HEPATO-GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE

MINI-REVUE

Impact des tumeurs neuroendocrines digestives et de leurs traitements sur la qualité de vie des patients

Impact of digestive neuroendocrine tumors and their treatments on quality of life

Astrid Lièvre

CHU Pontchaillou, Université Rennes 1, Service des maladies de l'appareil digestif, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 Cedex 09

Correspondance : A. Lièvre
astrid.lievre@chu-rennes.fr

Résumé

Du fait de l'augmentation de l'incidence des tumeurs neuroendocrines (TNE) digestives et de la proportion importante de localisations primitives intestinales contribuant à augmenter la fréquence du syndrome carcinoïde, d'une part, et de l'amélioration de la survie des patients métastatiques qui se retrouvent exposés plus longtemps et à plusieurs types de thérapeutiques, d'autre part, le maintien voire l'amélioration de la qualité de vie des patients ayant une TNE digestive devient un objectif majeur dans la prise en charge de ces patients. Pourtant, peu d'études se sont focalisées sur l'évaluation de la qualité de vie et les outils d'évaluation ne sont pas homogènes entre les études. Ces études montrent une altération de la qualité de vie des patients ayant une TNE digestive par rapport à la population générale, y compris en l'absence de syndrome carcinoïde ou de tumeur en place. Les principaux traitements disponibles ayant démontré une efficacité dans le contrôle tumoral n'entraînent pas de modification de la qualité de vie globale mais peuvent améliorer (fatigue, douleur, insomnie avec l'octréotide) ou aggraver (diarrhée avec le sunitinib) certains symptômes. La radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu-Dotatate est le seul traitement anti-tumoral à avoir démontré à ce jour dans un essai de phase III une amélioration significative à la fois de la survie et de la qualité de vie des patients sur plusieurs domaines et symptômes.

• **Mots clés :** tumeur neuroendocrine digestive, qualité de vie, questionnaire, analogue de la somatostatine, thérapie ciblée, radiothérapie interne vectorisée

Abstract

Due to the increased incidence of digestive neuroendocrine tumors (NETs) and the high proportion of intestinal primary tumors contributing to increase the frequency of carcinoid syndrome, on the one hand, and the improvement of survival of metastatic patients who are exposed longer and to several types of therapies, on the other hand, maintaining or even improving the quality of life of patients with digestive NETs becomes a major objective in the management of these patients. However, few studies have focused on quality of life assessment and evaluation tools are not consistent across studies. In these studies, patients with NET reported worse health-related quality of life compared to the general population, even in the absence of carcinoid syndrome or tumor in place. The main available treatments that have been shown to be effective in tumor control do not result in a change in overall quality of life but may improve (fatigue, pain, insomnia with octreotide) or

Pour citer cet article : Lièvre A. Impact des tumeurs neuroendocrines digestives et de leurs traitements sur la qualité de vie des patients. Hépato-Gastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 22-28. doi : 10.1684/hpg.2019.1892

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2019.1892

worsen (diarrhea with sunitinib). Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu-Dotatate is the only anti-tumor treatment that have demonstrated to date in a phase III trial a significant improvement in both survival and quality of life of patients.

• ***Key words:*** *digestive neuroendocrine tumor, quality of life, questionnaire, somatostatin analog, targeted therapy, peptide receptor radionucleide therapy*

Introduction

L'incidence des tumeurs neuroendocrines (TNE) a augmenté de manière significative ces trente dernières années. Les données épidémiologiques de la SEER *(Surveillance Epidemiology and End Results)* aux États-Unis rapportent qu'entre 1973 et 2012 l'incidence des TNE a été ainsi multiplié par 6 [1]. Cette augmentation de l'incidence concerne toutes les TNE digestives, mais plus particulièrement les tumeurs du grêle, du rectum et du pancréas. Par ailleurs, grâce à l'essor de nombreuses thérapeutiques, il est constaté une augmentation de la survie globale des patients porteurs de TNE digestives métastatiques. Cette augmentation de l'incidence des TNE du grêle, à fort potentiel métastatique, et de la survie des patients explique en grande partie l'augmentation significative ces dernières années de la fréquence du syndrome carcinoïde et de son cortège de symptômes invalidants au quotidien [2]. Les patients atteints de TNE digestive vivent plus longtemps, et c'est tant mieux, mais ils vont donc être exposés à de multiples traitements et à leurs effets secondaires au cours de leur maladie. Pour toutes ces raisons, la maladie elle-même et ses traitements ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients qu'il ne faut pas négliger. Le maintien, et si possible, l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de TNE digestive doit donc être un des objectifs principaux de leur prise en charge thérapeutique.

" L'incidence et le pronostic des tumeurs neuroendocrines digestives, augmente ainsi que la fréquence du syndrome carcinoïde "

Dans cette mini-revue, nous ferons un point successivement sur les outils de l'évaluation de la qualité de vie et leurs limites, sur l'impact de la maladie elle-même et de ses différents traitements sur la qualité de vie des patients.

Comment évaluer la qualité de vie des patients atteints de tumeur neuroendocrine ?

Définition et dimensions de la qualité de vie

La qualité de vie d'un individu est une notion extrêmement complexe, recouvrant diverses dimensions. Bien que fortement reliée à l'état de santé (la santé étant le fameux « *état de complet bien-être physique mental et sociale* » défini par l'OMS en 1956), la qualité de vie ne peut être réduite à ce seul élément. C'est ainsi qu'elle a été définie en 1994 par l'OMS comme « *la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ces normes et ses inquiétudes. Il s'agit d'un large champ conceptuel, englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales, ses croyances personnelles et sa relation avec les spécificités de son environnement* ». Dès lors, on aura compris toutes les difficultés de l'évaluation de la qualité de vie d'un patient, selon que l'on se place du point de vue du patient lui-même ou du médecin qui le soigne, selon que le patient est en réponse tumorale ou en progression, selon qu'il est dans une aisance financière ou pas et selon qu'il se trouve dans un environnement familial et affectif favorable ou non, pour ne prendre que ces exemples. Ainsi, le médecin, ou le patient lui-même, pourrait avoir tendance à minimiser une symptomatologie si cette dernière est rapportée dans un contexte de réponse tumorale objective à un traitement et a été améliorée par ce dernier.

" La qualité de vie tient compte de l'état de santé, mais aussi de bien d'autres dimensions physiques, symptomatiques, fonctionnelles, psychologiques, culturelles, sociales et familiales "

Principales échelles de qualité de vie utilisées dans les tumeurs neuroendocrines

Pour évaluer cette qualité de vie ô combien complexe dans le champ de l'oncologie, différents outils ont été développés. Le plus utilisé est le questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC *(European Organisation for research and Treatment of Cancer)* qui explore sur la semaine passée la qualité de vie globale mais également différents symptômes, dont la fatigue, les nausées, vomissements et la diarrhée, ainsi que diverses dimensions (physique, fonctionnelle, émotionnelle, cognitive et sociale). D'autres questionnaires standardisés ont été mis en place, tels que le questionnaire international SF-36 *(short form 36 Health Survey)* composé de 36 questions relatives aux quatre dernières semaines écoulées et portant sur huit domaines (l'activité physique, la santé perçue, la douleur, les limitations liées à l'état physique, la vitalité, la santé

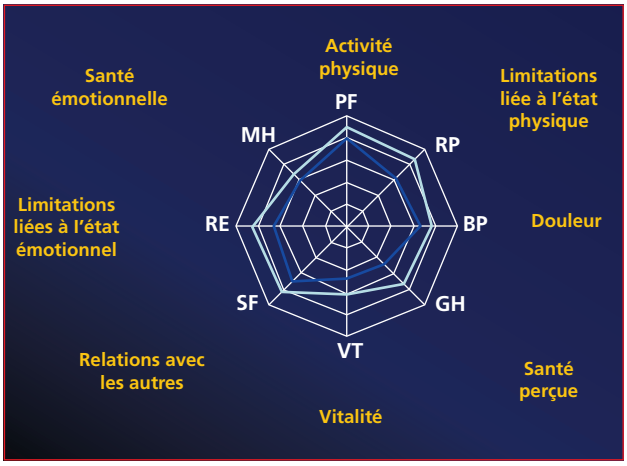

Figure 1 • Huit domaines explorés par le questionnaire de qualité de vie SF-36.

émotionnelle, les limitations liées à l'état émotionnel, et les relations avec les autres) *(figure 1)* ou le FACT-G *(Functionnal Assessment of Cancer Therapy - General)*, conçu spécifiquement pour les patients sous traitement anti-tumoral.

Afin de prendre en compte au mieux les spécificités des TNE digestives, l'EORTC a enfin développé un questionnaire de qualité de vie qui leur est dédié, le QLQ-GI.NET21 à 21 items, qui rapporte certains symptômes ou problèmes et difficultés plus spécifiques des TNE survenus dans la semaine (ou les quatre semaines pour certains items) qui précède(nt) la consultation, tels que les flushs, l'inconfort abdominal, les flatulences, les problèmes liés aux injections répétées (faisant référence aux injections d'analogues de la somatostatine) ou aux effets secondaires des traitements, les troubles sexuels ou la limitation dans la capacité de voyager.

Toutes ces échelles captent la qualité de vie à un moment T (une à quatre semaines écoulées avant le questionnaire), mais sont limitées dans leur capacité à évaluer la cinétique de la qualité de vie du patient, c'est-à-dire son amélioration ou non au cours du temps et sous traitement, et dans leur capacité à mesurer l'aptitude qu'a un patient à capter un changement d'état au cours du temps. De plus, ces échelles n'ont pas la capacité à intégrer les différences de qualité de vie liées au contexte culturel, par exemple concernant l'impact financier pour la famille que peut avoir une maladie et l'image de soi négative que cela peut générer pour le patient.

« Le questionnaire QLQ-GI.NET21 a été spécifiquement développé pour l'évaluation de la qualité de vie dans les tumeurs neuroendocrines digestives »

Impact des tumeurs neuroendocrines digestives sur la qualité de vie

En définitive, peu d'études se sont réellement intéressé à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients atteints d'une TNE digestive et la majorité, pour ne pas dire toutes, ont concerné les tumeurs carcinoïdes du grêle compte tenu de l'impact majeur que peut avoir le syndrome carcinoïde sur la qualité de vie des patients.

Un premier travail suédois publié en 2007 s'est intéressé à la qualité de vie liée à la santé et aux fonctions psychosociales chez 36 patients porteurs d'une tumeur carcinoïde. Les patients ont été comparés à une cohorte de sujets suédois « sains » [3]. La qualité de vie a été évaluée dans cette étude à quatre reprises durant l'année qui a suivi le diagnostic de tumeur carcinoïde au moyen du questionnaire de l'EORTC QLQ-C30, ainsi que l'anxiété et la dépression via l'échelle HADS *(Hospital Anxiety and Depression Scale)* et, de façon un peu plus détaillée, différents aspects de la détresse à la fois physique, sociale et émotionnelle via un entretien auprès des patients et des sujets contrôles qui devaient, par ailleurs, hiérarchiser les items selon l'importance qu'ils avaient à leurs yeux. Les patients inclus dans cette étude avaient une maladie métastatique au diagnostic dans 70 % des cas, des taux de chromogranine A et de 5HIAA urinaires élevés et n'avaient pas de traitement de leur TNE pour 16 (44 %) d'entre eux. Ce travail rapporte que, dès la première évaluation post-diagnostic, cinq critères de qualité de vie apparaissent altérés en comparaison à la population générale et continuent de l'être au cours du suivi : la qualité de vie globale, le rôle fonctionnel dans la vie active, le rôle social, l'appétit et la diarrhée. La fatigue, la limitation de l'activité professionnelle et des activités quotidiennes ainsi que l'inquiétude quant à l'aggravation de la maladie étaient les problématiques majeures le plus souvent exprimées par les patients lors de chaque évaluation. De plus, la majorité des patients exprimaient leurs inquiétudes quant à leur situation familiale et leur capacité à s'occuper de leur famille, ainsi que leurs inquiétudes avant chaque évaluation de leur maladie.

Dans une autre étude, norvégienne, tous les scores de qualité de vie (via le questionnaire SF-36) des 196 patients avec TNE analysés étaient significativement altérés par rapport à ceux des 5 258 sujets de la population générale norvégienne servant de groupe contrôle [4]. Les domaines les plus altérés étaient la qualité de vie globale, les limitations liées à l'état physique et la vitalité. Chez les patients de plus de 70 ans, l'activité physique et les limitations liées à l'état physique étaient plus affectées que chez les patients plus jeunes. Cependant, une étude italienne a montré par la suite l'absence de différence de qualité de vie physique entre la

population générale et une série de 51 patients ayant une TNE pancréatique alors que ces derniers avaient des scores de santé mentale tout de même moins bons [5].

La plus large étude menée à ce jour aux États-Unis a comparé la qualité de vie de 663 patients atteints de TNE avec celle de la population générale américaine à l'aide des scores SF-36 et PROMIS-29 [6]. Ce dernier score apportait des éléments complémentaires au SF-36 concernant notamment l'anxiété, la dépression, la douleur et les perturbations du sommeil. La TNE était une tumeur carcinoïde dans 80 % des cas et était associée à un syndrome carcinoïde chez 65 % des patients. Dans plus de 30 % des cas, la TNE avait été opérée et le patient était en rémission. Tous les domaines des deux scores de qualité de vie utilisés étaient altérés chez les patients avec TNE par rapport à la population générale. Les patients avec TNE en rémission (n = 83) avaient des scores similaires ou supérieurs à ceux de la population générale. Le nombre de selles était un facteur indépendant associée significativement à une altération de l'échelle de santé globale en analyse multivariée. Le simple fait d'avoir une TNE en place (n = 115) était associé à des scores de qualité de vie inférieurs à ceux de la population générale, mais avec des différences significatives uniquement sur certains critères tels que la fonction physique et sa limitation, le rôle social et la santé générale. En revanche, dès lors que les patients avaient une TNE en place et un syndrome carcinoïde (n = 328), il était constaté une altération très significative des scores de qualité de vie composant le questionnaire SF-36 et PROMIS-29. En plus du fait d'avoir une TNE en place et un syndrome carcinoïde, la présence d'une diarrhée et de flushs étaient des facteurs indépendants associés à une altération des domaines explorés par le questionnaire PROMIS-29 (anxiété, dépression, fatigue, douleur, perturbation du sommeil, fonction physique et rôle social). Il existait même une relation linéaire entre le nombre de selles et/ou le nombre de flushs et les scores de qualité de vie sur ces domaines.

Au total, les quelques études disponibles ayant évalué l'impact de la qualité de vie des patients atteints de TNE digestive montrent une détérioration de la qualité de vie lorsqu'il existe des symptômes en rapport avec un syndrome carcinoïde, mais également en l'absence de syndrome carcinoïde, voire même en l'absence de TNE en place chez les patients en rémission après chirurgie avec déjà, à ce stade, un retentissement physique, moral, social, familial et des inquiétudes vis-à-vis de la maladie.

" Les patients ayant une tumeur neuroendocrine digestive, notamment en présence d'un syndrome carcinoïde, ont une altération de la qualité de vie par rapport à la population générale "

Impact des traitements des tumeurs neuroendocrines digestives sur la qualité de vie

Compte tenu de l'impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients atteints de TNE, l'amélioration de cette dernière est un des objectifs principaux des traitements des TNE, au même titre que la guérison quand cela est possible, le contrôle local, l'amélioration des symptômes et de la survie, comme cela est rappelé dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive [7].

À défaut d'être l'objectif principal des essais thérapeutiques qui ont permis l'avènement des principales thérapeutiques désormais disponibles dans les TNE avancées, la qualité de vie a fait l'objet, la plupart du temps, d'études ancillaires à ces essais *(tableau 1)*.

Analogues de la somatostatine

Dans les TNE, les analogues de la somatostatine ont tout d'abord montré leur efficacité dans le traitement du syndrome sécrétoire. L'étude SYNMET est une étude observationnelle internationale menée chez 273 patients avec syndrome carcinoïde traité par lanréotide autogel qui avait pour objectif principal d'évaluer la satisfaction des patients vis-à-vis du contrôle de la diarrhée [8]. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la sévérité de la diarrhée et son impact sur la vie quotidienne des patients, l'impact du lanréotide sur le contrôle de la diarrhée et la satisfaction des patients vis-à-vis du contrôle des flushs. Après au moins trois mois de lanréotide, sur la base de questionnaires, les patients se disaient complètement et plutôt satisfaits du contrôle de leur diarrhée dans 37 % et 39 % des cas respectivement tandis qu'ils étaient complètement et plutôt satisfaits du contrôle de leur flushs dans 26 % et 47 % des cas respectivement. La diarrhée avait un impact (au moins occasionnel et jusqu'à majeur) sur la vie quotidienne dans 66 % des cas avant traitement et dans 25 % après la mise en route du lanréotide, suggérant donc une amélioration de la qualité de vie des patients avec syndrome carcinoïde sous cet analogue.

Concernant les analogues de la somatostatine utilisés comme agent anti-tumoral en situation métastatique, les deux essais randomisés de phase III PROMID et CLARINET ont démontré la supériorité en termes de survie sans progression d'un analogue de la somatostatine (octréotide retard 30 mg dans l'étude PROMID et lanréotide retard 120 mg dans l'étude CLARINET) par rapport au placebo dans les TNE bien différenciées du grêle et du grêle ou du pancréas respectivement, sans modification significative de la qualité de vie des patients selon le score QLQ-C30 (et QLQ-GI.NET21 dans l'étude CLARINET) [9, 10]. Dans l'étude PROMID, le suivi concernant la qualité de vie n'était cependant que de six mois dans la publication princeps. Une analyse avec plus de recul a

TABLEAU 1 • Synthèse des résultats de qualité de vie des principaux essais thérapeutiques de phase III dans les tumeurs neuroendocrines digestives.

Traitement	Étude	Localisation du primitif	Bras comparateur	Objectif de QdV	Outil(s) d'évaluation de la QdV	Résultat de QdV
Octréotide	PROMID	Intestin moyen	Placebo	Secondaire	EORTC QLQ-C30	Pas de différence significative (hormis amélioration des paramètres fatigue, douleur et insomnie avec l'octréotide)
Lanréotide	CLARINET	Intestin moyen	Placebo	Secondaire	EORTC QLQ-C30 et QLQ-GINET.21	Pas de différence significative
Évérolimus	RADIANT-2	Diverses	ASS simple dose	Non évalué		
Évérolimus	RADIANT-3	Pancréas	Placebo	Non évalué		
Évérolimus	RADIANT-4	Diverses	Placebo	Secondaire	FACT-G	Pas de différence significative
Sunitinib	Raymond *et al.*	Pancréas	Placebo	Secondaire	EORTC QLQ-C30	Pas de différence significative (hormis aggravation du paramètre diarrhée avec le sunitinib)
^{77}Lu-Dotatate	NETTER-1	Intestin moyen	ASS double dose	Secondaire	EORTC QLQ-C30 et QLQ-GINET.21	Différence significative en faveur du ^{77}Lu-Dotatate sur plusieurs paramètres (voir *figure 2*)

QdV : qualité de vie ; ASS : analogue de la somatostatine.

récemment montré un allongement significatif du temps jusqu'à détérioration de la fatigue (médiane 18,5 mois *vs.* 6, 8 mois ; p = 0,0006), de la douleur (médiane non atteinte *vs.* 18,2 mois ; p = 0,0435) et de l'insomnie (médiane non atteinte *vs.* 16,4 mois ; p = 0,0046) dans le bras octréotide [11]. Le score de fatigue restait stable et le score de diarrhée s'améliorait entre le début du traitement et 24 mois dans le bras octréotide tandis que ces deux scores se dégradaient dans le bras placebo.

" Les analogues de la somatostatine améliorent la survie des patients et certains symptômes sans modification significative de la qualité de vie globale "

Thérapies ciblées orales

L'impact de l'évérolimus sur la qualité de vie des patients n'a été évalué que dans l'essai RADIANT-4 qui avait montré une amélioration de la survie sans progression des patients atteints d'une TNE digestive ou pulmonaire bien différenciée de grade 1 ou 2, fonctionnelle et progressive [12]. Malgré des effets secondaires multiples (mucite, diarrhée, infection, rash cutané, œdème, perte d'appétit, etc.), la qualité de vie n'était pas altérée par l'évérolimus au cours du temps d'après le questionnaire FACT-G *(Functional Assessment of Cancer Therapy-General)* qui était utilisé dans cette étude et qui explore au travers de 27 items quatre dimensions : physique, sociale et familiale, émotionnelle et fonctionnelle [13].

Le sunitinib, utilisé dans les TNE bien différenciées du pancréas métastatiques progressives, où il a montré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression et de survie globale [14], est cependant associé aux effets secondaires divers et non négligeables des inhibiteurs de tyrosine kinase (diarrhée, nausée, syndrome main-pied, rash cutané, mucite, épistaxis, HTA…). Une étude de la qualité de vie des patients, via le questionnaire EORTC QLQ-C30 renseigné à chaque cycle de traitement (toutes les quatre semaines), était un des objectifs secondaires de cet essai de phase III [15]. Cette étude a montré globalement dans les deux bras de traitement un maintien, au cours du temps, de la qualité de vie globale, des dimensions physique, fonctionnelle, émotionnelle, cognitive et sociale et des symptômes, excepté pour la diarrhée qui s'altérait de façon signi-

ficative dans le bras sunitinib par rapport au bras placebo (différence de 21 points, p < 0,0001) au cours des dix premiers cycles de traitement. L'insomnie était également altérée de façon significative dans le bras sunitinib (différence de 7,8 points ; p = 0,0372), mais la différence par rapport au placebo était considérée comme cliniquement non significative car inférieure à dix points.

« L'évérolimus et le sunitinib améliorent la survie des patients au prix d'effets secondaires, sans dégradation de la qualité de vie, exceptée de la diarrhée avec le sunitinib »

Radiothérapie interne vectorisée

L'étude de phase III NETTER-1 est la première et seule étude randomisée à ce jour ayant démontré l'intérêt de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par ^{177}Lu-Dotatate dans le traitement des TNE bien différenciées intestinales hyperfixantes à l'Octréoscan® et progressives sous octréotide [16]. Comparée à la poursuite de l'octréotide à double dose, la RIV permettait d'allonger de manière très significative la survie sans progression des patients (médiane non atteinte *vs.* 8,4 mois ; HR 0,21 ; p < 0,001). L'analyse intermédiaire était également en faveur d'une amélioration de la survie globale (HR 0,40 ; p = 0,004), bien que les données ne soient pas encore matures.

Une analyse de la qualité de vie, objectif secondaire de l'essai, a été menée chez tous les patients randomisés en intention de traiter via les questionnaires EORTC QLQ-C30 et QLQ-GI.NET21 réalisés toutes les douze semaines, avec une très bonne compliance des patients puisque plus de 80 % d'entre eux ont rempli les questionnaires dans les deux bras au cours de la première année [17]. Cette analyse a permis de montrer un allongement significatif du temps jusqu'à détérioration de l'état général, de l'image du corps, des performances physiques, des activités quotidiennes, de la diarrhée, de la fatigue, de la douleur et des inquiétudes face à la maladie (*tableau 2*).

La RIV est donc la première modalité thérapeutique tumorale à avoir démontré dans les TNE sa capacité à améliorer la survie des patients, mais également leur qualité de vie.

Une récente enquête nationale menée par le GTE en France sur la tolérance des traitements chez des patients ayant reçu au moins trois types de thérapeutiques pour une TNE avancée a révélé une perception très différente des traitements en fonction de leur classe [18]. Les traitements les mieux tolérés étaient les analogues de la somatostatine et la RIV et les moins bien tolérés étaient la (chimio)embolisation hépatique, l'évérolimus, la chimiothérapie intraveineuse et le sunitinib, les autres types de traitement (chirurgie du primitif ou des métastases, radiofréquence, chimiothérapie orale) se situant dans l'intervalle. Lorsque les analogues étaient pris comme traitement de référence, le risque de mauvaise tolérance était significativement augmenté avec l'évérolimus (Odd Ratio (OR) : 3,4 ; p = 0,003), la (chimio)embolisation hépatique (OR : 3,7 ; p = 0,001), la chimiothérapie intraveineuse (OR : 4,9 ; p < 0,001) et le sunitinib (OR : 5,9 ; p < 0,001). Seule la RIV était mieux tolérée que les analogues de la somatostatine (OR < 1), ce qui souligne la bonne tolérance de cette modalité thérapeutique.

Conclusion

De nombreuses thérapeutiques efficaces ont vu le jour ces dernières années dans les TNE digestives, ayant permis d'améliorer de façon significative la survie des patients, au prix cependant d'une toxicité qui est loin d'être négligeable pour certains traitements tels que les thérapies ciblées orales. Le maintien, voire l'amélioration de la qualité de vie doit donc être un objectif thérapeutique au même titre que le contrôle tumoral, des symptômes et l'allongement de la survie. En dehors de la situation spécifique du syndrome carcinoïde

TABLEAU 2 • Synthèse des domaines de la qualité de vie améliorés par la radiothérapie interne vectorisée dans l'essai NETTER-1 [17].

Domaines	Temps jusqu'à détérioration, médiane (mois)			
	^{177}Lu-Dotatate	Octréotide double dose	Hazard Ratio (IC 95 %)	p
Échelle de santé globale	28,8	6,1	0,41 (0,24-0,69)	< 0,001
Image du corps			0,43 (0,23-,80)	0,006
Diarrhée			0,47 (0,26-,85)	0,011
Performance physique	25,2	11,5	0,52 (0,30-0,59)	0,015
Inquiétude face à la maladie			0,57 (0,36-0,91)	0,018
Douleur			0,57 (0,34-0,94)	0,025
Activités quotidiennes			0,58 (0,35-0,96)	0,030
Fatigue			0,62 (0,40-0,96)	0,030

TAKE HOME MESSAGES

- L'incidence et le pronostic des tumeurs neuroendocrines digestives augmentent ainsi que la fréquence du syndrome carcinoïde.
- La qualité de vie tient compte de l'état de santé, mais aussi de bien d'autres dimensions physiques, symptomatiques, psychologiques et relationnelles.
- Le questionnaire de qualité de vie le plus utilisé est le questionnaire général d'oncologie EORTC QLQ-C30 mais le questionnaire QLQ-GINET21 a été spécifiquement développé pour les tumeurs neuroendocrines digestives.
- Les patients ayant une tumeur neuroendocrine digestive ont une altération de la qualité de vie par rapport à la population générale, y compris en l'absence de syndrome carcinoïde ou de tumeur en place.
- Les analogues de la somatostatine améliorent la survie des patients et certains symptômes (fatigue, douleur, insomnie) sans modification significative de la qualité de vie globale.
- L'évérolimus et le sunitinib améliorent la survie au prix d'effets secondaires, sans toutefois de dégradation de la qualité de vie, excepté de la diarrhée avec le sunitinib.
- La radiothérapie interne vectorisée par ^{177}Lu-Dotatate est le seul traitement ayant démontré à ce jour une amélioration significative de la qualité de vie en plus de la survie.

amélioré sous analogues de la somatostatine à visée anti-sécrétoire, à ce jour, la radiothérapie interne vectorisée est la seule thérapeutique anti-tumorale à avoir démontré dans un essai de phase III une amélioration à la fois de la survie et de certains paramètres de la qualité de vie des patients ayant une TNE intestinale métastatique dans l'essai NETTER-1.

Cependant, la qualité de vie reste trop souvent un objectif secondaire des essais. Des efforts doivent être fournis à l'avenir pour améliorer et homogénéiser les outils d'évaluation appliqués aux TNE digestives et réaliser une évaluation plus systématique dans le cadre des essais mais aussi dans des cohortes de patients non sélectionnés.

Liens d'intérêts :
l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article : honoraires pour conférences ou expertise (AAA, Ipsen, Novartis), prise en charge de transport (Ipsen, Novartis, Pfizer), subvention recherche (Novartis).

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Dasari A, Shen C, Halperin D, *et al*. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 : 1335-42.

2 • Halperin DM, Shen C, Dasari A, *et al*. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 525-34.

3 • Frojd C, Larsson G, Lampic C, von Essen L. Health related quality of life and psychosocial function among patients with carcinoid tumours. A longitudinal, prospective, and comparative study. *Health Qual Life Outcomes* 2007 ; 5 : 18.

4 • Haugland T, Vatn MH, Veenstra M, *et al*. Health related quality of life in patients with neuroendocrine tumors compared with the general Norwegian population. *Qual Life Res* 2009 ; 18 : 719-26.

5 • Pezzilli R, Campana D, Morselli-Labate AM, *et al*. Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumors of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 5067-73.

6 • Beaumont JL, Cella D, Phan AT, *et al*. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas* 2012 ; 41 : 461-466.

7 • Cadiot G, Baudin E, Coriat R, *et al*. Tumeurs neuro-endocrines. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 12-10-2017.

8 • Ruszniewski P, Valle JW, Lombard-Bohas C, *et al*. Patient-reported outcomes with lanreotide Autogel/Depot for carcinoid syndrome: An international observational study. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 552-8.

9 • Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, *et al*. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 224-233.

10 • Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, *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* 2009 ; 27 : 4656-63.

11 • Rinke A, Neary MP, Eriksson J, *et al*. Health-related quality of life for long-acting octreotide versus placebo in patients with metastatic midgut neuroendocrine tumors in the phase 3 PROMID Trial. *Neuroendocrinology* 2019 ; 109 : 141-151.

12 • Yao JC, Fazio N, Singh S, *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* 2016 ; 387 : 968-77.

13 • Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, *et al*. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18: 1411-1422.

14 • Raymond E, Dahan L, Raoul JL, *et al*. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 501-13.

15 • Vinik A, Bottomley A, Korytowsky B, *et al*. Patient-reported outcomes and quality of life with sunitinib versus placebo for pancreatic neuroendocrine tumors: Results from an international phase III trial. *Target Oncol* 2016 ; 11 : 815-824.

16 • Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al*. Phase 3 trial of (177)lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 125-135.

17 • Strosberg J, Wolin E, Chasen B, *et al*. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with (177) lu-dotatate in the phase III NETTER-1 trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2578-2584.

18 • Plante A, Baudin E, Do Cao C, *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* 2018 ; 42 : 153-159.