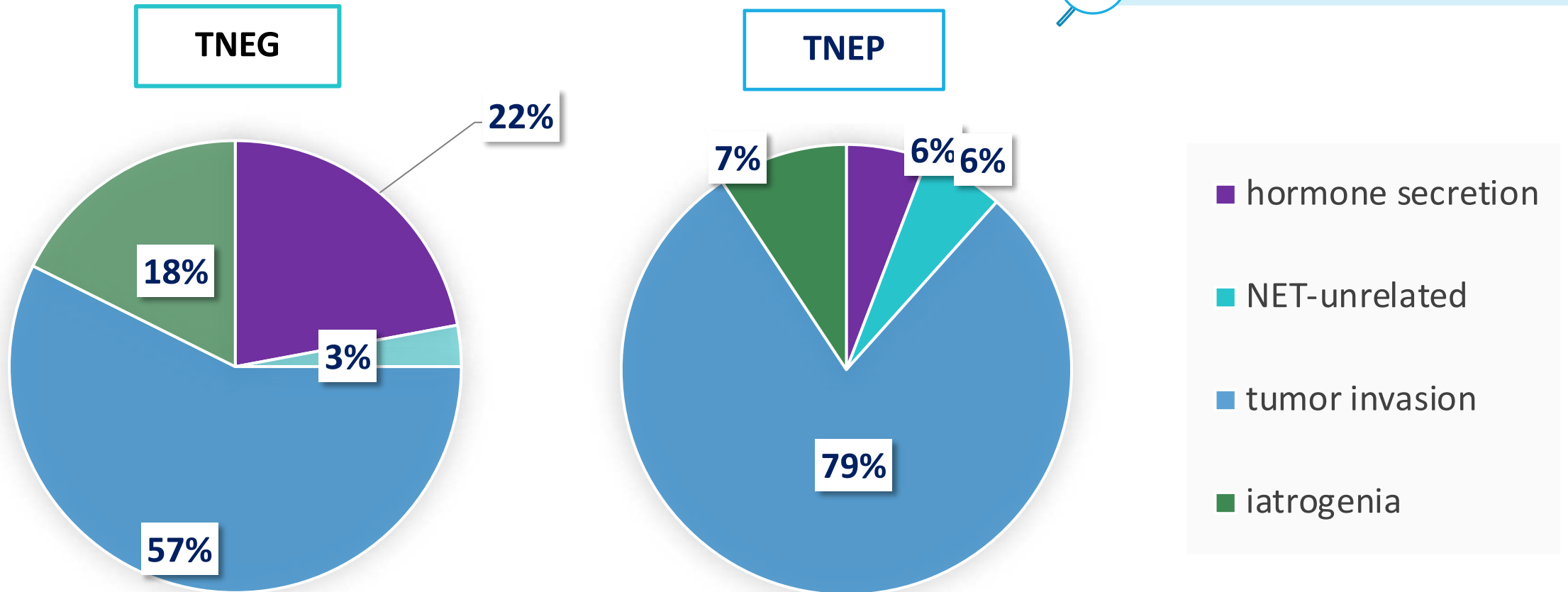
Résultats : Mécanismes en fonction du primitif

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanismes et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques



Résultats : Survie et facteurs pronostiques

Caractéristiques au diagnostic de TNE métastatique

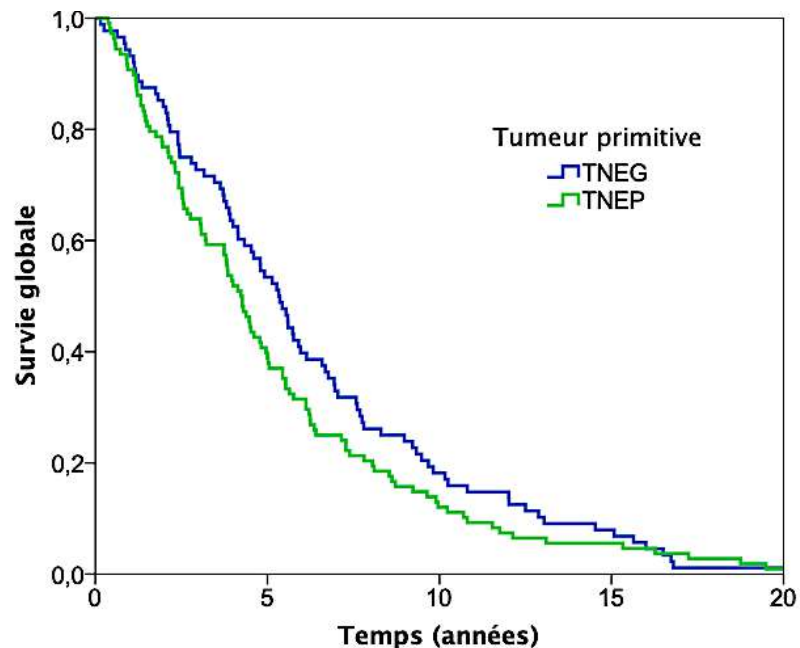
Traitements reçus et localisations secondaires

Mécanisme et causes de décès

Survie et facteurs pronostiques

Médiane de survie

- TNEG : 5,3 ans [4,6 – 6,1]
- TNEP : 4,2 ans [3,7 – 4,8]



	Multivariée		
	HR	IC 95%	p-value
Age (chaque année sup.)	1.03	1.02-1.05	<0.001
ATCD cardiovasculaires	1.57	1.04-2.37	0.031
TNEP VS TNEG	1.06	0.70-1.60	0.798
Grade 1	1		
Grade 2	1.49	1.01-2.19	0.042
Grade 3	3.82	2.07-7.06	<0.001
M1c vs autres	1.77	1.28-2.45	0.001
Syndrome fonctionnel	0.85	0.66-1.41	0.964

Discussion :

Forces et limites de l'étude

Forces

- Première étude clinique en vie réelle
- 20 ans d'expérience clinique
- Analyse **centralisée** des données :
description précise et détaillée des
mécanismes et causes de décès

Limites

- Rétrospective : 49 décès non caractérisés
- Effet centre
- Regroupement des causes de décès
- La seule inclusion des patients décédés ne permet pas une étude pronostique et limite l'étude de l'évolution des causes de décès

Conclusion :

- **Première étude clinique en vie réelle** s'intéressant aux causes de décès des patients atteints de TNE digestives métastatiques.
- **Meilleure compréhension** des mécanismes entraînant le décès :
 - Envahissement tumoral : premier mécanisme de décès
 - Sécrétion tumorale et surtout la cardiopathie carcinoïde: importance du dépistage systématique et de la prise en charge précoce
 - Iatrogénie
- **Amélioration qualitative de la prise en charge** sur les dernières décennies : ↓ iatrogénie
- **Perspectives** : Etude de survie : amélioration du pronostic ?