

# **UNIVERSITE DE NANTES**

## **Faculté de médecine**

Année 2011

N° 120

### **THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**(DES de chirurgie générale)**

par

**Christophe MORVANT**

Né le 11 avril 1980 à Ploemeur

**Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2011**

### **PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES**

Président et directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric Mirallié

Membres du jury : Monsieur le Professeur Paul-Antoine Lehur

Monsieur le Professeur Benoît Dupas

Madame le Docteur Estelle Cauchin

Monsieur le Docteur Nicolas Regenet

# PREMIERE PARTIE

## REVUE DE LA LITTERATURE SUR LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES LOCALISEES ET METASTATIQUES

<b>I. DEFINITIONS-GENERALITES.....</b>	<b>7</b>
<b>II. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>8</b>
<b>III. ANATOMOPATHOLOGIE .....</b>	<b>10</b>
A. DESCRIPTION ANATOMOPATHOLOGIQUE MACROSCOPIQUE.....	10
B. DESCRIPTION MICROSCOPIQUE.....	10
C. IMMUNO-MARQUAGE .....	10
1. <i>Mise en évidence de la nature neuro-endocrine de la tumeur</i> :.....	10
2. <i>Différenciation et prolifération</i> .....	11
3. <i>Présence d'un syndrome hormonal au niveau cellulaire</i> .....	11
<b>IV. CLASSIFICATIONS, STADIFICATION ET GRADATION .....</b>	<b>12</b>
A. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE .....	12
B. CLASSIFICATION TNM 2004 DE L'ENETS.....	14
C. STADIFICATION CLINIQUE : « STAGING » .....	15
D. GRADATION : « GRADING » .....	16
E. STRATIFICATION PRONOSTIQUE .....	17
<b>V. MODE DE REVELATION .....</b>	<b>18</b>
A. TNEDP FONCTIONNELLES.....	18
1. <i>Insulinome</i> .....	18
2. <i>Gastrinome</i> .....	19
<b>VI. LOCALISATION DU PRIMITIF ET BILAN D'EXTENSION.....</b>	<b>20</b>
A. IMAGERIE.....	21
1. <i>Echographie</i> .....	21
2. <i>Scanner</i> .....	21
3. <i>IRM</i> .....	22
4. <i>Echo-endoscopie</i> .....	23
5. <i>Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)</i> .....	24
6. <i>La TEP aux analogues de la somatostatine marqués au gallium-68</i> .....	25
a) <i>Comparaison entre PET scan aux analogues, scanner et IRM</i> .....	26
b) <i>Comparaison entre PET scan et SRS</i> .....	27
7. <i>TEP-SCAN au 18-FDG</i> .....	29
B. MOYENS OPERATOIRES .....	30
1. <i>Exploration chirurgicale</i> .....	30
2. <i>Echographie per-opératoire</i> .....	30
3. <i>Transillumination et duodénotomie</i> .....	30
4. <i>SASI-test : Selective Arterial Secretagogue Injection Test</i> .....	31

C.	QUE FAIRE EN L'ABSENCE DE LOCALISATION ? .....	32
<b>VII.</b>	<b>TRAITEMENTS .....</b>	<b>32</b>
A.	TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE LOCALISEE : LA CHIRURGIE .....	32
1.	<i>Chirurgie d'épargne pancréatique (atypique)</i> .....	33
2.	<i>Résection chirurgicale typique</i> .....	34
B.	TRAITEMENT DE LA MALADIE A UN STADE METASTATIQUE .....	34
1.	<i>Chirurgie</i> .....	34
a)	Chirurgie en intention curative (R0-R1) .....	35
b)	Chirurgie cytoréductrice (R2).....	35
c)	Transplantation hépatique.....	36
d)	Chirurgie purement palliative .....	37
2.	<i>Analogues de la somatostatine</i> .....	37
3.	<i>Chimiothérapie</i> .....	37
a)	Streptozotocine et doxorubicine ou 5-fluorouracile .....	38
b)	Combinaison cisplatine et étoposide .....	38
c)	Anti-angiogéniques (Everolimus et Sunitinib) .....	38
4.	Radiothérapie Interne Vectorisée ( <i>PRRT : Peptide Receptor Radionuclide Therapy</i> ) .....	38
5.	<i>Chimio-embolisation</i> .....	39
a)	L'embolisation.....	40
b)	Chimiothérapie intra-artérielle.....	40
c)	Le lipiodol®.....	40
6.	<i>Destruction locale des métastases hépatiques par radiofréquence(RFA)</i> .....	40
<b>VIII.</b>	<b>SUIVI.....</b>	<b>41</b>
A.	MOYENS .....	41
1.	<i>Imagerie</i> .....	42
2.	<i>Marqueurs tumoraux</i> .....	42
B.	RECOMMANDATIONS .....	43
1.	<i>Insulinomes bénins</i> .....	43
2.	<i>Tumeurs de grade I réséquées ou non résécables</i> .....	43
3.	<i>Tumeur de grade II ou III (maligne métastatiques ou non)</i> .....	43
<b>IX.</b>	<b>RESULTATS GLOBAUX.....</b>	<b>44</b>
A.	TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATIF ET CYTO-REDUCTEUR .....	44
1.	<i>Métastases hépatiques unilobaires</i> .....	44
2.	<i>Métastases hépatiques bilobaires</i> .....	46
3.	<i>Transplantation hépatique</i> .....	49
B.	CHIMIO-EMBOLISATION.....	51
C.	RADIOFREQUENCE ( RFA: RADIO FREQUENCY ABLATION) .....	52
D.	RADIOTHERAPIE METABOLIQUE (PRRT) .....	53
1.	<i><sup>111</sup>In DTPA-octréotide</i> .....	53
2.	<i><sup>90</sup>Y DOTATOC</i> .....	53
3.	<i><sup>177</sup>Lu-octréotate</i> .....	53
E.	ANALOGUES DE LA SOMATOSTATINE .....	54
F.	CHIMIOETHERAPIE.....	54
1.	<i>Chimiothérapie classique</i> .....	54
2.	<i>Anti-angiogéniques</i> .....	55
<b>X.</b>	<b>FACTEURS PRONOSTIQUES .....</b>	<b>57</b>
A.	FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES .....	57
B.	STADE TNM .....	57
C.	FACTEURS CLINIQUES.....	57
D.	FACTEURS CHIRURGICAUX .....	59

## DEUXIEME PARTIE

### ANALYSE RETROSPECTIVE : PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES METASTATIQUES

Résumé .....	p 62
Abstract .....	p 63
<b>I. PATIENTS ET METHODE</b> .....	p 64
A. Evaluation .....	p 64
B. Procédure chirurgicale .....	p 64
C. Analyse statistique .....	p 65
<b>II. RESULTATS</b> .....	p 66
A. Age, sexe, présentation clinique .....	p 66
B. Site de la tumeur primitive et anatomo-pathologie .....	p 66
C. Chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive .....	p 66
D. Chirurgie palliative .....	p 67
E. Métastases synchrones .....	p 67
F. Récidives locales .....	p 67
G. Récidives hépatiques .....	p 68
H. Suivi .....	p 69
I. Facteurs pronostiques .....	p 69
<b>III. DISCUSSION</b> .....	p 70

## ABREVIATIONS UTILISEES

AJCC : American Joint Committee on Cancer  
CEL : Chimio Embolisation Lipiodolée  
CgA : Chromogranine A  
CHD : Centre Hospitalier Départemental  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNEBD : Carcinome Neuro-Endocrine Bien Différencié  
CNEPD : Carcinome Neuro-Endocrine Peu Différencié  
DPC : Duodéno-Pancréatectomie Céphalique  
EAH : Exentéation Abdominale Haute  
ENETS : European NeuroEndocrine Tumor Society  
FFR : Foie Fonctionnel Restant  
18-FDG : 18 Fluoro-Désoxy-Glucose  
5-FU : 5 Fluoro-Uracile  
IGR : Institut Gustave Roussy  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
MH : Métastases Hépatiques  
MHCCR : Métastases Hépatiques de Cancer ColoRectal  
NEM-1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1  
NSE: Neuron Specific Enolase  
OMS: Organisation Mondiale de la Santé  
PET: Positron Emission Tomography  
PRRT: Peptide Receptor Radionuclide Therapy  
R0, R1, R2: Résection microscopiquement complète, microscopiquement incomplète,  
macroscopiquement incomplète  
RECIST: Response Evaluation Criteria on Solid Tumors  
RFA: RadioFrequency Ablation

SASI-test: Selective Arterial Secretagogue Injection Test  
SRS: Somatostatin Receptor Scintigraphy  
SST: Sous-type de récepteur à la Somatostatine  
STB: Sclérose Tubéreuse de Bourneville  
STZ: Streptozotocine  
TDM: Tomo-densitométrie  
TEP: Tomographie par émission de positrons  
TH: Transplantation Hépatique  
TNE: Tumeur Neuro-Endocrine  
TNEBD: Tumeur Neuro-Endocrine Bien Différenciée  
TNEGEP: Tumeur Neuro-Endocrine Gastro-Entéro-Pancréatique  
TNEGI: Tumeur Neuro-Endocrine Gastro-Intestinale  
TNEPD: Tumeur Neuro-Endocrine Peu Différenciée  
TNED: Tumeur Neuro-Endocrine  
TNM: Tumor Nodes Metastases  
UICC: Union Internationale Contre le Cancer  
VHL: Von Hippel Lindau  
WHO: World Health Organization

# **REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DUODENO-PANCREATIQUES LOCALISEES ET METASTATIQUES**

## **I. DEFINITIONS-GENERALITES**

Les tumeurs neuro-endocrines sont des tumeurs malignes solides dérivés des cellules neuro-endocrines. Au sein des tumeurs neuro-endocrines (TNE), on distingue les TNE neuro-ectodermiques (carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome) provenant embryologiquement des crêtes neurales, des tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNEGEP), encore appelées tumeurs neuro-endocrines digestives (TNED) provenant pour ces dernières du système endocrinien diffus annexé aux muqueuses digestives et de pronostic globalement plus favorable.

Les TNE sont réparties en trois groupes d'origine embryologique distincte :

**1/ les TNE dérivées de l'intestin antérieur** qui incluent les tumeurs dépendantes de l'appareil broncho-pulmonaire (thymus, pharynx et bronches), celles dépendantes de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum et du pancréas.

**2/ les TNE dérivées de l'intestin moyen** : jéjunum, iléon, appendice et côlon droit

**3/ les TNE dérivées de l'intestin postérieur** : côlon gauche et rectum

Les TNEGEP constituent un groupe hétérogène de lésions néoplasiques différant entre elles par leurs propriétés sécrétoires et fonctionnelles, leurs mécanismes pathogéniques, leur

présentation clinique, leur évolution et leur pronostic. Elles peuvent être sporadiques ou apparaître sur un terrain génétiquement prédisposé (Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM 1), Von Hippel Lindau (VHL), Von Recklinghausen (NF-1), Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB)).

Cette hétérogénéité de présentation clinique et de comportement est à l'origine de la difficulté à classer ces lésions, d'où la réédition régulière de nouvelles classifications par les sociétés savantes (European Neuro Endocrine Tumor Society (*ENETS*), World Health Organization (*WHO*), *AJCC* et *UICC*). L'objectif est d'avoir une classification histo-pronostique afin d'avoir une prise en charge des patients reproductible, un suivi adapté, et des groupes de malades comparables en vue de la réalisation d'études cliniques.

On distingue deux principaux types de TNED : les TNE duodéno-pancréatiques (TNEDP) d'une part, et les TNE gastro-intestinales (TNEGI) ou TNED non duodéno-pancréatiques, autrefois appelées « carcinoïdes » d'autre part. Le terme de « carcinoïde » est actuellement réservé aux TNE sécrétant de la sérotonine et ses dérivés (sérotonine sérique et urinaire, 5 HIA urinaires).

On distingue les TNED fonctionnelles des TNED non fonctionnelles, c'est-à-dire qu'il y ait une symptomatologie en rapport avec une sécrétion peptidique hormonale tumorale ou au contraire une symptomatologie tumorale aspécifique. Dans tous les cas, les TNED synthétisent d'autres peptides (polypeptide P) ou substance telle la Chromogranine A (CgA) ou la NSE (Neuro Specific Enolase) sans traduction clinique mais pouvant aider au diagnostic et au suivi du malade.

Nous nous concentrerons dorénavant sur les TNEDP parmi lesquelles fonctionnelles nous trouverons principalement les insulinomes et les gastrinomes (syndrome de Zollinger-Ellison), mais aussi les glucagonomes, VIPomes, et somatostinomes.

## II. EPIDEMIOLOGIE

L'incidence annuelle globale rapportée de TNEDP maligne serait de 0.32 pour 100 000 individus selon the US SEER Program registries (1973-2004). Les TNEDP représentent moins de 5 % des tumeurs pancréatiques <sup>1</sup>.

Plus de la moitié des TNEDP sont non fonctionnelles, ce qui rend leur découverte à un stade généralement plus tardif sur une symptomatologie faisant parler la tumeur primitive (syndrome de masse, ictère, hypertension portale segmentaire au plus rarement hémorragies digestives) ou lors du bilan de lésions métastatiques hépatiques (le foie étant exceptionnellement indemne de lésions dans une TNEDP métastatique). Cependant, la découverte de maladies à un stade précoce devient de moins en moins rare grâce à l'amélioration des moyens diagnostiques, notamment radiologiques, de façon fortuite ou en présence de symptômes non spécifiques.

Les TNEDP sont des tumeurs que l'on retrouve sur des terrains prédisposés génétiquement (NEM-1, VHL, NF-1, STB). La néoplasie endocrinienne de type 1 (NEM-1) est le syndrome le plus fréquemment associé aux TNEDP. Il est de transmission autosomique dominante, et associe des tumeurs de l'hypophyse, des parathyroïdes, et gastro-entéro-pancréatiques. Les patients atteints de NEM-1 ont généralement plusieurs tumeurs pancréatiques alors que les tumeurs sporadiques sont volontiers solitaires. Les tableaux n°1 et n°2 illustrent la fréquence des TNEDP en cas de prédispositions génétiques ainsi que la répartition des différentes TNEDP dans le cas particulier de la NEM-1.<sup>2 3</sup>

Tableau n°1 :

Syndrome de prédisposition génétique	Fréquence de TNEDP (%)
MEN-1	80-100
VHL	10-17
NF-1	0-10
TSC	Inconnue

Tableau n°2 :

Type de TNEDP	Fréquence en cas de MEN-1 (%)
Non fonctionnel	80-100 de maladie microscopique chez les patients asymptomatiques 0-13 des patients symptomatiques
gastrinome	En moyenne 54 (20-61)
insulinome	...18 (7-31)
gluagonome	...3(1-6)
VIPome	...3 (1-12)
somatostatine	... 0-1

### **III. ANATOMOPATHOLOGIE**

Le diagnostic de TNEDP repose avant tout sur l'histologie du tissu tumoral au sein de la tumeur primitive ou à partir des sites métastatiques, aussi bien sur biopsie que sur pièce d'exérèse chirurgicale. La pièce doit être envoyée fraîche au laboratoire d'anatomopathologie. On en conservera un spécimen en tumorothèque.

#### **A. Description anatomopathologique macroscopique**

Lorsque le médecin anatomopathologiste travaille à partir du site primitif à partir de la pièce d'exérèse, il doit nous fournir les renseignements de localisation précise de la tumeur au sein de l'organe malade, ses rapports avec les organes adjacents, la taille tumorale qui est un facteur pronostique indépendant comme nous allons le revoir plus bas, et les marges de résection.

#### **B. Description microscopique**

Elle permet de se faire une idée sur l'agressivité tumorale en recherchant des signes objectifs de malignité comme un envahissement ganglionnaire lymphatique, péri-nerveux ou des embolies vasculaires.

Elle est à la base de la classification TNM de 2004 de l'ENETS, et a inspiré en très grande partie la 7<sup>e</sup> édition de l'AJCC/UICC TNM de 2010. (cf IV.2)

#### **C. Immuno-marquage**

- 1. Mise en évidence de la nature neuro-endocrine de la tumeur :*

Elle requiert la démonstration de la présence de granules de sécrétion contenant de la chromogranine À (CgA) et de la synaptophysine <sup>4</sup>.

La Cg A est une protéine de la matrice des gros grains de sécrétion des cellules neuro-neuro-endocrines, exprimée de façon hétérogène dans le cytoplasme. Elle peut manquer dans les petites cellules néoplasiques telles les petites cellules des carcinomes neuro-endocrines pulmonaires ou rectaux.

La synaptophysine est, quant à elle, une protéine transmembranaire des vésicules cytoplasmiques exprimée de façon diffuse et homogène dans le cytoplasme des cellules neuro-endocrines tumorales.

La recherche de la protéine NSE est trop peu spécifique pour affirmer le caractère neuro-endocrine d'une cellule néoplasique.

Si au terme de cette investigation on statue sur la nature mixte neuro-endocrine et adénocarcinomeuse de la tumeur pancréatique, alors celle-ci se comportera plutôt comme une tumeur adénocarcinomeuse pure avec un pronostic et des traitements semblables <sup>5</sup>.

## *2. Différenciation et prolifération*

Une fois établie la nature neuro-endocrine de la tumeur, il convient d'en déterminer le degré de différenciation ainsi que l'intensité de l'activité proliférative à l'aide de l'index mitotique (compte mitotique sur 10 champs à fort grossissement au sein de 40 champs examinés avec la plus forte densité mitotique) d'une part, et/ou de manière plus aisée à l'aide de l'immuno-marquage grâce à l'anticorps MIB1 dirigé spécifiquement contre l'antigène Ki-67, protéine nucléaire dont l'expression dépend du cycle cellulaire.

## *3. Présence d'un syndrome hormonal au niveau cellulaire*

La mise en évidence d'un syndrome hormonal dès le niveau cellulaire peut permettre d'être orienté vers le site primitif tumoral non identifié, à partir de matériel prélevé au sein d'un site métastatique. On recherchera par exemple la synthèse de sérotonine, glucagon, gastrine, polypeptide pancréatique.

En effet, en cas de sécrétion de sérotonine, on recherchera en priorité une tumeur iléale. S'il s'agit de gastrine, le primitif sera plutôt duodéno-pancréatique, tandis qu'en présence de glucagon et polypeptide pancréatique, on recherchera volontiers une tumeur primitive au sein du pancréas.

## IV. CLASSIFICATIONS, STADIFICATION ET GRADATION

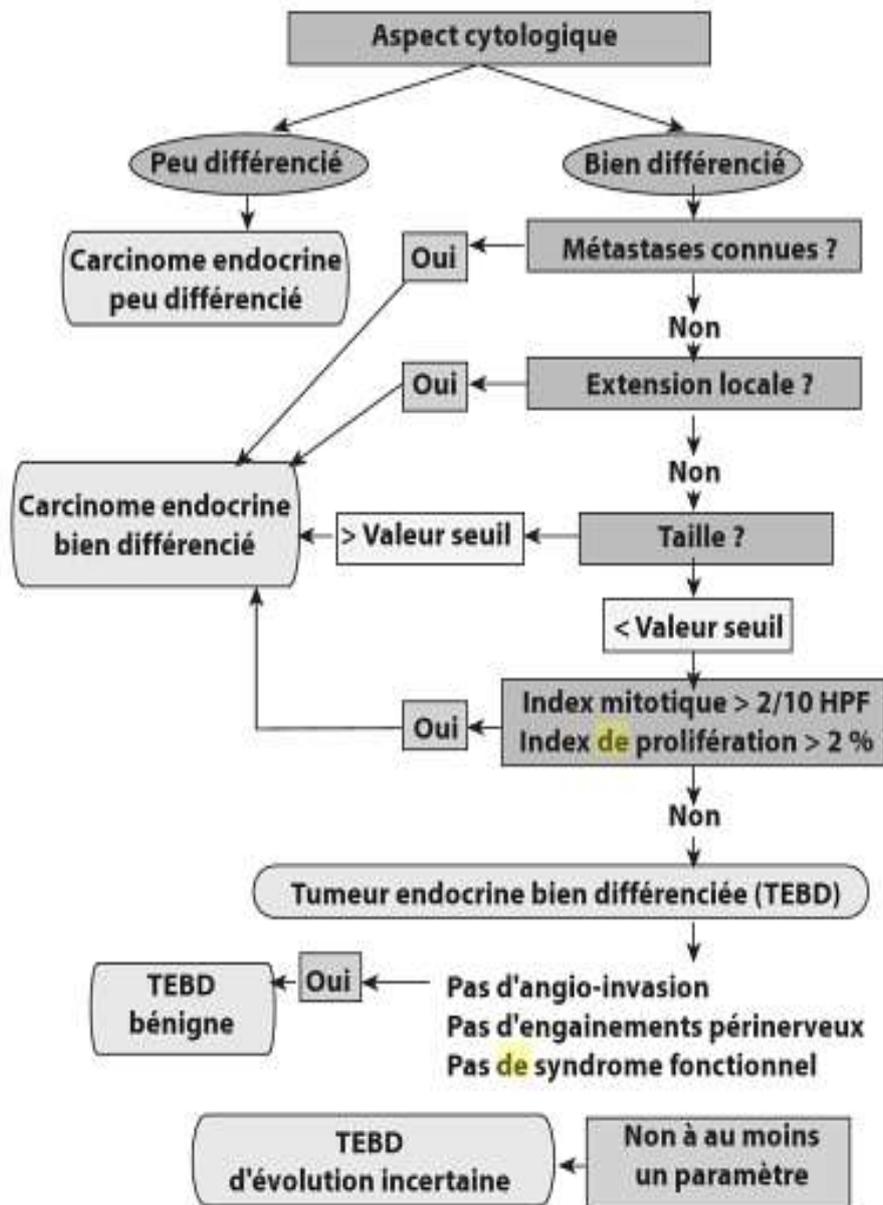
### A. Classification anatomopathologique

La classification anatomo-pathologique (incluant l'index de prolifération) en tumeur neuro-endocrine bien différenciée (TNEBD) bénigne, en TNEBD d'évolution incertaine, en carcinome neuro-endocrine bien différencié (CNEBD) ou en carcinome neuro-endocrine peu différencié (CNEPD) fait partie des principaux marqueurs pronostiques. Pour l'appliquer, un algorithme d'utilisation a été proposé.

Tableau n°3 : Classification OMS 2010 en ce qui concerne le pancréas :

	<b>TNEBD bénigne</b>	<b>TNEBD d'évolution incertaine</b>	<b>CNEBD</b>	<b>CNEPD</b>
<b>Différenciation cytologique</b>	Bien différenciée	Bien différenciée	Bien différenciée	Peu différenciée
<b>nécrose</b>	Absente	Absente	Absente	Fréquente
<b>taille</b>	≤ 2 cm	> 2 cm	> 2 cm	–
<b>Invasion locale</b>	Muqueuse et sous-muqueuse	Muqueuse et sous-muqueuse	Musculeuse et séreuse	–
<b>Angio-invasion</b>	absente	présente	Possible	Possible
<b>Index mitotique</b>	≤ 2	–	> 2	> 10
<b>Index de prolifération</b>	≤ 2 %	–	> 2 %	> 15 %
<b>métastases</b>	absente	Absente	Possible	Possible

Algorithme pour l'utilisation de la classification OMS des tumeurs neuro-endocrines (adapté de Baudin & Ducreux 2008)



## B. Classification TNM 2004 de l'ENETS

<b>T</b>	<b>« TUMOR » Tumeur primitive</b>
T0	Pas de tumeur identifiable
T1	Tumeur limitée au pancréas et < 2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas et mesurant de 2 à 4 cm
T3	Tumeur limitée au pancréas et mesurant > 4 cm ou envahissant le duodénum ou la voie biliaire
T4	Tumeur envahissant la paroi des gros vaisseaux adjacents (axe cœliaque ou artère mésentérique supérieure), l'estomac, la rate, le côlon ou la glande surrénale
<b>N</b>	<b>« NODE » ganglions lymphatiques régionaux</b>
Nx	Statut non évaluable
N0	Absence de métastase ganglionnaire
N1	Présence de métastase ganglionnaire
<b>M</b>	<b>« METASTASIS » métastases à distance</b>
Mx	Statut non évaluable
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance

Comparaison des critères sur le T entre la classification TNM de l'ENETS et celle de l'UICC pour les tumeurs neuro-endocrines du pancréas

	<b>ENETS TNM (2004)</b>	<b>UICC TNM (2010)</b>
<b>T1</b>	Limitée au pancréas, < 2 cm	Limitée au pancréas, < 2 cm
<b>T2</b>	Limitée au pancréas, 2-4 cm	Limitée au pancréas, > 2 cm
<b>T3</b>	Limitée au pancréas et > 4 cm, ou envahissant le duodénum ou la voie biliaire principale	envahissement péri-pancréatique, sans envahir les gros vaisseaux (tronc cœliaque, artère mésentérique supérieure)
<b>T4</b>	Envahissant les organes ou les gros vaisseaux adjacents	Envahissant les gros vaisseaux

La classification TNM de l'UICC 2010 des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques, qui est la classification « officielle », se fait selon les mêmes critères que celle des carcinomes pancréatiques conventionnels (adénocarcinomes).

Dans le système UICC, les tumeurs T1 et T2 sont des tumeurs limitées au pancréas ; le seuil entre les deux est de 2 cm. Les tumeurs T3 et T4 sont des tumeurs à extension extra-pancréatique, qui se distinguent par la présence ou l'absence d'un envahissement des gros vaisseaux artériels proches du pancréas. Ainsi, le stade T2 de l'UICC correspond-il aux stades T2 et T3 de L'ENETS.

### C. Stadification clinique : « staging »

La stadification repose sur la classification TNM et est composée de 4 stades. Le tableau suivant rapporte la correspondance entre le stade et la classification TNM, et montre bien que plus la maladie est avancée, aussi bien d'un point de vue loco-régional que métastatique, plus le stade est élevé.

<b>Stade I</b>	T1 N0 M0
<b>Stade II :</b> -IIa	T2 N0 M0
-IIb	T3 N0 M0
<b>Stade III :</b> -IIIa	T4 N0 M0
-IIIb	tout T, N1 M0
<b>Stade IV</b>	tout T, tout N, M1

#### **D. Gradation : « Grading »**

Le système de « grading » proposé par l'ENETS est une entité histologique ; il ne prend pas en compte l'extension de la maladie. Il repose sur le taux de prolifération cellulaire indiqué par le marquage du KI-67 et le comptage des mitoses. Il vient compléter la classification de l'OMS qui, seule, a une valeur pronostique insuffisante notamment en cas de tumeurs neuro-endocrines digestives bien différenciées avec des signes de mauvais pronostic et d'agressivité (comme les zones nécrotiques, l'angio-invasion ou l'engainement péri-nerveux).

Deux grades G1 et G2 sont distingués au sein des carcinomes neuro-endocrines bien différenciés. Un grade G3 correspond généralement, mais pas toujours, aux carcinomes neuro-endocrines peu différenciés.

<b>GRADE</b>	<b>Compte mitotique (pour 10 HPF*)</b>	<b>Index KI-67 (%)**</b>
<b>G1</b>	1	≤ 2
<b>G2</b>	2-20	3-20
<b>G3</b>	>20	> 20

\*HPF : « high power field » = 2cm<sup>2</sup>, après évaluation des 40 champs où la densité mitotique est la plus forte.

\*\*Anticorps MIB1 ; en % de 2 000 cellules dans les zones au marquage nucléaire les plus intenses.

## E. Stratification pronostique

A partir de la classification OMS, du stade TNM et du grade histologique, l'ENETS a proposé en 2009 une stratification à visée thérapeutique avec 4 grands groupes de traitements : la résection endoscopique, la chirurgie, un traitement adjuvant (incluant les biothérapies et les chimiothérapies).

<b>Pronostic</b>	<b>Type histologique</b>	<b>Grade</b>	<b>Stade</b>	<b>Traitement potentiel</b>
<b><u>Tumeur localisée :</u></b>				
<b>-risque métastatique très faible</b>	Bien différencié	G1	T1	RE
<b>-risque métastatique faible</b>	Bien différencié	G1	T2	Chirurgie
<b>-risque intermédiaire</b>	Bien différencié	G2	T1	Chirurgie
<b>-risque élevé</b>	Bien différencié	G1/2	T2	Chirurgie
<b>-risque élevé</b>	Peu différencié	G3	T1/2/3	Chirurgie/AT
<b><u>Envahissement ganglionnaire :</u></b>				
<b>-croissance lente</b>	Bien différencié	G1	T1/2/3 N1	Chirurgie
<b>-croissance intermédiaire</b>	Bien différencié	G2	T1/2/3 N1	Chirurgie/AT
<b>-croissance rapide</b>	Peu différencié	G3	T1/2/3 N1	Chirurgie/AT
<b><u>Maladie métastatique :</u></b>				
<b>-croissance lente</b>	Bien différencié	G1	Tout T N1 M1	Chirurgie/AT
<b>-croissance intermédiaire</b>	Bien différencié	G2	Tout T N1 M1	Chirurgie/AT
<b>-croissance rapide</b>	Peu différencié	G3	Tout T N1 M1	chimiothérapie

## V. MODE DE REVELATION

### A. TNEDP fonctionnelles

L'ulcère peptique récidivant dans le gastrinome, l'érythème nécrolytique migrateur dans le glucagonome, et la diarrhée aqueuse dans les VIPomes sont des symptômes caractéristiques liés à la sécrétion excessive d'hormones dans le sang. Ces symptômes mènent facilement au diagnostic si l'hormone correspondante est rapidement recherchée.

#### 1. *Insulinome*

Bien que son incidence soit faible (un à trois cas par million d'habitant par an), c'est la plus fréquente des tumeurs neuro-endocrines du pancréas (40 %) et la plus fréquente des TNEDP fonctionnelles (70 à 80%) ; moins de 10% sont malignes <sup>6</sup>. Il s'agit d'une tumeur développée aux dépens des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Elle peut survenir à n'importe quel âge, et ce aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Les insulinomes sécrètent de façon ectopique de l'insuline non régulée, ce qui a pour conséquence une insulinémie inappropriée responsables d'hypoglycémies (symptômes neuroglycopéniques et adrénérgiques). Les symptômes se manifestent volontiers en période d'exercice ou de jeûne.

Bien qu'étonnant, c'est le diagnostic le plus difficile parmi les TNEDP fonctionnelles, si bien que la maladie évolue souvent longtemps avant d'être identifiée. Les patients mangent souvent beaucoup pour compenser les hypoglycémies et paraissent en bonne santé, ce qui semble contradictoire avec une maladie organique.

Le gold-standard pour établir le diagnostic d'insulinome reste le test de jeûne sur 72 heures. Un tiers des patients présente des symptômes dans les 12 heures, 80% dans les 24 heures, 90% dans les 48 heures, et 100% dans les 72 heures. Une glycémie inférieure à 2.5 mmol/L associée à une élévation de l'insulinémie supérieure à 43pmol/L et une élévation du taux de peptide C > 200 pmol/L en absence de sulfonyle-urée plasmatique affirment le diagnostic.

## 2. Gastrinome

C'est la tumeur neuro-endocrine fonctionnelle la plus fréquente de la région duodéno-pancréatique après l'insulinome (0.5 à 1.5 cas par million d'habitant), représentant environ 20 % des tumeurs neuro-endocrines pancréatiques <sup>7</sup>. Ils sont malins dans près de 90 % des cas <sup>8</sup>.

Les gastrinomes tiennent leur nom de la sécrétion tumorale non régulée de gastrine, responsable à son tour d'une sécrétion anormalement élevée d'acide chlorhydrique gastrique et de la symptomatologie qui en découle (ulcères multiples, sévères, récidivant, de localisation atypique par exemple jéjunale ; diarrhée chronique avec malabsorption par inactivation de la lipase) formant le syndrome de Zollinger-Ellison.

L'hypersécrétion acide basale présente dans plus de 90% des cas, ou après stimulation est une conséquence de l'hypergastrinémie inappropriée. Il faut bien sûr garder en tête les autres causes d'hypergastrinémie avec hypersécrétion (sténose du pylore, syndrome de l'antra exclue, résections étendues du grêle, hyperplasie des cellules G antrales) et sans hypersécrétion (traitement anti-sécrétoires par inhibition de la pompe à protons et antécédents de vagotomies, gastrite chronique atrophique, anémie de Biermer, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie).

Le diagnostic de gastrinome tend lui aussi à devenir plus difficile du fait de la large utilisation des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) qui masquent les symptômes et l'évolution de la maladie : les formes atypiques (pauci-symptomatiques) sont donc de plus en plus fréquentes. En cas de suspicion de gastrinome, il convient donc d'arrêter les IPP 5 jours avant de doser la gastrinémie pour qu'elle soit fiable. Elle est élevée généralement à plus de dix fois la normale, mais des taux compris entre 5 et 10 fois la normale ne doivent pas exclure le diagnostic puisqu'il y a de grandes fluctuations physiologiques.

Le meilleur test pour mettre en évidence l'hypersécrétion est le test à la sécrétine, hormone physiologiquement inhibitrice. Dans ce cas, une injection de sécrétine provoque une augmentation paradoxale de la gastrinémie tumorale et donc de la sécrétion acide.

La tumeur siège dans le « triangle du gastrinome » (voire figure n°1) : le pancréas dans 45 % des cas, dans la paroi du duodénum dans 45 % des cas, et pour le reste on peut la trouver ou niveau d'un ganglion mésentérique, dans l'estomac, le pylore, le jéjunum, la vésicule biliaire, le mésentère, l'épiploon, la capsule rénale, un pancréas aberrant...

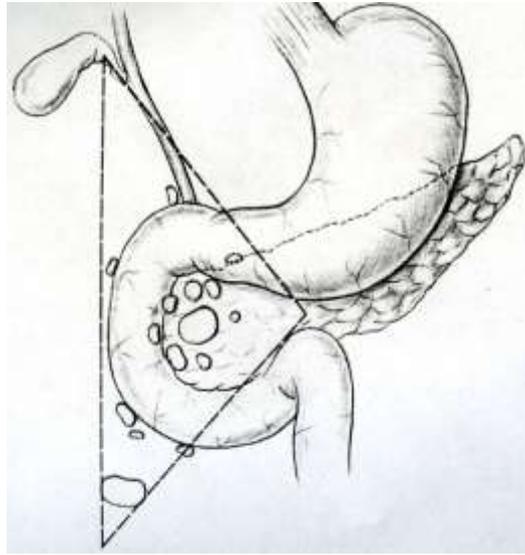


Figure n°1 : Triangle du gastrinome décrit par Passaro et Stabile

## VI. LOCALISATION DU PRIMITIF ET BILAN D'EXTENSION

La présence d'un syndrome hormonal évident est parfois en opposition avec la difficulté de mettre en évidence la tumeur responsable avec les techniques d'imagerie. Ceci est particulièrement vrai pour les deux types de TNEDP fonctionnelles les plus fréquentes : les gastrinomes et les insulinomes. La détection de la tumeur primitive peut rendre nécessaire l'exploration chirurgicale ou des examens radiologiques invasifs comme le cathétérisme vasculaire avec stimulation et détection hormonale (SASI-test).

Les sites métastatiques les plus fréquents des TNEDP sont les ganglions, le foie, l'os, le péritoine et le poumon. C'est pourquoi tout bilan d'extension doit comporter une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SRS). Une IRM hépatique est très souvent utile, l'IRM osseuse sera réalisée sur les zones osseuses hyperfixantes à la SRS. Le foie est dans la grande majorité des cas le premier organe à distance envahi : il est en effet exceptionnel de retrouver des métastases osseuses ou pulmonaires de TNEDP sans envahissement hépatique.

La recherche de métastases hépatiques est donc la clef du bilan d'extension, et leur mise en évidence conditionnera la décision thérapeutique comme nous le verrons plus loin.

## A. Imagerie

Dans la prise en charge des TNEDP, l'imagerie joue un rôle essentiel à plusieurs niveaux : elle peut permettre de localiser la tumeur dont le diagnostic clinique est déjà posé. Elle réalise aussi le bilan d'extension et d'opérabilité de la maladie, recherche des signes évocateurs de prédisposition néoplasique et sert à évaluer la réponse aux traitements en déterminant la pente évolutive tumorale.

Les moyens d'imagerie dont nous disposons sont d'ordre morphologique (échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), endoscopique (écho-endoscopie) et métaboliques (scintigraphie des récepteurs à la somatostatine et tomographie par émission de positrons)

### 1. Echographie

C'est un examen de première intention car peu coûteux et non invasif. Elle peut retrouver la tumeur primitive sous l'aspect typique d'une masse hypo-échogène, arrondie et bien limitée. Toutefois, chez le sujet jeune, le parenchyme pancréatique étant généralement moins échogène que chez ses aînés, la tumeur peut apparaître iso voire hyper-échogène. Mais l'échographie est très vite limitée par sa faible résolution spatiale et le barrage gazeux que représentent l'estomac et le côlon transverse.

### 2. Scanner

Le scanner représente, avec l'IRM, l'imagerie morphologique de référence. Leur performance est inférieure à celle de l'écho-endoscopie pour localiser des petites tumeurs pancréatiques notamment les TNEDP fonctionnelles, mais ils restent des examens indispensables au bilan d'extension locorégional, c'est à dire à la recherche d'une thrombose mésentérique supérieure ou portale et d'adénopathies, et au bilan d'extension métastatique.

L'aspect TDM est très variable selon que la tumeur soit d'aspect typique, hyper-vascularisée, ou atypique, plutôt fibreuse. Elle doit être tri-phasique avec un temps précoce (artériel tardif à 30 s et pancréatique à 40 s), portal (70-80 s) puis tardif (> 5 min). La réaction fibreuse accompagnant les métastases peut être responsable d'un aspect bosselé du foie.

La forme dite « typique » ne représente qu'environ 45 à 55 % des cas et est plus fréquente dans les insulinomes (Figure n°2). Elle est représentée par un nodule bien limité, iso-dense ou spontanément hypodense avant injection de produit de contraste, hyperdense après injection à la phase artérielle et/ou pancréatique (« flash » artériel), l'hyperdensité persistant mais devenant moins marquée à la phase veineuse portale.

L'autre forme, plutôt fibreuse est celle de 30 à 40 % des TNEDP. Les gastrinomes se présentent volontiers ainsi. La tumeur prend alors l'aspect d'une masse spontanément hypo ou isodense, plus ou moins calcifiée, prenant progressivement le contraste.

Enfin, les tumeurs non sécrétantes sont le plus souvent hétérogènes, de grande taille, avec un remaniement nécrotique central leur donnant un aspect en cocarde, et très souvent associées à une thrombose de la veine mésentérique supérieure et/ou portale.

D'autres aspects moins fréquents pourront être rencontrés, notamment les formes miliaires hépatiques, les formes hypo-vasculaires, les formes pseudo-angiomateuses, et les formes purement fibreuses.

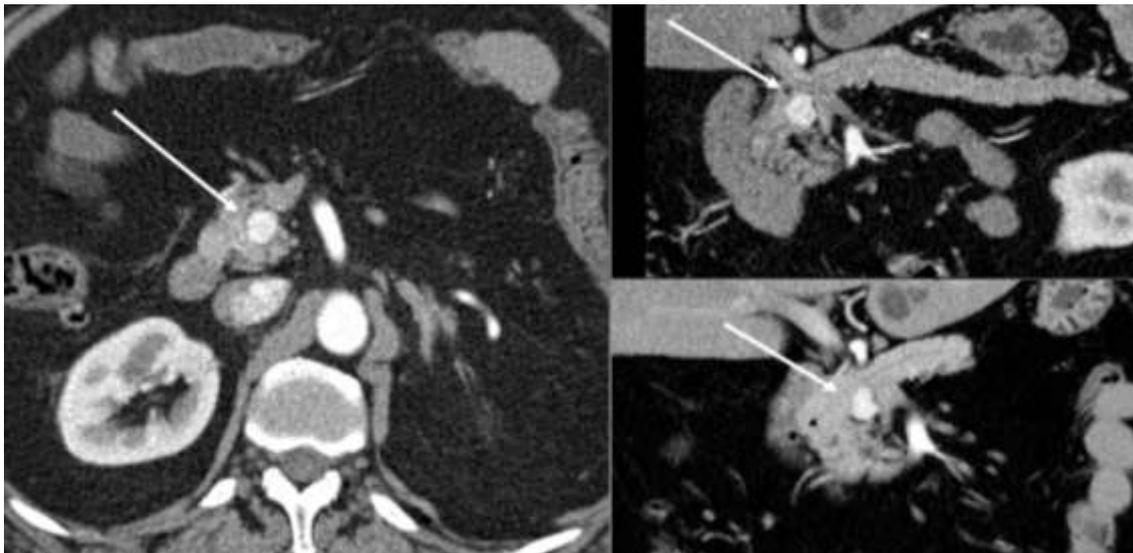


Figure n°2 : aspect hypervascularisé d'un insulinome de la tête du pancréas.

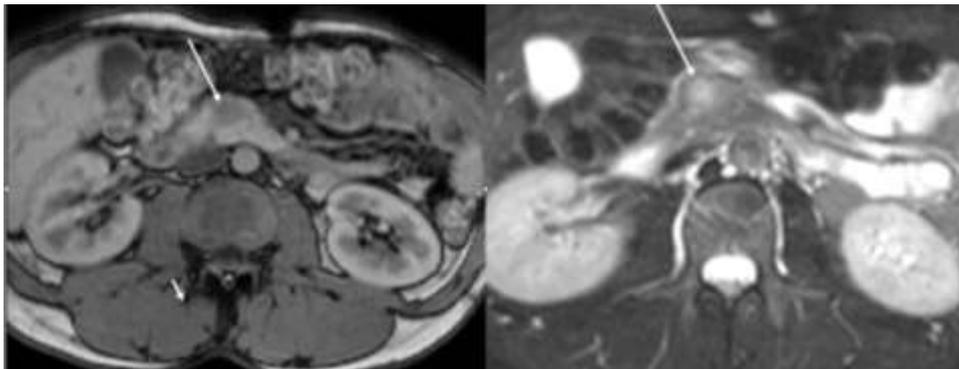
### 3. IRM

L'IRM a une forte résolution de contraste mais son pouvoir de résolution spatiale est moins performant que le scanner. Sa résolution spatiale s'est beaucoup améliorée ces dernières années grâce aux nouvelles techniques d'acquisition et de reconstruction tridimensionnelle.

Une étude de Dromain et al. publiée en 2009, portant sur 55 patients porteurs de 68 TNEDP retrouvait une sensibilité de 95 % pour cet examen <sup>9</sup>. La séquence en pondération T2 est celle qui avait le meilleur contraste entre la tumeur et le parenchyme pancréatique chez 35 % des patients. Chez 31 % des patients, le meilleur taux de détection se faisait en séquence dynamique à la phase artérielle, et chez 14 % des patients à la phase tardive. Les séquences de diffusion réalisées chez 21 patients se révélaient moins performantes (65 % de sensibilité).

Certaines tumeurs neuro-endocrines sont très bien visualisées sur les séquences en pondération T1 et T2 sans injection. En particulier, la séquence en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse présente un très bon contraste entre la tumeur (en hypo-signal) et le parenchyme pancréatique (en hyper-signal). Après l'injection, la tumeur se rehausse intensément mais de façon comparable au pancréas sur les 2 premières phases de l'injection, ce qui diminue le contraste entre la tumeur et le parenchyme. Enfin, à la phase tardive, la tumeur réapparaît en hyper-signal par rapport au parenchyme pancréatique environnant.

Figure n°3 : IRM



a : T1 en opposition de phase

b : T2 en saturation de graisse

Il faudra garder en tête que les diagnostics différentiels des TNEDP hyper-vascularisées vues à l'IRM et à la TDM sont les métastases de cancer du rein, des mélanomes et les tares accessoires. Les autres cancers donnant des métastases pancréatiques sont les cancers broncho-pulmonaires, mammaires et colorectaux.

#### 4. *Echo-endoscopie*

C'est l'examen à privilégier pour localiser la tumeur primitive puisqu'il est très sensible, spécifique (environ 90 %), et peu invasif. Un inconvénient majeur est que c'est un examen opérateur-dépendant et que de tels chiffres sont le résultat d'une expertise certaine.

Une exploration rigoureuse du pancréas et de la paroi duodénale est en effet une des clefs de la performance de cet examen. Il permet en outre de réaliser des biopsies.



Ponction sous écho-endoscopie d'une TNE du corps du pancréas.

Dans la série de Mirallié *et al.* publiée en 2002, portant sur 54 malades, la sensibilité de détection des insulinomes est de 85%, et celle des gastrinomes de 46% pour les lésions duodénales, 75% pour les lésions pancréatiques et 57% pour les atteintes ganglionnaires<sup>10</sup>.

Les TNEDP sont hypo-échogènes, homogènes et à limites nettes dans la majeure partie des cas (80%), mais peuvent aussi revêtir un aspect kystique ou hétérogène, surtout quand il s'agit de tumeur de grande taille. La taille est inférieure à 2 cm dans 70 % des cas. Elles sont uniques en cas d'apparition sporadique et généralement multiples en cas de néoplasie endocrinienne multiple.

L'écho-endoscopie permet de faire le bilan d'extension loco-régional (recherche d'envahissement ganglionnaire et vasculaire) et de réaliser des ponctions biopsies pour affirmer le diagnostic anatomo-pathologique.

Sa sensibilité est toutefois moindre dans le cas des gastrinomes duodénaux ne dépassant alors guère les 50 % (ce qui est tout de même mieux que la fibroscopie oeso-gastro-duodénale), et lorsque la tumeur se trouve dans le pancréas caudal ou dans les adénopathies péri-pancréatiques (sensibilité d'environ 55 %).

##### 5. Scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS)

Appelée aussi scintigraphie à l'octréoscan®, c'est la technique scintigraphique de référence dans pour les TNEDP bien différenciées. C'est un examen non invasif qui permet la détection in vivo des récepteurs à la somatostatine exprimés par la majorité des tumeurs

neuro-endocrines. Le radio-traceur utilisé est le pentétréotide marqué à l'indium 111, dirigé spécifiquement contre les sous-types 2 des récepteurs à la somatostatine (SST 2) et dans une moindre mesure contre les SST 3 et SST 5.

Le but de la SRS est de localiser le primitif et d'en faire le bilan d'extension, en tenant compte de la fixation physiologique du foie, de la rate, et de la vessie chez tous les patients, de la thyroïde, de l'hypophyse et des intestin chez la plupart des patients. Il faudra se méfier d'une rate accessoire pouvant nous induire en erreur.

L'acquisition des images est pratiquée de 4 à 24 heures après l'injection de l'octréoscan®. Si à 24 heures on ne peut pas distinguer la fixation pathologique de la fixation physiologique, on peut répéter l'acquisition des images à 48 heures.

D'après Mirallié *et al.*, la scintigraphie à l'octréoscan® (SRS) est un examen peu sensible pour la détection des insulinomes (47%). Pour les gastrinomes, la sensibilité était de 65% pour les lésions situées dans le triangle du gastrinome, 20% pour les lésions pancréatiques gauches, 71% pour les métastases à distance. L'association de la SRS et de l'écho-endoscopie faisait passer la sensibilité de détection des insulinomes et des gastrinomes à 94% <sup>10</sup>.

Une autre étude a montré que, toutes tailles confondues, la SRS permettait de visualiser 73% des gastrinomes (100% des gastrinomes de plus de 3 cm, mais seulement 20% des gastrinomes de moins de 5 mm, et 30 % de ceux de moins de un cm), 100% des glucagonomes, 88% des vipomes, 73% des TEP non fonctionnelles<sup>11</sup>.

La SRS améliore le bilan d'extension des tumeurs neuro-endocrines en trouvant des lésions supplémentaires chez plus de 10 % des patients. Elle permet également une imagerie corps entier de grande spécificité une fois le diagnostic de tumeur neuro-endocrine posé. Par conséquent, la SRS complète l'analyse de l'extension tumorale abdominale extra-hépatique, osseuse et médiastinale.

Sa positivité est un bon facteur prédictif de réponse à la radiothérapie métabolique et un marqueur de bonne différenciation tumorale.

Cet examen fait donc partie du bilan de référence dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques.

## 6. La TEP aux analogues de la somatostatine marqués au gallium-68

Plusieurs analogues (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE) possédant une affinité particulière pour tel ou tel sous-type de récepteur peuvent être marqués au gallium-68 et

utilisés en imagerie TEP. Ces radio-traceurs ne sont pas disponibles en routine en France et leur place reste à définir, mais leur utilisation pourrait être bénéfique au patient.

Outre l'apport précieux dans le bilan d'extension, grâce à la forte affinité de l'analogue utilisé envers les différents types de récepteurs, le PET-scan au 68Ga-DOTATOC devrait aussi présenter un intérêt dans la sélection des patients éligibles à la radiothérapie métabolique aux analogues marqués de la somatostatine.

#### **a) Comparaison entre PET scan aux analogues, scanner et IRM**

Une étude publiée en 2010 s'est intéressée à l'impact induit par cette nouvelle technique d'imagerie dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées<sup>12</sup>. Comme nous l'avons vu plus haut, l'imagerie conventionnelle ne détecte pas toutes les tumeurs, tant au niveau du site primitif qu'au niveau métastatique notamment quand les lésions secondaires sont de petite taille. Or l'établissement d'un bilan d'extension précis est fondamental pour proposer le ou les traitements les plus adéquats aux patients.

Pour cette étude ont été évalués 52 patients atteints de TNE prouvées histologiquement, afin de comparer l'apport du PET-scan au 68Ga-DOTATOC par rapport au scanner et/ou à l'IRM : les patients avaient tous, en plus de l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM), un PET-scan au 68Ga-DOTATOC. Le DOTATOC est un analogue de la somatostatine ayant une affinité envers les sous-types 2 des récepteurs à la somatostatine dix fois supérieure à celle de l'octréoscan®. Tous les examens étaient positifs avec au moins une hyperfixation. Chez 3 des 4 patients pour lesquels le primitif n'avait pas été retrouvé initialement à l'imagerie conventionnelle, le PET-scan au 68Ga-DOTATOC a permis d'identifier le primitif qui s'avérait être une tumeur mesurant moins de 1,5 cm, respectivement au niveau du jéjunum, de l'iléon, et du pancréas. Le PET-scan au 68Ga-DOTATOC retrouvait en outre des métastases supplémentaires chez 22 des 33 patients porteurs de métastases hépatiques mises en évidence à l'imagerie conventionnelle.

Au total, le PET-scan au 68Ga-DOTATOC aura ainsi induit une modification dans la prise en charge de la maladie chez 31 des 52 patients inclus dans l'étude, soit 59,6%. Pour illustrer cette affirmation, on retiendra que parmi les 15 patients candidats à la transplantation hépatique au terme du bilan d'extension par la TDM et/ou l'IRM, 7 d'entre eux (46,6%) ont finalement du être récusés en raison de la découverte de sites métastatiques extra-hépatiques mis en évidence au PET-scan au 68Ga-DOTATOC.

Cette étude montre donc clairement la supériorité du PET-scan au 68Ga-DOTATOC par rapport à l'imagerie conventionnelle quant à la précision du bilan d'extension, avec en

conséquence une modification de la prise en charge de plus d'un patient sur deux. Cette précision repose principalement sur la forte affinité du DOTATOC envers les sous-types 2 des récepteurs à la somatostatine, et aux sous-types 5 dans une moindre mesure ; ceci explique la meilleure capacité du DOTATOC, comparativement à l'octréoscan®, à détecter des petites lésions (à partir de 5 mm) y compris en cas de faible expression des récepteurs à la somatostatine. Ainsi, les insulinomes qui expriment faiblement les sous-types 2 et les sous-types 5 des récepteurs à la somatostatine, échappent à la détection par l'octréoscan® dans plus de 50% des cas, et pourraient sans doute être mieux visualisés par le PET-scan au 68Ga-DOTATOC.

### **b) Comparaison entre PET scan et SRS**

La supériorité du PET scanner aux analogues marqués de la somatostatine par rapport à l'octréoscan® a aussi été démontrée, notamment dans l'étude israélienne parue en 2010 dans *Imaging And Biology* <sup>13</sup>. Dans cette étude, le rendement du PET scan au 68Ga-DOTANOC est comparé à celui de la scintigraphie à l'octréoscan® via 19 patients atteints de carcinome neuro-endocrine bien différencié (CNEBD) : 8 carcinoïdes, 9 TNE duodéno-pancréatique et 2 CNEBD de primitif inconnu. Un des critères principaux d'inclusion était d'avoir déjà eu une scintigraphie à l'octréoscan® positive. Les patients retenus ont tous passé une nouvelle scintigraphie à l'octréoscan® et un PET scan au 68Ga-DOTANOC dans le cadre du staging et du suivi. Les foyers d'hyperfixation pathologiques se localisaient dans différentes régions : les régions hépatiques, pancréatiques, osseuses, ganglionnaires et le tractus digestif. D'autres régions anatomiques présentaient des hyperfixations d'allure pathologiques à seulement l'un ou l'autre des deux examens comparés : les tissus mous, le cerveau, la thyroïde, les amygdales et le rein. Tous les foyers d'hyperfixation révélés par l'une ou l'autre des deux techniques d'imagerie fonctionnelles étaient ré-analysés ensuite par imagerie conventionnelle.

Sur les 19 patients, 41 régions anatomiques étaient le siège de fixations concordantes aux deux examens. Le PET scan au 68Ga-DOTANOC retrouvait de son côté 21 régions d'allure pathologique supplémentaire et la scintigraphie à l'octréoscan® 15 régions supplémentaires. Soixante-seize pour cent des régions hyperfixantes aux deux examens d'imagerie fonctionnelle étaient retrouvées au contrôle par l'imagerie conventionnelle (scan, IRM, échographie). Les régions ne fixant qu'au PET scan au 68Ga-DOTANOC étaient vérifiées dans 71% des cas (15 sur 21 patients) alors que celles qui ne fixaient qu'à la

scintigraphie à l'octreoscan® n'étaient retrouvées que dans 27% des cas (4 sur 15 patients). De plus, les foyers de fixation décrits uniquement à la scintigraphie étaient flous et plutôt suspects que clairement identifiés comme des sites tumoraux tandis que ceux décrits seulement au PET scan au 68Ga-DOTANOC étaient bien contrastés et ont permis, par exemple, de retrouver un des deux primitifs inconnus auparavant, et non vus à la scintigraphie, et une adénopathie inter-aortico-cave. Les foyers d'hyperfixation supplémentaires du PET scan ont eu par la suite une implication dans le staging chez 4 des 19 malades, avec une implication thérapeutique pour 3 d'entre eux.

Cette étude a montré que le TEP scan retrouvait significativement plus de vrais foyers de fixation que la scintigraphie, tout en étant un examen mieux toléré par les patients, avec un protocole d'acquisition des images bien plus rapide, et moins irradiant. Le PET scan au 68Ga-DOTANOC devrait donc à terme remplacer la scintigraphie à l'octreoscan®, aussi bien lors du bilan d'extension de la maladie qu'au cours du suivi du malade.

Les images suivantes (figures n°2 et n°3) montrent bien la différence en terme de netteté des images en fonction du radio-traceur utilisé.

Figure n°2 :

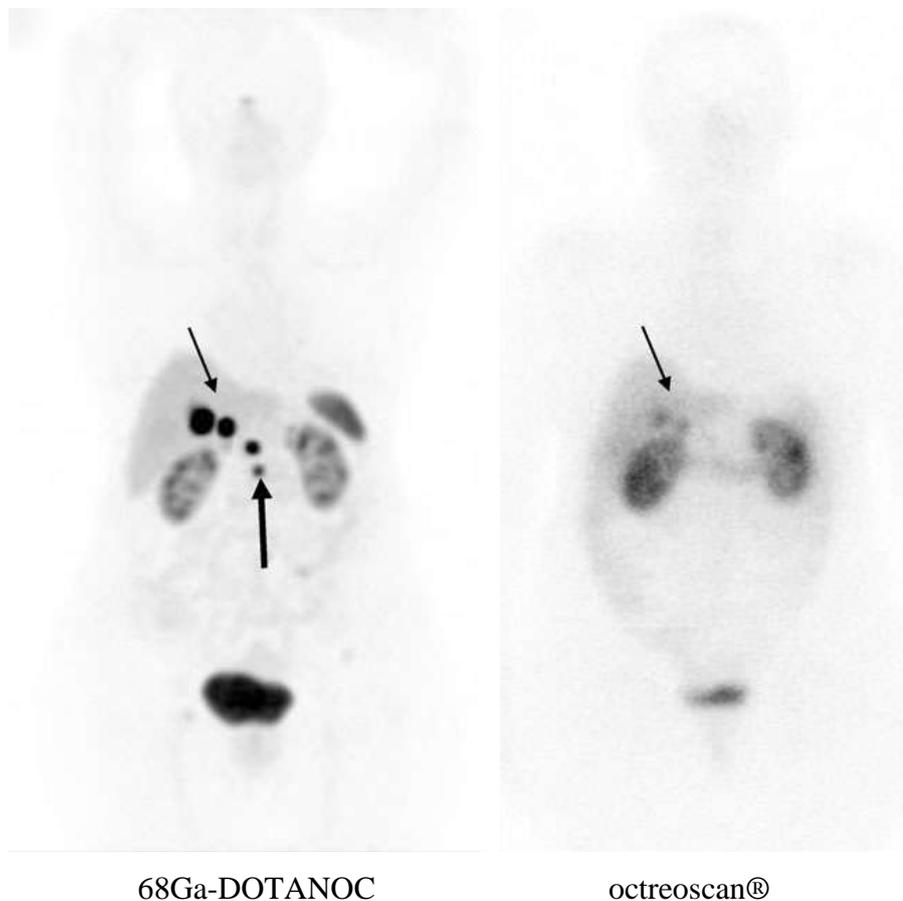
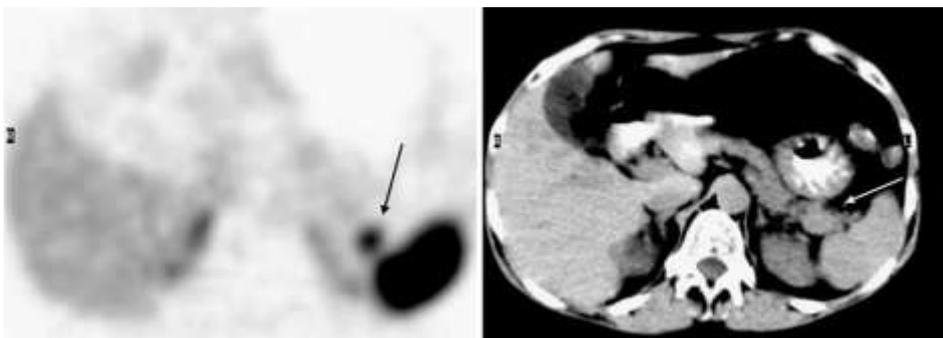


Figure n°3 : PET scan au  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC positif (la SRS était négative)



### 7. TEP-SCAN au 18-FDG

La tomographie par émission de positrons au 18-fluoro-désoxyglucose trouve sa place dans le bilan d'extension et le suivi des TNEDP qui ne fixent pas l'octréoscan®.

Elle présente aussi un intérêt en cas d'index mitotique élevé (plus de 10 mitoses sur 10 champs à fort grossissement) ou de présentation clinique en opposition avec le classement anato-pathologique.

La TEP au 18-FDG semble en effet avoir une valeur pronostique, puisque les cellules différenciées sont celles qui prolifèrent le plus, avec par conséquent une consommation glucidique plus importante que les cellules des tumeurs bien différenciées, et donc une fixation du radio-marqueur 18-FDG plus importante. Cet examen est donc particulièrement important dans le bilan d'extension et l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie des tumeurs neuro-endocrines peu différenciées.

En ce qui concerne les TNEDP bien différenciées, c'est un examen moins performant que la SRS mais pouvant être utile pour évaluer le potentiel évolutif de la maladie.

Au total, on peut retenir qu'une TNEDP qui fixe intensément à l'octréoscan® et peu à la TEP a de forte chance d'être de meilleur pronostic qu'une TNEDP qui fixe peu à l'octréoscan® et intensément à la TEP au 18-FDG <sup>14</sup>. La fixation à l'Octréoscan® est un facteur de bonne différenciation tumorale alors que la fixation au TEP scan 18-FDG est un marqueur de prolifération.

## **B. Moyens opératoires**

### *1. Exploration chirurgicale*

Une fois le diagnostic posé, dans le cas d'un diagnostic biologique (insulinome ou gastrinome le plus souvent), le chirurgien peut être amené à réaliser une laparotomie pour localiser la tumeur. La procédure chirurgicale doit être rigoureuse : après une exploration abdominale soigneuse, la glande pancréatique doit être largement exposée grâce à la manœuvre de Kocher et à la dissection des bords supérieur et inférieur de la glande. Le pancréas devient alors accessible à une palpation bi-digitale et peut être complètement exploré par échographie per-opératoire.

### *2. Echographie per-opératoire*

L'utilisation de l'échographie per-opératoire permet d'identifier 88% des insulinomes, 91% des gastrinomes pancréatiques, et environ 30% des gastrinomes duodénaux<sup>15</sup>.

Elle est aussi utile pour mesurer la distance séparant la TNEDP du canal pancréatique principal, évaluer le risque de fistule pancréatique en cas d'énucléation, et guider ainsi le type de résection, typique ou atypique. (cf chapitre VIII.1.a)

### *3. Transillumination et duodénotomie*

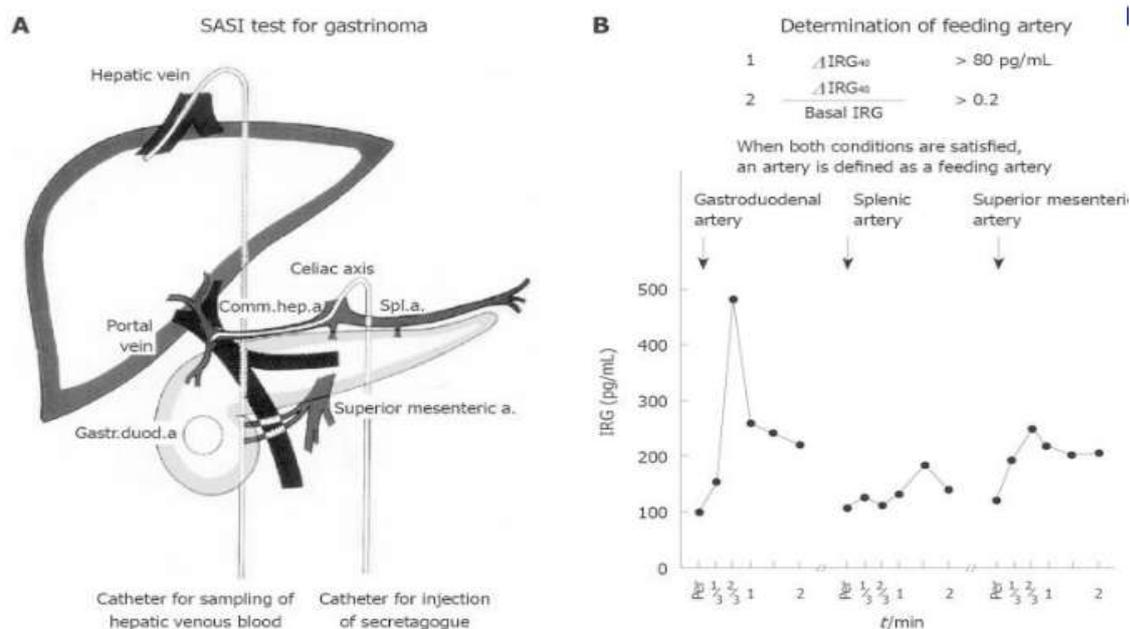
Le taux de détection des gastrinomes duodénaux peut être augmenté grâce à la transillumination duodénale complétée d'une courte incision longitudinale duodénale de trois centimètres. Cette manœuvre offre la possibilité d'examiner toute la muqueuse duodénale. Selon Norton *et al.*, ce protocole permet de passer d'un taux de détection de 26 % avec l'échographie per-opératoire seule à 92 % en y associant la palpation bi-digitale, la transillumination et la duodénotomie<sup>16</sup>.

#### 4. SASI-test : Selective Arterial Secretagogue Injection Test

Des progrès récents dans les techniques de localisation peuvent nous aider ; ainsi, le test d'injection intra-artériel de sécrétagogue (sécrétine ou calcium) couplé à la scintigraphie des récepteurs à la somatostatine (SASI test : Selective Arterial Secretagogue Injection Test. Illustration en figure n°4) peut aider à la localisation des TEP fonctionnelles de petite taille (jusqu'à moins de 5 mm).

Initialement décrit pour la localisation des gastrinomes, ce test est devenu utile pour celle des glucagonomes et insulinomes. La technique repose sur une artériographie abdominale. Un sécrétagogue (30 UI de sécrétine en cas de gastrinome, 1 mL de gluconate de calcium à 8.5% en cas d'insulinome ou de glucagonome) est injecté à un moment « t » dans l'artère splénique, l'artère gastroduodénale, et l'artère mésentérique supérieure. Parallèlement, 2 mL de sang veineux sus-hépatique est prélevé via un cathétérisme veineux fémoral avant, 20 s, 40 s, et 60 s après l'injection du sécrétagogue pour déterminer les variations du taux de l'hormone concernée dans les veines sus-hépatiques. Quand le taux d'hormone est significativement augmenté 40 s après l'injection, l'artère en question est supposée être l'artère nourricière du territoire où se trouve la TNEDP. Une localisation encore plus précise est possible si l'on injecte le sécrétagogue dans de façon plus sélective. La sensibilité et la spécificité du SASI-test dans la détection des gastrinomes et insulinomes est supérieure à 90%<sup>17</sup>.

Figure n°4 : SASI-test



### **C. Que faire en l'absence de localisation ?**

Quand malgré tous les moyens exposés ci-dessus, pré et per-opératoire, ne parviennent pas à mettre en évidence la localisation tumorale, la littérature statue clairement sur l'inutilité d'une résection à l'aveugle <sup>16</sup>.

En effet, dans le cas des insulinomes, le fait de ne pas avoir de localisation préférentielle au sein même du pancréas et d'avoir un taux faible de malignité (moins de 10 % des cas) doit conduire le chirurgien à s'abstenir de toute résection pancréatique. Pour les gastrinomes, bien que le taux de malignité soit ici très important (60-90%), une résection aveugle serait disproportionnée d'une part à cause de la grande variabilité de localisation au sein du triangle du gastrinome, et d'autre part du fait d'un très bon contrôle symptomatique et de la progression de la maladie sous traitement médical <sup>18</sup>. La surveillance rapprochée semble donc justifiée. Les IPP ont d'ailleurs restreint les indications de chirurgie dans ce contexte (vagotomies, antrectomie, gastrectomie totale).

## **VII. TRAITEMENTS**

Le traitement des TNEDP requiert un avis pluridisciplinaire et doit se focaliser sur la prolongation de la survie, le contrôle des symptômes, et l'amélioration de la qualité de vie des patients. La chirurgie demeure le seul traitement curatif, par conséquent toutes les maladies à un stade localisé devraient naturellement être réséquées.

Malheureusement, un grand nombre de TNEDP ne sont pas accessibles à une résection à visée curative. Les patient concernés peuvent toutefois bénéficier d'une chirurgie de cyto-réduction ou d'un autre procédé interventionnel non chirurgical (radiofréquence, chimio-embolisation), ainsi que de nombreux traitements médicaux (analogues, chimiothérapie, biothérapies, radiothérapie métabolique) permettant un contrôle fonctionnel et/ou prolifératif.

### **A. Traitement de la tumeur primitive localisée : la chirurgie**

Les tumeurs fonctionnelles neuro-endocrines pancréatiques localisées indiquent la chirurgie. Le choix de la procédure chirurgicale (résection typique ou atypique) dépend du risque de malignité (type histologique, MIB-1, Ki-67, taille, etc...). Il a d'ailleurs été démontré que la chirurgie pour TNEDP avait de meilleurs résultats que pour d'autres types de cancer du pancréas <sup>19</sup>.

### *1. Chirurgie d'épargne pancréatique (atypique)*

Une résection atypique (énucléation, pancréatectomie intermédiaire), présente l'avantage de préserver du parenchyme pancréatique, diminuant ainsi le risque d'insuffisance endocrine ou exocrine pancréatique, mais dans ce type de procédure il n'y a habituellement pas de curage ganglionnaire.

Une énucléation peut ainsi être indiquée en cas de lésion unique, encapsulée, de dimension limitée (< 4 cm de diamètre) <sup>20</sup>, étant suffisamment à distance du canal de Wirsung pour avoir un risque acceptable de fistule post-opératoire (distance communément admise de 5 mm). C. Brient (thèse de médecine, Nantes 2011) a récemment montré que cette distance pouvait être revue à la baisse : l'évaluation de 67 patients montrait que le risque de fistule pancréatique devenait significatif lorsque la tumeur se trouvait à moins de 2 mm du canal de Wirsung <sup>21</sup>. Quand la tumeur est dans le corps et/ou trop proche du canal de Wirsung, il peut alors être indiquée une pancréatectomie intermédiaire.

Les insulinomes et les petites tumeurs non fonctionnelles représentent les principales indications de résection atypique dite aussi d'épargne pancréatique.

Cette indication peut aussi être proposée dans le cas d'un gastrinome localisé, car même si le risque de malignité est estimé entre 50 et les 90 % en fonction des séries, une énucléation permet d'obtenir une survie à 10 ans de 90% au prix d'une diminution de la survie sans récurrence à 50% contre 90% en cas de résection typique <sup>18</sup>. Si on opte pour une résection atypique du ou des gastrinomes, on y associera un curage ganglionnaire.

La prise en charge des TNEDP non fonctionnelles de moins de 2 cm est controversée. Certains auteurs pensent qu'il faut l'énucléer ou la réséquer selon une chirurgie typique en fonction du grade histologique ; Sa Cunha (communication orale, Angers 2011) suggère de surveiller les TNEDP bien différenciées de bas grade car l'énucléation pancréatique n'est pas dénuée de morbidité. Cette attitude n'est pas consensuelle, l'énucléation pouvant être préférée à la simple surveillance.

## 2. Résection chirurgicale typique

Dans toutes les autres situations, c'est à dire en cas de TNEDP sécrétantes (sauf insulinome non métastatique) ou en cas de TNEDP non sécrétantes de plus de 2 cm, une résection typique (duodéno-pancréatectomie céphalique ou pancréatectomie gauche selon le site du primitif) reste le standard. En effet, en cas de malignité, ce type de résection emporte le tissu ganglionnaire potentiellement envahi comme dans le cas des tumeurs exocrines du pancréas.

La chirurgie curative reste envisageable même si le caractère radical de l'exérèse est douteux ou obtenu en sacrifiant des organes de voisinage (estomac, côlon, rein, surrénale) ou vasculaire plus large. Ce type de prise en charge agressive est justifié entre autre par la série italienne de Falconi *et al.* où la survie médiane dans ce groupe de patient atteint 65 mois, même si 66% d'entre eux développent des métastases au cours du suivi <sup>8</sup>.

### **B. Traitement de la maladie à un stade métastatique**

Au moment du diagnostic, 60% des TNEDP non-fonctionnelles et 50 % des gastrinomes sont métastatiques. Dans deux tiers des cas, les métastases hépatiques sont d'emblée bilobaires.

#### 1. Chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix et la seule option curative, mais les avantages doivent être bien pesés face aux risques encourus. Elle n'est bien sûr envisageable qu'en cas de tumeur bien différenciée ; les peu différenciées sont assimilées aux carcinomes bronchiques à petites cellules, ont une évolution très rapide avec un mauvais pronostic et sont traitées en première intention par chimiothérapie systémique (VP16-CDDP), ce qui permet d'obtenir seulement 50% de réponse objective, avec peu d'impact sur la survie, et ce au prix d'une toxicité élevée <sup>22</sup>.

Quand la résection curative n'est pas envisageable, la chirurgie peut tout de même conserver une place palliative. Une évaluation soigneuse préopératoire de la taille tumorale, de la localisation, et de la sécrétion hormonale est cruciale pour le succès des différentes stratégies chirurgicales. Un traitement néo-adjuvant est parfois nécessaire pour rendre une

tumeur résécable, et un traitement péri-opératoire par analogues de la somatostatine peut-être indispensable, surtout pour les patients avec un syndrome sécrétoire afin de limiter les risques de syndrome hormonal incontrôlable mettant en jeu le pronostic vital au moment de l'anesthésie.

L'exérèse hépatique envisagée doit prendre en compte le volume de foie résiduel afin d'éviter l'insuffisance hépatique post-opératoire. Si le foie fonctionnel restant après hépatectomie (FFR) est insuffisant, alors l'hépatectomie est contre-indiquée. L'embolisation préopératoire de l'hémi-foie à réséquer permet d'augmenter le FFR par régénération compensatrice contralatérale. Le FFR est calculé à partir de la TDM hépatique tridimensionnelle qui permet une évaluation fiable et reproductible du volume hépatique prévisionnel. L'embolisation portale est schématiquement indiquée si le FFR < 25% sur foie sain, < 35% en cas de chimiothérapie prolongée<sup>23 24</sup>. Il peut donc être nécessaire de mettre en place des stratégies sophistiquées, avec embolisation portale et exérèse en plusieurs temps, pour rendre des métastases hépatiques résécables.

#### **a) Chirurgie en intention curative (R0-R1)**

Quand la résection chirurgicale R0 (résection microscopiquement complète) ou R1 (résection macroscopiquement complète) est techniquement réalisable aussi bien sur le primitif que sur les métastases et que le patient est opérable, alors une attitude chirurgicale agressive doit être proposée, que les métastases hépatiques soient synchrones ou métachrones. En effet, la résection en un temps du primitif et des métastases ne semble pas être un facteur pronostique péjoratif. Malheureusement, au diagnostic, ceci n'est réalisable que dans moins de 20% des cas étant donné le caractère fréquemment multifocal et bilatéral d'emblée des métastases hépatiques. Quand cette stratégie est réalisable, la survie actuarielle à 5 ans atteint 73%, mais la récurrence hépatique reste la règle.

#### **b) Chirurgie cytoréductrice (R2)**

La prise en charge appropriée des patients dont la résection est incomplète macroscopiquement (chirurgie R2) - par exemple en cas d'exérèse complète trop dangereuse en raison d'un envahissement loco-régional majeur ou de métastases hépatiques non

complètement résécables- est toujours débattue. Le concept de chirurgie cytoréductrice ou encore de « Debulking » trouve ici son sens.

L'ENETS recommande de toujours considérer la résection des métastases hépatiques, aussi bien pour les TNEDP fonctionnelles que les TNEDP non fonctionnelles bien différenciées dès lors qu'il n'y a pas d'autres sites métastatiques que le foie et que plus de 90% de la masse tumorale semble résécable (le terme de « masse tumorale » comprend aussi bien la tumeur primitive que les ganglions envahis et les métastases). En effet, il a été démontré qu'une telle cytoréduction permettait de contrôler les symptômes de la maladie, de potentialiser significativement les traitements alternatifs, et de prolonger la survie <sup>25 26 27</sup>. C'est souvent la seule option thérapeutique possible chez les patients présentant une symptomatologie hormonale incontrôlable par les traitements médicaux, détériorant considérablement la qualité de vie, parfois même en mettant en jeu le pronostic vital (crises d'hypoglycémie majeures, ulcères perforés...). Avec le développement de traitements médicaux, ces chirurgies sont de moins en moins indiquées et limitées aux tumeurs fonctionnelles.

Le geste est défini selon la localisation des lésions, il peut s'agir d'une ou de plusieurs métastasectomies, ou d'une hépatectomie réglée ou étendue, parfois associée de façon concomitante ou différée à l'exérèse de la tumeur primitive.

### **c) Transplantation hépatique**

La transplantation hépatique (TH) reste une option thérapeutique possible chez des malades sélectionnés atteints de TNE bien différenciées. Bien que la TH puisse rentrer dans le cadre d'une exérèse du primitif et des métastases en un temps (hépatectomie totale), une approche en deux temps présente l'avantage d'apprécier la stabilité de la maladie entre l'exérèse de la tumeur primitive et la transplantation. Les malades qui évoluent rapidement ne sont pas de bons candidats à la transplantation. La présence de métastases extra-hépatiques et non l'existence d'adénopathies locorégionales est une contre-indication absolue à la TH.

La transplantation hépatique à partir de donneur vivant présente l'avantage certain d'en optimiser la programmation et d'en raccourcir le délai qui peut aller de quelques semaines à quelques mois. Elle serait la plus profitable et donc indiquée aux malades opérés du primitif, jeunes (généralement avant 50 ans) ayant des métastases exclusivement hépatiques de tumeurs neuro-endocrines bien différenciées non résécables, peu progressives,

et pour lesquels l'histologie retrouve une faible activité proliférative (Ki-67 inférieur à 10 % voire 5 %).

#### **d) Chirurgie purement palliative**

Il pourra être discuté au cas par cas la nécessité de réaliser une dérivation interne gastro-jéjunale, cholédoco-jéjunale ou tout autre type de dérivation palliative en cas d'envahissement loco-régional responsable d'une dégradation franche de la qualité de vie, si les traitements non chirurgicaux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

#### *2. Analogues de la somatostatine*

Les analogues de la somatostatine à longue durée de vie (lanréotide, octréotide) sont très utiles dans la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines, puisque 90% des TNEDP expriment des récepteurs à la somatostatine. La liaison de l'analogue à son récepteur inhibe la sécrétion hormonale tumorale et améliore ainsi significativement la symptomatologie. L'activité anti-tumorale (antiproliférative et anti-angiogénique) des analogues à la somatostatine a de plus été démontrée grâce à l'étude PROMID <sup>28</sup>.

Les analogues sont donc indiqués pour contrôler la symptomatologie des TNEDP fonctionnelles. Leurs exceptionnelles indications à visée anti-tumorale sont réservées aux patients métastatiques non résecables et lentement évolutifs.

#### *3. Chimiothérapie*

La chimiothérapie pour TNEDP maligne utilise principalement la streptozotocine (STZ), la doxorubicine, le 5-fluoro-uracile (5-FU), l'étoposide et la dacarbazine. Plus récemment ont été introduites de nouvelles molécules dans cette indication, telle la témolozomide, l'oxaliplatine et la capécitabine et sont en cours d'évaluation.

Il y a principalement deux combinaisons de drogues utilisées dans la prise en charge des TNEDP malignes. La première associe la STZ à la doxorubicine ou au 5-FU, la seconde le cisplatine à l'étoposide.

L'instauration de la chimiothérapie peut induire une crise hormonale qu'il faut anticiper.

### **a) Streptozotocine et doxorubicine ou 5-fluorouracile**

La STZ fait partie de la famille des alkylants mais son mécanisme exact de cytotoxicité n'est pas connu. Le 5-FU agit en tant qu'anti-métabolite inhibant la thymidilate synthase, provoquant ainsi la déplétion de thymidine et indirectement à la mort cellulaire. La doxorubicine, quant à elle, se lie à l'ADN et en empêche sa synthèse et celle de l'ARN.

La combinaison STZ et doxorubicine ou 5-FU est la chimiothérapie de première ligne des patients atteints de TNEDP bien différenciées malignes, non résecables, et évolutives.

### **b) Combinaison cisplatine et étoposide**

Le cisplatine a une activité comparable aux agents alkylants et inhibe la synthèse d'ADN. L'étoposide agit en tant qu'agent cytostatique bloquant la cellule en phase G2 et S inhibant ainsi la mitose.

Cette combinaison voit sa principale indication en cas de TNEDP peu différenciée. La combinaison cisplatine-étoposide a permis d'obtenir jusqu'à 50% de réponse objective chez les patients avec TNE peu différenciées ou anaplasiques.

### **c) Anti-angiogéniques (Everolimus et Sunitinib)**

Les anti-angiogéniques ont récemment montré leur efficacité anti-tumorale chez les patients métastatiques de TNEDP de grade 1 ou 2.

L'évérolimus est un inhibiteur des mTOR, protéine de type sérine-thréonine kinase stimulant la croissance et la prolifération tumorale, et l'angiogénèse. Il est indiqué en deuxième ligne de chimiothérapie, par voie orale.

Le sunitinib est lui aussi un anti-angiogénique agissant en inhibant la voie d'activation du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il a lui aussi montré une activité anti-tumorale chez les patients métastatiques de TNEDP, et est indiqué en seconde ligne de chimiothérapie.

#### **4. Radiothérapie Interne Vectorisée (PRRT : Peptide Receptor Radionuclide Therapy)**

L'utilisation des analogues de la somatostatine radio-marqués à l'Indium 111 (émetteur gamma), à l'Yttrium 90 ou au Lutecium 177 (émetteurs  $\beta^-$ ) est une modalité thérapeutique relativement récente et toujours en cours d'évaluation pour la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines inopérables et/ou métastatiques et peu évolutives. La PRRT n'est pas un traitement de routine ; il n'est disponible que dans quelques centres européens en 2011 (Rotterdam, Milan, Bâle...), mais pas en France. On peut ainsi être amené à envoyer un patient se faire traiter à l'étranger après entente préalable avec un médecin conseil.

Les sites tumoraux doivent être logiquement hyperfixants à la scintigraphie à l'octréoscan® ou au PET-scan aux analogues marqués pour que l'on pense pouvoir tirer bénéfice de cette thérapeutique. L'espérance de vie du patient doit être d'au moins 3 à 6 mois et il doit être dans un état général relativement bon (Karnofski Performance Score > 50%). L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min), des troubles hématologiques (anémie > 8 g/dl, thrombopénie < 75000 plaquettes, leucopénie), une cholestase, une hypoalbuminémie (< 30 g/l) ou encore l'insuffisance cardiaque sévère sont des contre-indications à la PRRT. Un traitement par analogues de la somatostatine à longue durée d'action doit être arrêté 6 semaines avant et remplacé par un analogue à courte durée d'action si nécessaire. Une néphro-radioprotection par perfusion d'acides aminés à base de lysine et d'arginine lors du traitement est indispensable.

### *5. Chimio-embolisation*

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique fait partie des traitements locorégionaux des métastases hépatiques de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques. Elle peut prendre en charge des métastases hépatiques non résécables parce que bilobaires et diffuses et non accessible à une prise en charge chirurgicale en plusieurs temps (nettoyage du foie gauche, embolisation portale droite puis hépatectomie droite). La procédure a généralement lieu sous anesthésie générale. Son principe repose sur le fait que les métastases hépatiques sont vascularisées essentiellement par le système artériel hépatique et non portal, contrairement au foie sain.

Elle permet de parvenir à un contrôle de la progression tumorale et à un contrôle symptomatique.

Plusieurs mécanismes agissent pour leur propre compte et se potentialisent :

### **a) L'embolisation**

Etant donné que la vascularisation des métastases hépatiques est quasi-exclusivement artérielle, l'embolisation va entraîner une ischémie puis une nécrose tumorale. Différents modèles et tailles de particules peuvent être utilisés selon que l'on souhaite une embolisation plus ou moins sélective et provoquant un simple ralentissement ou une stagnation complète du flux artériel. La taille des microsphères calibrées varie entre 300 et 500 µm (embosphère®).

### **b) Chimiothérapie intra-artérielle**

Elle apporte un bénéfice pharmacocinétique en permettant d'obtenir une concentration intra-hépatique jusqu'à 100 fois supérieure à celle obtenue par voie intraveineuse. Les molécules les plus utilisées sont la doxorubicine et la streptozotocine.

### **c) Le lipiodol®**

Le lipiodol® peut aussi être utilisée dans la procédure qui prend alors le nom de chimio-embolisation lipiodolée (CEL). Il correspond à de l'huile de pavot sauvage, radio-opaque ; en émulsion avec la chimiothérapie, il permet une vectorisation avec distribution préférentielle vers la tumeur et une embolisation temporaire, ce qui augmente le temps de contact entre les molécules de chimiothérapie et l'endothélium des vaisseaux tumoraux. Le lipiodol® s'extravase à travers l'endothélium des vaisseaux tumoraux et reste fixée plusieurs mois au sein des métastase hépatiques.

Les contre-indications sont la thrombose porte puisque la vascularisation du foie sain est alors elle aussi artérielle, l'insuffisance hépatocellulaire, un ictère rétionnel, et une anastomoses bilio-digestive puisque l'on risquerait une surinfection de la nécrose tumorale avec les conséquences parfois dramatiques qu'on lui connaît. Un patient ayant été réséqué du primitif au prix d'une DPC ne pourra donc pas bénéficier de chimio-embolisation ; il en sera de même pour le patient qui aura eu une dérivation bilio-digestive palliative.

## *6. Destruction locale des métastases hépatiques par radiofréquence(RFA)*

Plusieurs techniques de destruction trans-parenchymateuse des métastases hépatiques sont répertoriées : RFA (Radio Frequency Ablation), cryo-ablation, alcoolisation, brachythérapie.

La RFA est devenue la technique privilégiée de destruction locale des métastases hépatiques dans la plupart des centres experts, permettant d'obtenir une réduction du volume tumoral avant, pendant ou après hépatectomie. Elle consiste en la diffusion locale d'une hyperthermie autour de 60°C via une aiguille spéciale, dirigée sous contrôle radiologique au sein de la tumeur cible, et alimentée par un générateur de radiofréquence. La RFA peut se faire par voie transcutanée ou par abord chirurgical.

Elle est classiquement indiquée pour prendre en charge moins de 3-4 tumeurs de moins de 3-4 cm. Un antécédent d'anastomose bilio-digestive contre-indique la RFA à cause du risque de surinfection de la nécrose tumorale liée à la bile obligatoirement colonisée. Une localisation proche des veines sus-hépatiques, d'un canal biliaire, ou du pédicule hépatique ou de l'angle colique droit est aussi des contre-indications.

La RFA pour métastases de TNE semble donner moins de récurrences locales que lorsqu'elle est réalisée pour carcinome hépatocellulaire ou métastase de cancer colorectal (< 5%)<sup>29 30</sup>.

## VIII. SUIVI

### A. Moyens

L'ENETS a émis des recommandations en 2007 pour le suivi des malades atteints de TNEDP. Ces recommandations prennent en compte la différenciation tumorale, la classification de l'OMS pour le « staging » TNM, le « grading » Ki-67, l'évolution naturelle de la maladie et les moyens disponibles pour le suivi des malades dans les divers systèmes de santé européens.

Le suivi repose principalement sur l'imagerie et le dosage des marqueurs tumoraux. Cependant, le médecin lui aussi est apte à juger l'état général du patient ainsi que son pronostic grâce à un examen clinique minutieux, une évaluation de la perte de poids et de la masse musculaire, etc... Cependant, ces derniers critères ne permettent pas une comparaison intra ni inter-individuelle objective, possibilité qu'offrent l'imagerie (critères RECIST : Response Criteria In Solid Tumors) et le dosage des marqueurs tumoraux.

## *1. Imagerie*

Les moyens d'imagerie dont nous disposons pour le suivi du malade comprennent l'échographie abdominale, le scanner, l'IRM, la scintigraphie à l'octréoscan®, le PET-scanner aux analogues de la somatostatine couplés à différents radioéléments dans certains centres, l'endoscopie et l'écho-endoscopie. Le choix de l'imagerie dépend entre autres de l'expertise et du plateau technique où est suivi le patient.

L'échographie abdominale peut être utilisée dans le suivi si les échographies précédentes ont été suffisamment précises, avec des cibles déterminées comparables d'un examen à l'autre, mais il reste que c'est un examen peu reproductible et opérateur-dépendant.

Le scanner et l'IRM ont des sensibilités et des résolutions supérieures et ont supplanté l'échographie dans cette indication.

La scintigraphie à l'octréoscan® est de plus en plus remplacée par la PET-TDM au gallium 68 qui a une meilleure sensibilité, permettant ainsi de repérer plus de lésion. Il convient donc de ne pas changer de type d'imagerie nucléaire au cours du suivi pour ne pas conclure à tort à une progression ou à une régression de la maladie.

Dans la plupart des centres, les examens de référence pour le suivi restent l'IRM et le scanner car ce sont des examens disponibles, reproductibles, de bonne sensibilité et de haute résolution.

## *2. Marqueurs tumoraux*

De nos jours, le marqueur le plus commun des TNEDP non fonctionnelles est la chromogranine A (CgA). Son taux est généralement en corrélation avec la masse tumorale, et peut refléter la vitesse de croissance tumorale. Il faudra toutefois se méfier des situations augmentant sans valeur pathologique le taux de CgA, pouvant en gêner l'interprétation : gastrite chronique atrophique, insuffisance rénale, prise de médicaments anti-acides gastriques (antihistaminiques H2, inhibiteur de la pompe à protons). La Neurospecific Enolase (NSE) est un marqueur supplémentaire en cas de TNEDP peu différenciée.

Pour les TNEDP fonctionnelles, le taux plasmatique de l'hormone correspondante peut aussi servir de marqueur tumoral.

Les marqueurs tumoraux ne devraient être dosés qu'en présence d'imagerie positive afin d'éviter des procédures diagnostiques inutiles puisque sans impact sur le pronostic et la prise en charge du patient dans un tel cas de figure.

## **B. Recommandations**

### *1. Insulinomes bénins*

Après résection curative d'un insulinome sporadique bénin, il n'y a pas de suivi spécifique recommandé car les rares cas de récurrence ne pourraient de toute façon pas être prévenus par un suivi de routine. En revanche, si l'insulinome n'a pas pu être repéré ni par des moyens radiologiques, ni par des procédés per-opératoires, alors il convient de confier le patient à un centre expert.

### *2. Tumeurs de grade I réséquées ou non résécables*

La première évaluation radiologique du suivi a lieu à 6 mois (échographie, scanner ou IRM). En cas de négativité, l'examen sera répété 6 mois après puis annuellement.

La scintigraphie à l'octréoscan® doit être faite au moins tous les deux ans ou dès que les examens d'imagerie classique mettent en évidence une évolution de la maladie.

Le taux de Chromogranine A ne sera dosé qu'en présence d'une tumeur mise en évidence à l'imagerie et sera alors répété tous les 6 mois.

La durée de suivi n'est pas consensuelle, doit être d'au moins 4 ans et pour certains devrait être poursuivi à vie.

### *3. Tumeur de grade II ou III (maligne métastatiques ou non)*

Ces TNEDP sont beaucoup plus rares que les tumeurs de grade I. En cas de doute causé par une évolution trop rapide pour un grade I ou trop lente pour un grade II ou III, il faut discuter de l'indication d'une nouvelle biopsie.

L'imagerie conventionnelle sera répétée indéfiniment tous les 3 mois.

La scintigraphie à l'octréoscan® sera réalisée 3 mois après l'intervention, puis annuellement ou dès qu'il y a une récurrence mise en évidence par l'imagerie conventionnelle.

Le dosage de CgA répond ici aux mêmes conditions qu'en cas de tumeur de grade I, c'est à dire s'il est appuyé par l'imagerie, mais plus fréquemment soit tous les 3 mois.

## IX. RESULTATS GLOBAUX

### A. Traitement chirurgical curatif et cyto-réducteur

La littérature du traitement chirurgical des métastases hépatiques est biaisée par le caractère rétrospectif et le plus souvent uni-centrique des publications qui rapportent le plus souvent des séries hétérogènes avec des malades n'ayant pas tous le même stade évolutif. On peut cependant retenir que la survie des malades ayant des Métastases de TNED non opérés est entre 30 et 40 % à 5 ans, que la chirurgie d'exérèse permet de majorer ce chiffre jusqu'à 70% de survie à 5 ans, ce qui correspond au taux de survie obtenu chez les patients opérés d'un cancer colorectal métastatique.

#### 1. Métastases hépatiques unilobaires

Les malades ayant une TNE bien différenciée, avec métastases dans un seul lobe hépatique et ayant pu être réséqués ont une excellente survie à long terme (80 à 90% à 5 ans)<sup>31</sup>. Le type de chirurgie peut être une hépatectomie mineure (tumorectomie, exérèse limitée, mono ou bi-segmentectomie) ou majeure (emportant plus de 3 segments). La chirurgie peut être proposée d'emblée, ou après réévaluation si la tumeur doit être rendue résécable par un traitement néo-adjuvant (chimiothérapie systémique, chimio-embolisation ou embolisation intra-artérielle).

La plus grande analyse de la littérature en 2003 repose sur 227 malades hépatectomisés à la Mayo Clinic, entre 1977 et 1998. Près d'un patient sur 2 avait une hépatectomie majeure. La mortalité globale était inférieure à 3 %, la morbidité était de 20 %, et la survie à 5 ans atteignait 63 %, taux majoré à 95% dans le groupe de patients avec MH unilobaire. La chirurgie curative et de cytoréduction a permis d'améliorer la qualité de vie de 85 % des patients symptomatiques au prix de récives à 5 et dix ans respectivement de 84 et 94% (chiffres prenant en comptes les patients opérés à visée cytoréductrice). Les récives

sont intra-hépatiques dans 85 % des cas, osseuses, cérébrales, ganglionnaires médiastinales ou pulmonaires dans les autres cas. Un tel taux de récurrence permet d'insister sur le fait que le bilan d'extension préopératoire de qualité est fondamental et qu'il ne faut pas perdre de vue ces malades en post-opératoire.

Le choix de l'exérèse de la masse tumorale en un ou deux temps dépend de la lourdeur (morbidité) et du temps estimé du geste envisagé sur le primitif d'une part, et sur les métastases d'autre part, ainsi que du volume du futur foie restant. Ainsi, lorsque les métastases hépatiques sont peu nombreuses, résécables par une hépatectomie mineure (lobectomie gauche, tumorectomie), on proposera volontiers une stratégie d'exérèse en un temps, et ce quelque soit le type de chirurgie sur le primitif (exérèse typique, atypique).

Certaines équipes ont toutefois réalisé en un temps l'exérèse du primitif et une hépatectomie majeure. Sermiento *et al.* ont réalisé cette stratégie chez 23 patients<sup>32</sup>. Le geste sur le primitif était une énucléation ou une pancréatectomie gauche, 44 % avaient des signes d'hypertension portale segmentaire. Il n'y a pas eu de geste à morbidité propre élevée sur le primitif telle la duodéno-pancréatectomie céphalique. Quarante pour cent avaient une chirurgie curative, et 25% des hépatectomies étaient majeures. La morbidité majeure, pancréatique et hépatique cumulée (fistules pancréatiques et biliaires), était de 18 %. La morbidité globale était de 30 % avec une moyenne d'hospitalisation de 8 jours (5 à 22 jours). La survie moyenne à 5 ans obtenue était de 71 %, la médiane de survie de 76 mois, et le taux de récurrence était là encore important puisqu'il dépassait 90 % à 5 ans. Cependant, sur les 15 malades initialement symptomatiques, 15 % seulement restaient asymptomatiques à 5 ans.

Norton *et al.* ont publié en 2003 les résultats d'une prise en charge agressive de 16 malades métastatiques de TNED, dont 81% de MH de TNED non DP (carcinoïde), et 31 % de gastrinomes (2 patients avaient les 2 maladies dans un contexte de NEM 1)<sup>25</sup>. Un syndrome carcinoïde était présent dans 50 % des cas. La chirurgie était à visée curative dans tous les cas. Le traitement des métastases a consisté en 10 résections atypiques, une tri-segmentectomie droite, 5 lobectomies gauches, et deux lésions ont été enlevées par radiofréquence. Treize patients ont eu une chirurgie d'exérèse du grêle concomitante (81 %), 2 patients ont eu une gastrectomie totale pour emporter le primitif carcinoïde gastrique, et un patient n'avait pas de primitif retrouvé. La mortalité était nulle, le syndrome carcinoïde était amélioré dans 100 % des cas, et sur un suivi médian de 32 mois, la survie actuarielle constatée était de 82 %. Cette étude était donc en faveur d'une prise en charge agressive en un temps de la maladie métastatique et de son primitif.

L'équipe strasbourgeoise de Jaeck *et al.*, quant à elle, a rapporté ses résultats dans une étude parue en 2001, réalisée sur 13 patients opérés de TNED métastatiques<sup>33</sup>. La moitié des patients avaient eu une chirurgie pancréatique (3 duodéno-pancréatectomie céphaliques, 2 résections-anastomoses de la veine porte, une reconstruction artérielle, 2 iléo-colectomies droites et 2 résections-anastomoses intestinales). La mortalité était nulle ; la survie globale à 3 ans était de 91 % et diminuait à 68 % à 6 ans. Cette étude faisait partie d'une étude multicentrique française (10 centres) ayant permis de regrouper 131 patients. Une hépatectomie majeure était réalisé dans près de la moitié des cas (43 %), parfois préparée par une embolisation portale et/ou combinée à une destruction tumorale locale par radiofréquence ou cryo-ablation. La mortalité était ici de 2,3 % et la morbidité majeure était de 17 %. La survie moyenne globale constatée était de 66 mois (3 à 132 mois), avec une survie moyenne sans récurrence de 41 mois (3 à 120 mois). Ces résultats plaident aussi pour une exérèse chirurgicale agressive de la masse tumorale, car cette attitude avait permis d'obtenir une survie prolongée et un contrôle des symptômes avec une morbi-mortalité acceptable.

Enfin, nous citerons les résultats obtenus par l'équipe de l'IGR où *Elias et al.* ont évalué en 2003 47 hépatectomies à visée curative pour MH de TNED bien différenciées<sup>34</sup>. La chirurgie d'exérèse hépatique était associée une chirurgie extra-hépatique dans 77 % des cas, représentée par 51 % d'exérèses du primitif, 25 % de résections carcinomateuses péritonéales, 21 % de lymphadénectomies, et 6 % d'autres localisations. Il y avait 53 % de résection curative (R0). La mortalité était de 5 %, la morbidité de 45 %. La survie médiane était de 91 mois, avec une survie globale à 5 ans de 75 % et à 10 ans de 75 %, alors que la surveillance seule des malades métastatiques n'offre une survie à 5 ans que de 22 %. Là encore il est conclu que la prise en charge chirurgicale des métastases et du primitif est justifiée dès lors que la totalité des sites tumoraux visibles peuvent être réséqués, y compris les sites métastatiques extra-hépatiques.

## 2. Métastases hépatiques bilobaires

La prise en charge de la maladie métastatique hépatique multiple, bilobaire et synchrone ne peut raisonnablement pas autoriser une stratégie chirurgicale en un temps. En effet, il convient de prendre en compte d'une part le volume hépatique du futur foie restant, parfois trop faible pour autoriser une fonction hépatique minimale vitale, et nécessitant donc une hypertrophie compensatrice. Aussi, la morbidité cumulée estimée d'une chirurgie en un temps peut être excessive et justifier une stratégie en plusieurs temps.

Le premier temps consiste à effectuer l'exérèse de la tumeur primitive avec lymphadénectomie, éventuellement à réaliser une entéroscopie per-opératoire à la recherche de lésions multiples en fonction du contexte, et enfin de se débarrasser des métastases du foie gauche (segments I à IV) par exérèse chirurgicale limitée (métastasectomie, RFA ou cryo-ablation per-opératoire) après avoir réalisé un bilan morphologique hépatique précis grâce à l'échographie per-opératoire. Toujours dans le même temps on pourra induire si nécessaire une hypertrophie compensatrice de ce foie rendu « sain » par une ligature portale droite sous contrôle doppler. La ligature portale est très souvent remplacée par l'embolisation portale transcutanée. Le deuxième temps sera alors mis en œuvre 6 à 8 semaines plus tard, une fois l'hypertrophie compensatrice acquise. Il consistera en une hépatectomie droite, parfois élargie au segment IV.

L'équipe de l'hôpital Beaujon à Paris a étudié 59 malades ayant eu une hépatectomie pour MH de TNED. Parmi ces malades, 19 étaient candidats à une prise en charge en deux temps (avec ligature portale droite lors du premier temps) étant donné le caractère bilobaire multiple et synchrone de TNED bien différenciées. En comparaison avec la stratégie en deux temps réalisé pour MH de cancer colorectaux (MHCCR), la faisabilité était supérieure (94 vs 65 %), l'hypertrophie compensatrice du foie gauche était légèrement moindre (40 +/- 28 %). La morbidité cumulée des deux temps atteignait 33 %. La survie actuarielle à 5 ans atteignait 95 % et diminuait à 75 % à 8 ans.

Les différentes séries chirurgicales étudiant les patients métastatiques hépatiques de TNED opérés de leur primitif et des MH parfois nombreuses et bilobaires retrouvent finalement une survie à 5 ans variant de 47 à 91 % à 5 ans avec une mortalité acceptable oscillant entre 0 et 6 %<sup>35</sup>.

Les bons taux de survie obtenus grâce à une chirurgie maximaliste se font au détriment d'un taux élevé de récurrence intra-hépatique à distance, qui est supérieure à 50 % à 5 ans et supérieure à 70 % à 10 ans. Ce taux peut être expliqué par le fait que les différentes séries publiées mélangeaient les patients R0 (pas de maladie résiduelle), R1 (maladie résiduelle microscopique) et R2 (maladie résiduelle macroscopique), et aussi et surtout du fait de la sous-estimation quasi inéluctable de l'envahissement métastatique lors du bilan morphologique pré-opératoire. On peut caricaturer ce constat ainsi : « le radiologue voit 3 MH, le chirurgien en retrouve 5 et l'anatomopathologiste conclut qu'il y en avait en fait 10... ». A ce sujet, une étude de 2010 menée par Elias a évalué 11 patients hépatectomisés

pour métastases hépatiques de TNEGEP. Le nombre de métastases mise en évidence en pré-opératoire par une échographie, un scanner, une IRM et une SRS était comparé à celui retrouvé par l'analyse histologique en coupes fines (3 à 4 mm) du foie tumoral. Les résultats montraient que la SRS ne retrouvait que 24 % des métastases, l'échographie et le scanner 38%, et l'IRM 49%. Les métastases de moins de 2 mm n'étaient pas vues. Ainsi, le caractère complet de l'exérèse peut difficilement être affirmé.

Le tableau suivant regroupe et synthétise plusieurs études ayant analysé les résultats d'une prise en charge maximaliste des sites tumoraux.

Auteurs	année	n	âge	Procédure chirurgicale	Morbidité, %	Mortalité, %	résultat
-Munsunuru et al.	2006	13	13	-Résection anatomique chirurgicale (46%) -RFA ou cryo-ablation (31%) -Chirurgie et RFA combinée (23%)	N/D	N/D	-83% de survie à 3 ans. -Survie sans progression médiane de 50.3 mois
-Sarmiento et al.	2003	179	57	-44% de résection complète (curative) -56% de cytoréduction (>90%)	14	1.2	-Réponse hormonale dans 96% des cas, -84% de récidence à 5 ans
-Norton et al.	2003	16	56	-Trisegmentectomie ou lobectomie (37.5%) -résection hépatique atypique (62.5%) -13% RFA concomitante	19	0	-2% de survie actuarielle à 5 ans. -100% d'amélioration des symptômes.
-Chamberlain et al.	2000	34	52	-résection curative (44%) -résection palliative (56%)	N/D	6	-76% de survie à 5 ans -85% en cas de chirurgie curative

### 3. Transplantation hépatique

Olausson et al. (89) rapportent un taux de survie à 5 ans après la TH atteignant 90% dans leurs séries, contre 57% à 3 ans pour Marin et al. (90) Le contrôle des symptômes et la réponse hormonale étaient de 100%, mais les échantillons étaient de petite taille.

La progression tumorale lente et l'absence d'apparition de métastases extra-hépatiques, plus que la masse tumorale hépatique, sont des critères importants de la sélection des futurs candidats à la TH. Dans la série de Roseneau *et al.*, la survie à 5 ans de 5 malades ayant un index Ki-67 bas était significativement plus élevée que celle de 12 malades ayant un index Ki-67 haut ( $> 10\%$ ) avec respectivement 100 % contre 0 %.

Plus récemment (2008), Le Treut *et al.* rapportaient leurs résultats sur une série multicentrique française de 85 patients transplantés pour TNE métastatiques hépatiques et a mis en avant des facteurs de mauvais pronostic. Le primitif était duodéno-pancréatique pour 41 patients, digestif non duodéno-pancréatique pour 29 patients, bronchique pour 5, et non identifié pour les 10 derniers. Soixante-deux pour cent des patients avaient une hépatomégalie ( $\geq 120\%$  du volume hépatique normal), 40% avaient une chirurgie du primitif concomitante comprenant une exentération abdominale haute (EAH) pour 7 patients. La mortalité post-opératoire était de 14%. Le taux de survie à 5 ans était de 47%. Les 3 facteurs indépendants de mauvais pronostic identifiés en analyse multivariée étaient : une EAH, un site primitif duodéno-pancréatique, et une hépatomégalie. En excluant les patients ayant eu une EAH, la survie à 5 ans était de 68% pour les patients n'ayant aucun ou un seul des deux autres facteurs pronostiques identifiés, et de seulement 12 % s'ils avaient un primitif duodéno-pancréatique et une hépatomégalie.

Compte tenu des taux de récurrences post-transplantation, une chimiothérapie paraît logique mais difficile à mettre en œuvre en pratique étant donné la toxicité induite et la morbidité surajoutée (insuffisance rénale en plus du traitement immunosuppresseur).

La TH serait la plus profitable et donc indiquée aux malades opérés du primitif, jeunes ( $< 50$  ans), ayant des métastases exclusivement hépatiques de tumeurs neuro-endocrines bien différenciées non résécables, peu progressives, et pour lesquels l'histologie retrouve une faible activité proliférative (Ki-67 inférieur à 10 % voire 5 %).

Le tableau suivant regroupe et synthétise quelques études ayant analysé les résultats de la transplantation hépatique.

auteurs	année	n	âge	Procédure chirurgicale	Morbidité, %	Mortalité, %	résultat
-Marin et al.	2007	10	N/D	-Résection primitive puis secondairement (50%) -résection et TH en un temps (20%) -TH (30%)	du 75	10	-57% de survivants à 3 ans -33% de récurrence
- Olausson et al.	2007	10	52	-THO (67%) -TMV (33%)	N/D	0	-90% de survie globale et 80% de survie sans récurrence à 5 ans
-Cahlin et al.	2003	10	47	-THO (70%) : -TMV (30%) :	10 100	0 66	80% de survie à 2 ans
-Lang et al.	1999	10	45	-Résection primitive puis secondairement (40%) -résection et TH en un temps (50%) -TH puis résection primitive secondairement (10%)	du TH multiples 1 thrombose artérielle hépatique (retransplanté)	Laparotomies 0	-100% de réponse symptomatique -100% de réponse hormonale -survie médiane de 33 mois -78% de récurrence

## B. Chimio-embolisation

A. Roche *et al.* ont publié en 2004 dans *Hepato-gastro-enterology* les résultats de 186 procédures analysées rétrospectivement chez 67 patients. Le taux de réponse clinique était de 93%, le taux de réponse morphologique de 74%, biologique de 52% et symptomatique de 59%, et ce sur une durée moyenne de 15 mois<sup>36</sup>.

F. Marrache *et al.* ont recherché des facteurs prédictifs de réponse tumorale dans une étude publiée dans le *British Journal Cancer* en 2007, menée sur 43 patients traités par chimio-embolisation intra-artérielle hépatique<sup>37</sup>. Il y avait 37% de réponse objective. Sont ressortis comme facteurs indépendants l'indice de masse corporelle (IMC), avec une réponse d'autant meilleure que l'IMC était élevé (20% de réponse tumorale en cas d'IMC inférieur à 20, plus de 55% en cas d'IMC supérieur à 30 ;  $p=0.022$ ) ; le caractère fonctionnel était aussi un facteur prédictif indépendant ( $p=0.027$ ), de même que l'intensité de la prise de contraste des métastases hépatiques à un temps précoce (artériel) au scanner ( $p=0.025$ ).

Table 4. — Summary of Clinical Trials Evaluating Hepatic Artery Embolization in Metastatic NETs

Author (yr)	No. of Patients	Disease	Technique	Complete/Partial Response
Ruszniewski <sup>97</sup> (1993)	24	Carcinoid and PNET	TACE	33%
Gupta <sup>99</sup> (2003)	81	Carcinoid	TAE or TACE	67%
Strosberg <sup>100</sup> (2006)	84	Carcinoid and PNET	TAE	48%
Eriksson <sup>98</sup> (1998)	41	Carcinoid and PNET	TAE	51%
Therasse <sup>102</sup> (1993)	23	Carcinoid	TACE	35%
Loewe <sup>101</sup> (2003)	23	Carcinoid	TAE	73%
Rhee <sup>104</sup> (2008)	42	Carcinoid and PNET	<sup>90</sup> Y spheres	51%
Kennedy <sup>103</sup> (2008)	148	Carcinoid and PNET	<sup>90</sup> Y spheres	63%

PNET = pancreatic neuroendocrine tumors, TACE = transarterial chemoembolization, TAE = transarterial embolization.

### C. Radiofréquence ( RFA: Radio Frequency Ablation)

Le nombre d'études s'étant intéressé à cette technique dans un contexte de TNE métastatique est limitée. La plus importante et la plus récente, publiée en 2010, a été menée par l'équipe de la Cleveland Clinic <sup>38</sup>. Elle portait sur 89 patients ayant reçu 119 procédures RFA par laparoscopie. Les données ont été recueillies de manière prospective sur 13 ans.

Le primitif était de type carcinoïde pour 55 patients, pancréatique pour 23 patients et médullaire thyroïdien pour les 11 autres. La taille moyenne de la tumeur était de 3,6 cm (+/- 0.2 cm), et le nombre de lésions était de 6 (+/-1). La morbidité péri-opératoire était autour de 6% et la mortalité à 30 jours postopératoires de 1%. Le contrôle symptomatique était obtenu chez 97% des patients. Le suivi médian était de 30 mois (+/- 3 mois). Vingt-deux pourcent des patients ont présenté une récurrence locale, 63% ont présenté de nouvelles lésions hépatiques et 59% ont développé des métastases extra-hépatiques. La RFA a été réitérée dans 27% des cas et associée à la chimio-embolisation dans 7% des cas afin de permettre un contrôle local supplémentaire au cours du suivi. La survie sans récurrence médiane était de 1,3 ans, et la survie globale après la RFA était de 6 ans. La masse tumorale hépatique, la présence de symptômes liés aux métastases hépatiques, et l'existence de sites métastatiques extra-hépatiques ressortaient comme étant des facteurs prédictifs indépendants de survie.

Elias a étudié en 2009 l'apport de la RFA en complément de la chirurgie pour métastases hépatiques (MH) bilobaires de TNE GEP bien différenciées <sup>30</sup>. Seize patients avec plus de 15 MH bilobaires ont été retenus. Ils ont tous eu une chirurgie de réduction métastatique hépatique et une RFA en un temps. La RFA traitait les métastases de moins de 2.5 cm. Le nombre moyen de métastase par patient était de 25.7 (16 à 89). Quinze métastases en moyenne par patient étaient enlevées par hépatectomie et 12 par RFA. La mortalité était nulle. La survie globale de 84% à 3 ans et le taux de survie sans récurrence de 50% à 3 ans n'était pas significativement différent de ceux obtenus par la chirurgie (série de l'IGR de 47 patients hépatectomisés pour une moyenne de 7 métastases hépatiques).

La RFA peut donc légitimement s'intégrer dans des stratégies complexes et agressives de prise en charge des métastases hépatiques de TNE.

## **D. Radiothérapie métabolique (PRRT)**

### *1. <sup>111</sup>In DTPA-octréotide*

L'équipe de Rotterdam a montré en 2002 que cet analogue chaud permettait une diminution de la masse tumorale entre 25 et 50% chez seulement 2 des 27 patients étudiés, avec des effets secondaires morbides puisque 3 patients ont développé une leucémie ou un syndrome myélodysplasique. Il n'y a eu aucune rémission partielle. Un si faible taux de réponse est probablement expliqué par une faible pénétration tissulaire de la radiation émise par l'indium 111 qui ne semble donc pas être le radio-élément de choix en thérapeutique <sup>39</sup>.

### *2. <sup>90</sup>Y DOTATOC*

Différents protocoles ont utilisé l'octréotide marqué à l'Yttrium 90 ([<sup>90</sup>Y-DOTA°, Tyr3] octréotide). Les taux de réponse partielle et complète variaient entre 10 et 30% soit meilleurs qu'avec l'indium 111. Le temps moyens de progression était autour de 30 mois chez les patients répondeurs <sup>40</sup>.

### *3. <sup>177</sup>Lu-octréotate*

L'analogue [<sup>177</sup>Lu-DOTA°, Tyr3] octréotate a lui aussi été étudié <sup>41</sup>. La réponse tumorale était évaluée chez 310 patients atteints de TNEGEP inextirpables. Deux pourcent des patients avaient une réponse complète, 28% une réponse partielle, 51% une maladie stabilisée, et 20 % avaient une maladie toujours en progression. Le taux de rémission était corrélé à l'intensité de la fixation à la scintigraphie à l'octréoscan® pré-thérapeutique. Le temps moyen de progression était de 40 mois à partir du début du traitement chez les 249 malades avec une maladie stable ou répondeuse, et la survie globale médiane de 46 mois.

D'autres analogues marqués par différents radio-éléments ont été évalués. Les résultats sont globalement encourageants, mais nécessiteraient d'être évalués selon des essais randomisés ; en effet, les réponses au traitement varient d'une étude à l'autre, sachant que ces études sont peu comparables pour plusieurs raisons : les molécules et radio-éléments sont différents, les schémas d'administration et les doses utilisées ne sont pas les mêmes, les

patients ne sont pas homogènes (intensité de fixation à l'octréoscan®, degré d'envahissement hépatique, etc...).

## E. Analogues de la somatostatine

L'étude PROMID<sup>28</sup>, publiée dans *Journal of Clinical Oncology* en 2009, était une étude de phase III b, en double aveugle, randomisée, qui comparait 42 patients métastatiques de TNEGEP bien différenciée et indemnes de tout traitement spécifique, avec une maladie peu évolutive, recevant l'octréotide LAR à 43 patients recevant le placebo. L'hypothèse était que l'octréotide LAR ralentissait la progression tumorale et prolongeait la survie. Les résultats ont validé l'hypothèse : le temps moyen de progression tumorale dans le groupe octréotide LAR et placebo étaient respectivement de 14.3 mois et de 6 mois (p=0.000072). Après 6 mois de traitement, la maladie était jugée stable chez 66.7% des patients du groupe octréotide LAR contre 37.2% dans le groupe placebo.

Les tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles ne répondaient pas significativement différemment. Toutefois, il n'y a pas eu d'influence sur la survie mise en évidence.

## F. Chimiothérapie

### 1. Chimiothérapie classique

La combinaison STZ et 5-FU ou doxorubicine, principal type de chimiothérapie des TNEDP bien différenciée, permet de réduire le syndrome hormonal et on observe environ 40% de réponse objective.

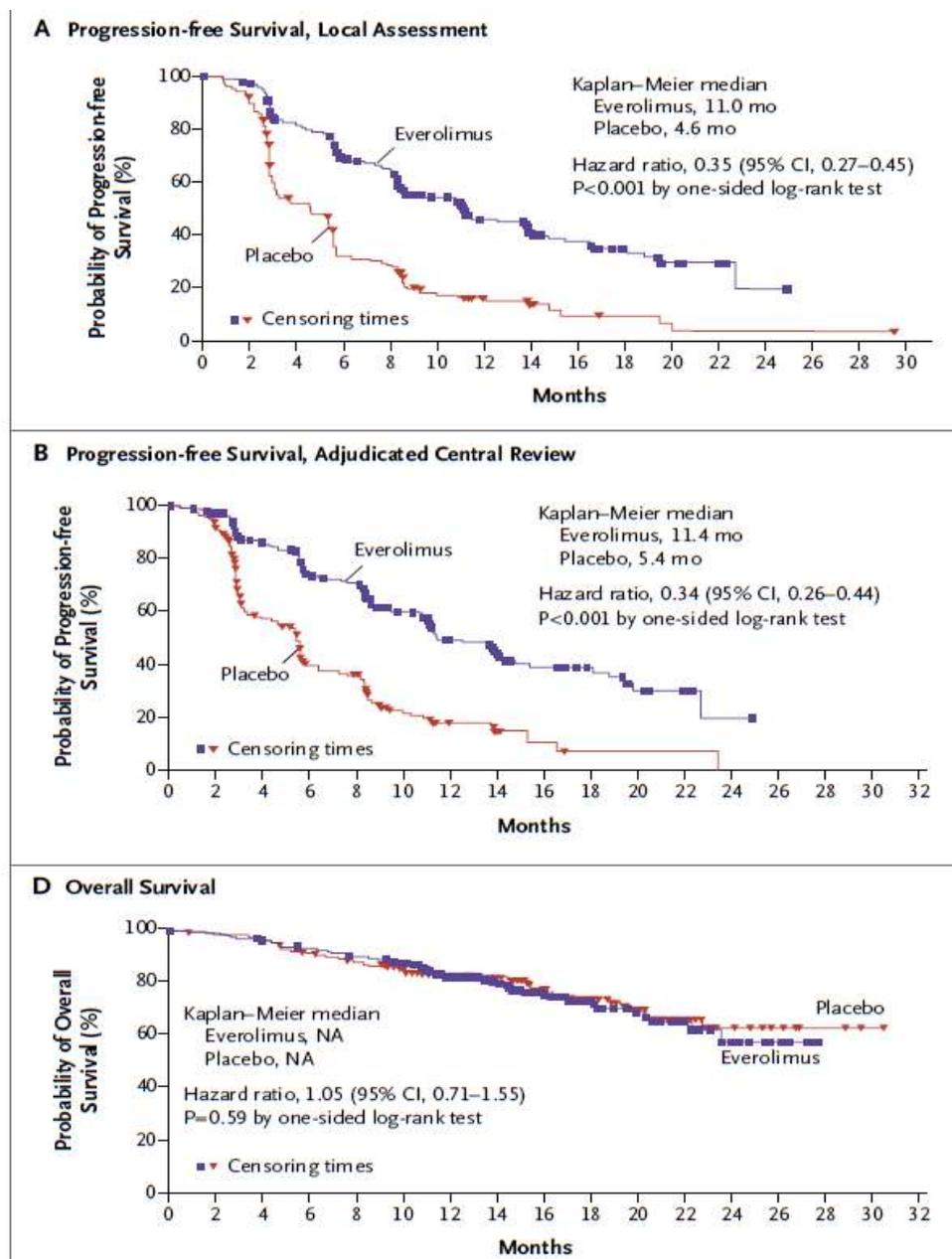
Table 3. — Summary of Studies Evaluating Chemotherapy in PNETs

Regimen	No. of Patients	Author (yr)	Complete/Partial Response
STZ + 5-FU vs STZ	88	Moertel <sup>73</sup> (1980)	63% vs 36%
STZ + doxorubicin vs STZ + 5-FU	125	Moertel <sup>15</sup> (1992)	69% vs 45%
Dacarbazine	50	Ramanathan <sup>74</sup> (2001)	34%
STZ + 5-FU + doxorubicin	84	Kouvaraki <sup>14</sup> (2004)	39%
TMZ + thalidomide	11*	Kulke <sup>75</sup> (2006)	45%*
TMZ + capecitabine	30	Strosberg <sup>16</sup> (2010)	70%

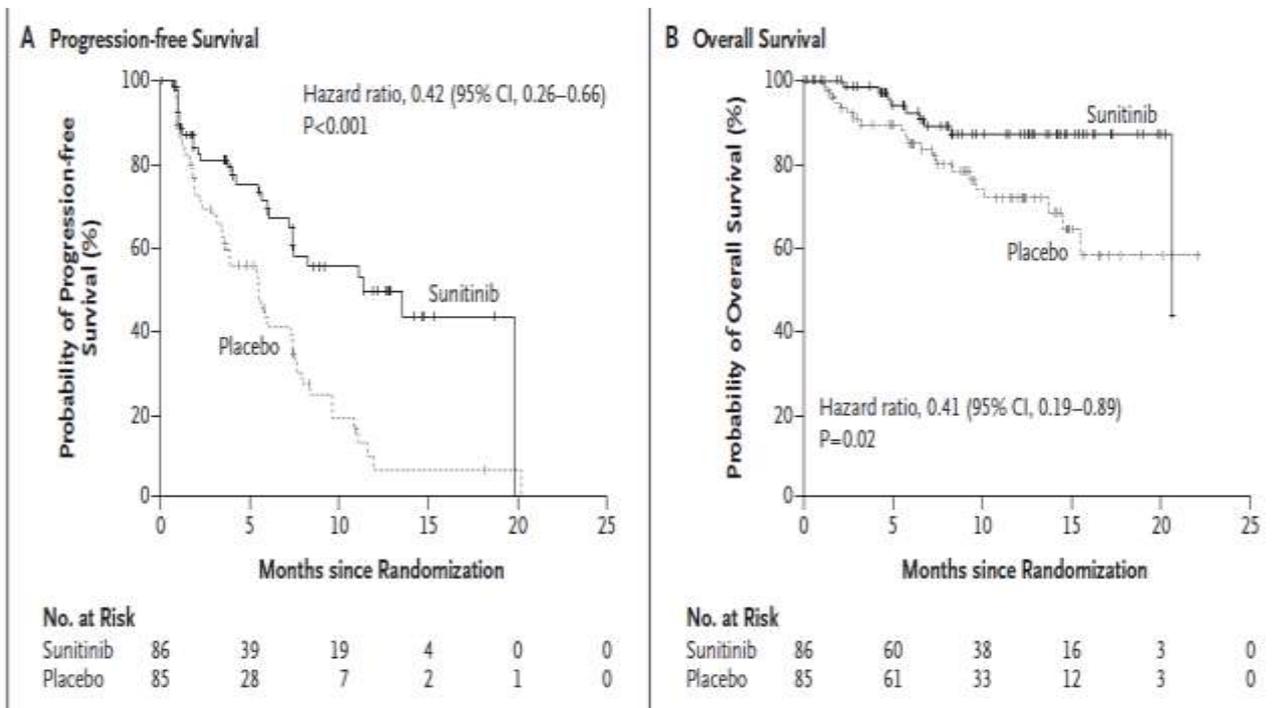
\* Out of 29 patients with metastatic NETs, 11 were pancreatic in origin. STZ = streptozocin, 5-FU = 5-fluorouracil, TMZ = temozolomide.

## 2. Anti-angiogéniques

L'étude RADIANT 3 a évalué l'évérolimus dans une étude prospective, randomisée de phase III. Sur 410 patients en progression sur les 12 derniers mois selon les critères RECIST, 207 ont reçu l'évérolimus et 203 le placebo. L'objectif primaire était d'évaluer la survie sans progression (SSP). Les résultats étaient significativement en faveur de l'évérolimus, avec une survie sans progression médiane de 11 contre 4.6 mois, ce qui représentait une diminution du risque estimé de progression ou de décès de 65%. Il n'y a cependant pas eu de différence sur la survie globale mise en évidence.



L'efficacité du sunitinib a elle aussi été évaluée dans une étude contrôlée, en double aveugle, randomisée de phase III. Cent soixante-et-onze patients métastatiques non résecables, en progression sur les 12 derniers mois selon les critères RECIST ont été évalués. Il y avait plus d'effets indésirables et de décès dans le groupe placebo. La survie sans progression, qui était l'objectif primaire, était significativement meilleure en cas de traitement par sunitinib, avec une SSP de 11.4 contre 5.5 mois. Le taux de réponse objective était aussi en faveur du sunitinib avec 9.3% contre 0% en cas de placebo. Contrairement à l'évérolimus, le sunitinib a permis d'obtenir une survie significativement supérieure à celle obtenue avec le placebo seul.



## X. FACTEURS PRONOSTIQUES

Reconnaître des facteurs pronostiques au sein d'une population hétérogène de malade peut nous permettre d'identifier des sous-groupes de malades comparables afin de mettre en place des traitements standardisés et adaptés à l'agressivité de la maladie et à l'état général du patient. Nous allons voir que plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés.

### A. Facteurs histopronostiques

Le Ki-67 permet de grader les TNEDP. Il a été démontré sa supériorité pronostique par rapport au stade TNM<sup>42</sup>.

### B. Stade TNM

Le stade TNM est de grande importance pronostique<sup>43</sup>. En effet, le taux moyen de survie à 5 ans varie de 44 à 87% pour le TNEGEP bien différenciées. Parmi elles, le taux de survie à 5 ans est de 78 à 93 % en cas de tumeurs neuro-endocrines localisées, de 72 à 74 % en cas de tumeurs neuro-endocrines avec extension loco-régionale ou d'invasion des ganglions lymphatiques, et de 19 à 38 % en cas de métastases.

### C. Facteurs cliniques

Durante *et al.* de l'IGR ont mis en évidence des facteurs pronostiques de survie à 5 ans chez des patients métastatiques de tumeurs neuro-endocrines gastro-entéro-pancréatiques (stade IV)<sup>44</sup> : 118 patients ont été inclus dans l'étude publiée en 2009.

Les critères d'inclusions étaient principalement :

- l'absence de traitement préalable à l'inclusion hormis la chirurgie
- et une évaluation morphologique complète dans les trois mois suivant l'inclusion (TDM, IRM, scintigraphie à l'octréoscan®).

Les paramètres cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques ont été analysés selon des modèles statistiques univariés et multivariés.

Les patients étaient métastatiques synchrones dans 81 % des cas et métachrones dans 19% des cas. Quatre-vingt douze pourcent avaient des métastases hépatiques, les autres sites étant osseux Il y avait 94 % de survie globale à 5 ans.

Les paramètres associés à une diminution significative de la survie globale en analyse univariée sont :

- l'âge au moment de la découverte des métastases
- l'origine dans l'intestin antérieur
- le site primaire pancréatique
- un nombre de métastases hépatiques supérieur à dix
- la pente de progression tumorale
- une augmentation du taux de CgA > 5
- l'absence de possibilité de recours au traitement chirurgical avant l'entrée dans l'étude
- l'absence de chirurgie sur la tumeur primitive.

En analyse multivariée il ressort comme facteur de mauvais pronostic :

- plus de 65 ans
- plus de 10 métastases
- évolutivité tumorale spontanée, jugée sur une imagerie répétée 3 à 6 mois après l'imagerie d'évaluation initiale
- absence de chirurgie en traitement avant l'entrée dans l'étude

Le tableau suivant permet d'évaluer la gravité de la maladie métastatique qui s'accroît avec l'accumulation des facteurs de mauvais pronostic identifiés.

<b>Nombre de facteurs de mauvais pronostic réunis</b>	<b>% de la population étudiée</b>	<b>Taux de survie à 5 ans</b>
3	27%	9% (95% CI 6-32%)
2	34%	65% (95% CI 37-83%)
1	21%	91% (95% CI 51-98%)
0	18%	100%

Le taux faible de survie à 5 ans chez les patients réunissant trois facteurs de mauvais pronostic suggère l'utilisation précoce d'une thérapie.

Chamberlain *et al.* ont , à partir de facteurs pronostiques identifiés, défini un score prédictif simple <sup>27</sup> de survie allant de 0 à 4 points, basé sur des variables indépendantes préopératoires.

Il s'agit :

- du caractère fonctionnel (=0 point) ou non fonctionnel (= 1 point) de la tumeur primitive ;

- de l'absence (=0 point) ou de la présence (=1 point) de maladie extra-hépatique ;

- du caractère unilobaire (=0 point) ou bilobaire (=2 points) des métastases hépatiques,

- et du pourcentage d'envahissement tumoral du parenchyme hépatique (=0 point si < 75 % ; = 2 points si > 75 %).

Ainsi, un malade ayant un score de 0 a une probabilité de survie de 100 % à 5 ans alors qu'un malade avec un score de 4 à une probabilité de survie de 0 % à 5 ans.

#### **D. Facteurs chirurgicaux**

Elias a montré en 2003 <sup>34</sup> que l'hépatectomie pour métastases de TNE bien différenciée était indiquée quand toutes les lésions intra et extra-hépatiques pouvaient être retirées avec une morbidité acceptable. De cette étude, il ressortait aussi que le caractère complet ou quasi complet de la résection (R0-R1) avait un impact pronostique plus important que le nombre, la taille ou encore la localisation des sites tumoraux primitifs ou secondaires.

**ANALYSE RETROSPECTIVE :**  
**PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE**  
**DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINES DUODENO-**  
**PANCREATIQUES METASTATIQUES**

Christophe Morvant, MD, Nicolas Regenet, MD, Stéphanie Mucci, MD, Marie-Françoise Heymann, MD, Cécile Caillard, MD, Vincent Rohmer, MD, Marc Le Rhun, MD, Eric Frampas, MD PhD, Benoît De Kerviler, MD, Michel Comy, MD, Antoine Hamy, MD, Eric Mirallié, MD.

Clinique de Chirurgie Digestive et Endocrinienne, Hôtel Dieu CHU Nantes 44093 Nantes cedex1 France

Service de Chirurgie Générale et Digestive, CHU Angers, France

Service d'Anatomo-Pathologie, CHU Nantes, France

Service d'Endocrinologie, CHU Angers, France

Service de Gastroenterologie, CHU Nantes, France

Service de Radiologie, CHU Nantes, France

Service de Chirurgie Digestive, CHD La Roche-Sur-Yon, France

**RESUME**

**Objectif.** L'arsenal thérapeutique disponible pour prendre en charge les tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques métastatiques (TNEDPm) est riche : traitements locaux (résection chirurgicale, chimio-embolisation et radiofréquence) et des traitements systémiques (chimiothérapie, radiothérapie métabolique, thérapie ciblée). Le but de notre étude était d'évaluer le résultat du traitement chirurgical chez des patients métastatiques de tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques.

**Méthode.** Les données recueillies à partir de 20 patients opérés au stade métastatique de TNEDPm suivis entre 1995 et 2006 dans 3 centres hospitaliers français ont été analysées.

**Résultats.** 20 patients (11 femmes, 9 hommes) opérés dans le cadre d'une TNEDPm ont été sélectionnés pour cette étude rétrospective. Soixante-cinq pourcent étaient métastatiques au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Les autres avaient des métastases métachrones. L'âge moyen au moment de la première chirurgie était de 61 ans. La chirurgie curative était réalisée chez 50 % des patients. Deux des 13 patients métastatiques synchrones avaient une résection curative en un temps et 11 en plusieurs temps. Les interventions sur le primitif étaient : pancréatectomie gauche (70%), duodéno-pancréatectomie céphalique (18%), énucléation (12%). Soixante-dix pourcent des patients recevaient un traitement adjuvant.

L'examen histologique retrouvait un carcinome bien différencié chez 65% des patients, moyennement différencié chez 15% et peu différencié chez 20%. Après un suivi moyen de 75 mois, 65% des 20 patients étaient vivants, 85% d'entre eux étaient en récurrence. Les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leur métastase avaient une survie à 5 ans du diagnostic des métastases significativement supérieure à ceux ayant eu des traitements alternatifs, avec respectivement 85% contre 0% ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques est le traitement qui offre la survie la plus prolongée aux patients métastatiques de TNEDP comparativement aux traitements loco-régionaux et systémiques.

## ABSTRACT

**Background.** Several therapeutic procedures are available to manage metastatic pancreatic neuro-endocrine tumors (mPNETs): local treatment (surgical resection, chemo-embolization and radiofrequency ablation) and systemic treatment (chemotherapy, radionuclide therapy). The aim of our study was to evaluate the results of surgical treatment in patients with mPNETs.

**Methods.** Data of 20 patients with an operated mPNET followed between 1995 and 2006 in two French University Hospitals were analysed.

**Results.** Twenty patients (11 females, 9 males) with a surgical management of mPNET were selected for this retrospective study. Sixty-five per cent were metastatic at the time of diagnosis of the primary tumor. The others had metachronous metastases. Mean age at the time of the first surgery was 61 years-old. A curative surgery was performed in 50% of patients. Two out of 13 synchronous metastatic patients had curative resection in one step and 11 in several steps. The interventions on primary tumor were: left pancreatectomy (70%), pancreaticoduodenectomy (18%), enucleation (12%). Seventy per cent of patients received adjuvant chemotherapy. Histologic examination revealed well-differentiated carcinomas in 65%, moderately differentiated carcinomas in 15%, and poorly differentiated carcinomas in 20% of the patients. After a mean follow-up of 75 months, 65% of the 20 patients were alive, 85% of them with a recurrence. Five-years survival of patients with surgical management of liver metastases was significantly better than those with no operative management of their metastases, with 85% versus 0% respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Surgical management of liver metastases seems to be the best treatment for offering prolonged survival in patients with mPNETs.

# I. PATIENTS ET METHODE

## A. Patients

Entre 1995 et 2006, 20 patients atteints de tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques opérées au stade métastatique hépatique (TNEDPm), suivis dans 3 centres hospitaliers français (CHU de Nantes et Angers, CHD de La Roche-sur-Yon), ont été inclus rétrospectivement dans l'étude. Les patients ayant une prédisposition génétique à développer ce type de cancer (NEM1, VHL...) n'ont pas été retenus. Les données concernant le patient lui-même (âge au moment de la 1<sup>ère</sup> chirurgie, sexe), concernant la tumeur primitive (taille, localisation, geste réalisé sur le primitif), le degré d'agressivité de la maladie (caractère synchrone ou métachrone des métastases, degré de différenciation et index Ki-67 (MIB1), le caractère fonctionnel ou non de la tumeur, ont été recueillies. Les modalités de prise en charge chirurgicale et les différents traitements adjuvants utilisés ont été répertoriés. Le caractère curatif, cytoréducteur ou purement palliatif de la chirurgie a été pris en compte. La durée de suivi pour chaque patient et l'état du patient au terme de l'étude (décédé, vivant sans ou avec récurrence) ont été analysés.

La plupart des coupes histologiques ont fait l'objet de la recherche du Ki-67 (55% des cas), d'emblée ou rétrospectivement quand cela a été possible pour être en accord avec les dernières recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Le caractère fonctionnel de la tumeur était défini par une immuno-histochimie de détection hormonale au sein même du tissu tumoral d'une part, et par la présence de signes ou symptômes associés à la sécrétion systémique hormonale d'autre part.

L'association à la chirurgie d'un traitement néo-adjuvant, adjuvant ou d'une chimiothérapie était réalisée chez 70% des malades.

Tous les patients ont eu un scanner, 40% ont eu une IRM et 60% ont eu une scintigraphie à l'octréoscan® au cours du suivi.

L'objectif primaire était d'évaluer l'impact sur la survie de la chirurgie d'exérèse chez des patients métastatiques de TNEDP. L'objectif secondaire était de retrouver un facteur pronostique influençant la survie.

## B. Procédure chirurgicale

La stratégie chirurgicale reposait sur des critères anatomiques, oncologiques, et généraux (opérabilité du malade).

En fonction de la localisation du primitif, de sa taille, et de son degré d'envahissement était réalisé une chirurgie d'épargne pancréatique (énucléation) ou une chirurgie carcinologique typique (duodéno-pancréatectomie céphalique, pancréatectomie caudale avec ou sans conservation splénique) avec curage ganglionnaire.

Quant à la prise en charge des métastases, elle avait lieu lors de l'exérèse du primitif si la morbidité cumulée estimée était acceptable et aussi si le degré d'envahissement hépatique (métastases hépatiques unilobaires ou bilobaires) et le volume de foie fonctionnel restant après chirurgie d'exérèse le permettait. Des procédures en plusieurs étapes incluaient des opérations concomitantes et différées sur les métastases ainsi que des hépatectomies en plusieurs temps. Il est arrivé que l'on s'occupe premièrement des métastases lorsque la maladie se résumait en métastases hépatiques de tumeurs neuro-endocrines de primitif indéterminé, secondairement identifié.

Parfois la chirurgie a été purement palliative (gastro-entéro-anastomose, dérivation bilio-digestive) en cas de tumeur inextirpable et/ou de symptômes non contrôlés par les traitements médicaux chez un patient fragile ne pouvant faire les frais d'une chirurgie d'exérèse lourde.

Les chirurgies d'épargne pancréatique telle l'énucléation, avec une marge de résection minimale de la tête pancréatique ne comportaient pas de curage alors que les chirurgies d'exérèse typiques incluaient un curage ganglionnaire radical systématique.

Les récurrences locorégionales ou à distance étaient prises en charge chirurgicalement en première intention dès lors que le geste semblait réalisable et le patient opérable.

### **C. Analyse statistique**

La survie globale des patients opérés de leurs métastases a été comparée à la survie globale des patients ayant eu une prise en charge non chirurgicale de leur métastases hépatiques selon la méthode de Kaplan-Meier en prenant un intervalle de confiance de 95%. Le log-rank test a permis la comparaison des deux courbes obtenues. Plusieurs variables ont été analysées grâce au test de  $X^2$ .

Les tests étaient considérés comme significatifs dès lors que  $p < 0.05$ .

## **II. RESULTATS**

### **A. Age, sexe, présentation clinique**

L'âge moyen des patients était de 61 ans (de 40 à 83 ans). Le sexe ratio était de 9 hommes pour 11 femmes. Les TNEDP étaient fonctionnelles dans 30 % des cas, avec une expression clinique pour 66% d'entre elles (mode de découverte de la maladie). Parmi les 6 tumeurs fonctionnelles, 2 ne présentaient pas de symptômes mais seulement une élévation du taux sérique de l'hormone correspondante.

Quatre patients (20%) ont eu une découverte fortuite de leur maladie. Chez les autres patients, le mode de révélation était : l'ictère (3 patients soit 15 %), une symptomatologie abdominale non spécifique (9 patients soit 45%) ; et les syndromes hormonaux rencontrés (4 patients soit 20%) étaient : un ulcère perforé, des crises d'hypoglycémies, un érythème nécrolytique migrateur.

### **B. Anato-pathologie et site de la tumeur primitive**

Les tumeurs étaient toutes des tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques. La taille tumorale, le degré de différenciation, l'angio-invasion, et l'immuno-histochimie ont permis de classer les lésions selon les recommandations de l'OMS.

Treize carcinomes neuro-endocrines bien différenciées (65%), 3 carcinomes neuro-endocrines de bas grade de malignité ou moyennement différenciés (15%) et 4 carcinomes neuro-endocrines peu différenciés ont été identifiés (20%).

Sept tumeurs étaient localisées dans la tête du pancréas (35%), une dans le corps (5%), et 12 dans la queue (60%). L'immuno-histochimie a pu nous indiquer le Ki-67 pour 11 patients (55% des cas). Parmi eux, huit patients (73%) avaient une tumeur de grade 1 ( $Ki67 \leq 2$ ), 2 patients (18%) une tumeur de grade 2 ( $Ki-67$  de 3 à 20) et un patient (9%) une tumeur de grade 3 ( $Ki-67 > 20$ ). Le Ki-67 n'a pas montré ici son caractère pronostique ni sa corrélation avec le degré de différenciation tumorale étant donné le nombre trop faible de patients étudiés.

### **C. Chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive.**

La tumeur primitive a été réséquée chez 85% des patients (n=17) avec un statut R0/R1 obtenu dans 100% des cas. Le geste consistait en une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) dans 18% cas, en une énucléation pour 12%, et en une pancréatectomie

gauche (avec ou sans conservation splénique) pour le reste (70%) ; et il n'y a eu ni pancréatectomie intermédiaire, ni pancréatectomie totale parmi les 20 patients de notre étude. Trois patients n'ont pas eu d'exérèse de leur tumeur primitive (15%). Les gestes palliatifs réalisés sont indiqués plus bas.

Pour des raisons d'analyse statistiques, les procédures chirurgicales étaient regroupées en résection typique d'une part (DPC, pancréatectomie gauche) et chirurgie d'épargne pancréatique d'autre part. Ces deux groupes différaient entre eux notamment en terme de curage ganglionnaire : la chirurgie d'exérèse typique comportait un temps de curage ganglionnaire loco-régional classique, alors que la chirurgie d'exérèse atypique, réalisée pour des lésions présumées bénignes, n'emportait pas de ganglions.

L'histologie des tumeurs ôtées avec le principe de préservation parenchymateuse pancréatique (énucléations) a montré qu'il s'agissait de tumeurs neuro-endocrines bien différenciées.

#### **D. Chirurgie palliative**

Vingt-cinq pourcent des patients ont eu un geste chirurgical palliatif au cours du suivi, consistant en une dérivation palliative pour 40% d'entre eux.

Trois patients (15%) n'ont pas eu de résection tumorale. Une patiente a eu une double dérivation gastro-jéjunale et bilio-digestive pour tumeur primitive inextirpable responsable d'occlusion et de rétention biliaire, un patient a été opéré d'un ulcère perforé ayant conduit au diagnostic de gastrinome métastatique ; il est décédé dans la semaine suivant la chirurgie. Enfin une patiente a eu une splénectomie palliative pour permettre d'instaurer une chimiothérapie (thrombopénie sur splénomégalie).

Les patients vivants après leur chirurgie palliative ont pu bénéficier d'un traitement oncologique non chirurgical, par chimiothérapie, interféron  $\alpha$ , radiothérapie métabolique, et/ou analogues de la somatostatine.

#### **E. Métastases synchrones**

Des métastases hépatiques étaient présentes dès la première chirurgie pour 13 des 20 patients (65%). Une diffusion intra-hépatique massive et bilobaire de la tumeur, une insuffisance hépatique, un ictère, ou l'existence de métastases extra-hépatiques (péritonéales, pulmonaires, osseuses) représentaient les principales contre-indications à la résection chirurgicale.

La prise en charge chirurgicale des métastases et de la tumeur primitive de façon concomitante dès la première intervention a pu être réalisée chez 4 des 13 patients (30,8%), avec une résection à visée curative d'emblée (R0/R1) chez 50% d'entre eux ; 15,4% des patients métastatiques synchrones ont eu une prise en charge différée de leur métastases hépatiques, avec une résection en intention curative pour 100% d'entre eux.

Un patient jeune présentant des métastases hépatiques synchrones non résécables était en attente de greffe hépatique après avoir eu une exérèse typique et a priori complète de la tumeur primitive. Il est décédé avant d'avoir été transplanté.

Au total, parmi les patients métastatiques synchrones, 46,2% ont eu un geste de résection hépatique et 23% ont été ré-hépatéctomisés de leur récurrence hépatique au cours du suivi ; 89% des gestes de résection tumorale hépatique étaient des hépatéctomies mineures (< 3 segments hépatiques).

#### **F. Récidives locales**

Nous n'avons eu de récurrences locales dans notre série. Les récurrences étaient toutes hépatiques, et 2 patients ont développé des métastases osseuses.

#### **G. Récurrences hépatiques des patients R0 à la première chirurgie**

Ce groupe comporte donc des patients avec métastases synchrones opérées en un temps de façon complète et des patients opérés de leur primitif et qui ont développé des métastases métachrones.

Les récurrences hépatiques des patients non métastatiques au début de leur suivi (35% des patients de notre série) ont eu lieu dans un délai moyen de 53 mois (12 à 144 mois). Celles des patients métastatiques synchrones blanchis de leur maladie (R0/R1) dès la première chirurgie ont eu lieu dans un délai moyen de 18 mois (10 à 48 mois). La différence observée entre ces deux groupes n'est cependant pas significative alors qu'on pourrait penser qu'une maladie métastatique d'emblée soit plus agressive.

Le délai moyen global de survenue d'une récurrence hépatique parmi tous les patients hépatéctomisés R0/R1 était de 16 mois (de 6 à 48 mois). Ce groupe de patients (synchrones et métachrones R0 à la première chirurgie et ayant eu une récurrence hépatique) était ré-hépatéctomisés dans 40% des cas. Les alternatives thérapeutiques pour les patients non ré-hépatéctomisés étaient la chimio-embolisation, la radiofréquence, la chimiothérapie, et/ou les analogues de la somatostatine et la surveillance.

Une résection R2 sur les métastases (chirurgie cytoréductrice) concernait 35% des patients (n=7) ; elle ne pouvait pas être curative à cause de métastases hépatiques non résécables en un temps (86%), ou résécable en plusieurs temps mais le décès était survenu avant le deuxième temps d'exérèse hépatique (14%).

## **H. Suivi**

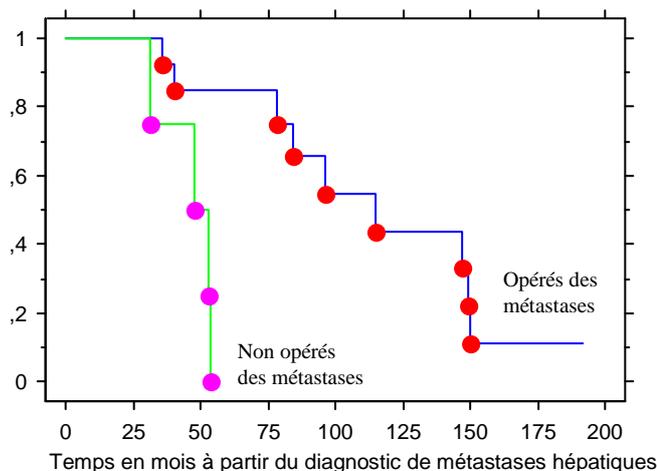
Le suivi moyen était de 75 mois (7 jours à 192 mois). Il était clinique, biologique (dosage de marqueurs telle la chromogranine A (Cg A) et morphologique (TDM, IRM, scintigraphie des récepteurs à la somatostatine). Soixante-cinq pour cent des patients étaient vivants au terme de l'étude, et parmi eux 85% étaient en récurrence ou en poursuite évolutive.

En plus d'une prise en charge chirurgicale de leur maladie au cours du suivi, les patients ont eu pour 70% d'entre eux un traitement médical spécifique associé (chimiothérapie, analogues, chimio-embolisation, radiothérapie vectorisée, radiofréquence).

## **I. Survie globale (SG)**

Nous nous sommes intéressés à l'impact de la chirurgie pour la prise en charge des métastases hépatiques en comparant la survie des patients opérés de leurs métastases hépatiques à celle des patients non opérés de leurs métastases hépatiques. Soixante-cinq pour cent des patients ont eu une résection chirurgicale des métastases hépatiques ; leur survie à 5 ans était de 84,6%. Les patients non opérés de leurs métastases avaient une survie à 5 ans de 0%. La différence est statistiquement significative ( $p < 0,01$ ). Quarante-quatre pour cent des patients opérés de leurs métastases hépatiques sont toujours vivant à 10 ans du diagnostic de métastases.

**Kaplan-Meier Graphe de Survie Cumulée selon que les patients aient été opérés ou non de leur métastases**  
Survie Cumulée.



Le fait d'avoir été opéré de la tumeur primitive sort ici aussi comme un facteur de bon pronostic sur la survie à 5 ans en analyse univariée ( $p=0.0047$ ).

En revanche, la différence de survie observée entre le groupe de patients ayant eu une chirurgie à visée curative (80% à 5 ans du diagnostic des métastases) et celui ayant eu une chirurgie de cytoréduction ou palliative (43% à 5 ans) n'était pas statistiquement significative ( $p=0.13$ ).

Il ne ressort pas de différence de survie entre les patients ayant eu une chirurgie typique d'exérèse du primitif (avec curage) ou atypique (seuls 3 patients avaient eu une énucléation) sur la survie à 5 ans, avec pour le premier groupe 71,4% de survie à 5 ans contre 50% pour le deuxième groupe.

De même, il n'a pas été mis en évidence de facteur influençant significativement la survie après avoir étudié le caractère synchrone ou métachrone des métastases, le degré de différenciation tumorale, le fait que la chirurgie sur les métastases ait été itérative ou non.

### III. DISCUSSION

L'étude que nous avons menée a concerné 20 patients métastatiques de TNEDP ayant fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale au cours de leur suivi. Les données ont été recueillies rétrospectivement et concernaient une période de 1995 à 2006, période où les

classifications étaient différentes de celles en vigueur aujourd'hui. C'est pourquoi nous nous retrouvons face à des carcinomes moyennement différenciés, entité qui est dorénavant reclassée en bien ou peu différenciée. Pour ce qui est du « Staging » tumoral, tous les patients étant métastatiques étaient par définition au stade IV de la classification TNM. Enfin, le « grading » histologique n'a pas pu être établi pour tous les patients puisque le Ki-67 n'était disponible que pour 55% d'entre eux. Ainsi nous n'avons pas pu être en adéquation avec les actuelles classifications, stadification et gradation qui ont depuis montré leur forte valeur pronostique.

Les patients ont été inclus sur une période de 11 ans au cours de laquelle il y a eu de nombreuses évolutions de prise en charge des malades métastatiques de TNEDP : les protocoles de chimiothérapies ont évolué, il a été démontré le rôle anti-tumoral des analogues de la somatostatine, des thérapeutiques innovantes sont devenues plus routinières (chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, ablation par radiofréquence). Les patients de notre étude n'ont donc pas été pris en charge de manière homogène et standardisée, ce qui induit inexorablement un biais dans l'interprétation de nos résultats. De plus, les patients que nous avons inclus étaient métastatiques synchrones et métachrones. Or, on est en droit de penser que le fait qu'une maladie soit découverte à un stade d'emblée métastatique reflète un caractère intrinsèquement plus agressif qu'une maladie diagnostiquée à un stade localisé qui ne développerait que secondairement des métastases. Enfin, les TNEDP sporadiques sont des tumeurs rares, c'est pourquoi malgré une longue période d'inclusion des patients et la participation de 2 CHU et un CHD, nous n'avons réussi à inclure qu'une vingtaine de patients. Nos conclusions vont tout de même dans le sens de celles d'autres études sur l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale agressive des TNEDP métastatiques. Nous avons mis en évidence une différence de survie significative entre les patients opérés du primitif et ceux non opérés du primitif d'une part, et d'autre part entre les patients ayant pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale de leur métastases hépatiques et ceux qui n'étaient pas opérés de leurs métastases.

Les patients non opérés de leur tumeur primitive, dans notre étude, étaient soit trop fragiles pour supporter la chirurgie carcinologique, ou bien leur tumeur était localement trop avancée et jugée inextirpable. Le seul geste chirurgical qu'ils ont pu avoir était alors purement palliatif. Leur maladie n'était donc pas à un stade permettant une stratégie thérapeutique en intention curative ce qui explique que le pronostic soit plus défavorable pour les patients à qui l'on ne peut pas proposer raisonnablement l'exérèse de leur tumeur primitive. L'absence d'exérèse du primitif est un facteur pronostique défavorable qui a déjà été mis en évidence en

2009 par l'équipe de l'IGR, à partir de 118 patients au stade IV <sup>44</sup>. Chamberlain l'avait déjà signalée en 2000 grâce à une étude menée chez 85 patients au stade IV, traités par chirurgie, chimio-embolisation, et traitements non invasifs <sup>27</sup>.

Quant aux patients ayant été opérés des métastases hépatiques, ils ont pu l'être parce que leur maladie hépatique était résécable ou rendue résécable par plusieurs stratégies : embolisation ou ligature portale (aucun patient dans notre étude), chimio-embolisation ou association de la chirurgie à la radiofréquence. Les patients non opérés avaient une maladie hépatique trop diffuse, des métastases extra-hépatiques ou encore n'étaient pas dans un état général leur permettant de supporter une stratégie curative lourde. Ceci peut être une explication au fait que la survie soit significativement meilleure pour les patients qui ont pu rentrer dans la voie chirurgicale de prise en charge de leurs métastases hépatiques. Plusieurs études plaident en faveur d'une chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques. Ainsi, Chamberlain a comparé dans l'étude précédemment citée la survie de 85 patients au stade IV de TNEGEP traités médicalement, par chimio-embolisation et par chirurgie. Les survies à 1, 3 et 5 ans étaient respectivement de 76%, 39% et non disponible pour les patients traités médicalement, de 94%, 83%, et 50% chez les patients traités par chimio-embolisation, et de 94%, 83% et 76% pour les patients opérés de leur métastases. Sa conclusion était que la chimio-embolisation et la chirurgie des métastases hépatiques prolongeaient significativement la survie même si l'objectif curatif était rarement atteint. En 2003, Sarmiento <sup>26</sup> a évalué 170 patients métastatiques de TNEGEP et plaidait pour la prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques dans la mesure du possible du fait de l'amélioration de la qualité de vie et de la prolongation de la survie ainsi obtenues. Touzios <sup>45</sup>, quant à lui, a montré en 2005 que parmi 153 patients atteints de TNEGEP métastatiques, une prise en charge agressive des métastases hépatiques par chirurgie et radiofréquence permettait une survie à 5 ans de 72%, par chimio-embolisation éventuellement associée à la chirurgie et/ou la radiofréquence une survie à 5 ans de 50%, contre seulement 25% seulement en cas de prise en charge non agressive (chimiothérapie, analogues et/ou radiothérapie vectorisée). La chimio-embolisation permettait en outre d'augmenter significativement le nombre de patients éligibles à une chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques.

Les métastases hépatiques peuvent ne pas être résécables en un seul temps chirurgical si le volume de foie fonctionnel restant est insuffisant. Le premier temps consiste alors à nettoyer le foie gauche de ses métastases, par chirurgie et parfois par radiofréquence. L'hémi-foie gauche doit être ensuite hypertrophié, ce qui est rendu possible par une ligature ou embolisation controlatérale, c'est-à-dire de l'hémi-foie que l'on réséquera dans un

deuxième temps chirurgical (classiquement 4 à 8 semaines plus tard, délai nécessaire au développement de l'hypertrophie compensatrice). Cette stratégie de « nettoyage » du foie en deux temps permet d'augmenter le nombre de malades candidats à une prise en charge chirurgicale complète de leur maladie. Elle n'a pas été nécessaire chez les malades inclus dans notre série. Kianmanesh *et al.* <sup>46</sup> ont évalué cette stratégie chez 41 patients atteints de TNE GEP métastatiques. Le nombre médian de métastases réséquées au premier temps était de 4 (1-9 mois) et au deuxième temps de 4 (4-17 mois). Sur un suivi médian de 64 mois (6-122 mois), la survie globale à 2, 5 et 8 ans était respectivement de 94%, 94% et 79%, et la survie sans récurrence à 2, 5 et 8 ans était respectivement de 85%, 50% et 26%. une stratégie chirurgicale lourde peut donc offrir une survie prolongée.

La transplantation hépatique trouve aussi sa place chez des malades jeunes, sans métastases extra-hépatique de TNE bien différenciée. Une méta-analyse <sup>47</sup> de 1998 a regroupé 103 patients atteints de TNE et a analysé les résultats de la transplantation hépatique. Les taux de survie à 2 et 5 ans étaient respectivement de 60% et 47 % avec 76 % de récurrence à 5 ans. Plus récemment (2008), Le Treut *et al.* rapportaient leurs résultats sur une série multicentrique française de 85 patients transplantés pour TNE métastatiques hépatiques et a mis en avant des facteurs de mauvais pronostic. Le primitif était duodéno-pancréatique pour 41 patients, digestif non duodéno-pancréatique pour 29 patients, bronchique pour 5, et non identifié pour les 10 derniers. 62 % des patients avaient une hépatomégalie ( $\geq 120\%$  du volume hépatique normal), 40% avaient une chirurgie du primitif concomitante comprenant une exentération abdominale haute (EAH) pour 7 patients. La mortalité post-opératoire était de 14%. Le taux de survie à 5 ans était ici aussi de 47%. Les 3 facteurs indépendants de mauvais pronostic identifiés en analyse multivariée étaient : une EAH, un site primitif duodéno-pancréatique, et une hépatomégalie. En excluant les patients ayant eu une EAH, la survie à 5 ans était de 68% pour les patients n'ayant aucun ou un seul des deux autres facteurs pronostiques identifiés, et de seulement 12 % s'ils avaient un primitif duodéno-pancréatique et une hépatomégalie.

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, qui est le meilleur traitement des métastases hépatiques non résécables <sup>36</sup> ou chez des patients non opérables, peut aussi rendre les métastases hépatiques résécables en cas de bonne réponse tumorale. Cela n'a pas été le cas pour nos patients ; elle a été utilisée chez 25% d'entre eux, parfois de façon itérative grâce aux bonnes réponses obtenues (un patient a eu 7 chimio-embolisation au cours du suivi).

La RFA a été utilisée chez 25% de nos patients, uniquement pour des lésions ayant récidivé après chirurgie d'exérèse hépatique. Elle n'a pas été nécessaire en per-opératoire

chez nos patients. Elle peut être un très bon complément à la chirurgie comme l'a montré Elias en 2009 <sup>30</sup> en obtenant une survie globale de 84% à 3 ans et une survie sans récurrence de 50% à 3 ans, non significativement différents de ceux obtenus par la chirurgie seule.

A la lumière de ces données, il semble que le meilleur traitement des TNEDP métastatiques soit l'éradication de toutes les localisations tumorales, aussi bien par la chirurgie que par les techniques de destruction locale des métastases. Ce constat est à l'origine du concept d'éradication de tous les sites métastatiques, y compris extra-hépatiques. A ce sujet Elias a montré en 2009 <sup>34</sup> que la chirurgie trouvait sa place chez des malades avec des métastases hépatiques et extra-hépatiques (carcinose péritonéale et autres sites métastatiques) dès lors que tous les sites métastatiques pouvaient être réséqués. Plus que le nombre, la taille et la localisation des métastases, c'est le caractère complet de l'exérèse de la totalité des sites tumoraux qui primait.

Notre étude, à l'instar d'études ayant inclus beaucoup plus de patients, montre que la chirurgie est un traitement de choix dans la prise en charge des patients métastatiques de TNEDP (85 % de survie à 5 ans chez les patients opérés de leurs métastases dans notre série). C'est le meilleur traitement de la maladie métastatique quand il est réalisable. Plusieurs stratégies peuvent rendre les métastases hépatiques résécables : une chimio-embolisation néo-adjuvante en cas de bonne réponse tumorale, la chirurgie en plusieurs temps si le volume de foie résiduel est d'emblée insuffisant, et la RFA permettant de détruire des lésions profondes tout en préservant le parenchyme hépatique.

## BIBLIOGRAPHIE

- 
1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after « carcinoid »: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(18):3063-3072.
  2. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-752.
  - <sup>3</sup> Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer.* 2008;113(7 Suppl):1807-1843.
  - <sup>4</sup> Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr. Pathol.* 2003;14(4):293-301.
  - <sup>5</sup> Volante M, Righi L, Asioli S, Bussolati G, Papotti M. Goblet cell carcinoids and other mixed neuroendocrine/nonneuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:S61-69.
  - <sup>6</sup> De Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-188.
  - <sup>7</sup> Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):189-222.
  - <sup>8</sup> Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, et al. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP.* 2006;7(1):150-156.
  - <sup>9</sup> Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(1):121-128.
  - <sup>10</sup> Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, et al. [Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002;26(4):360-366.
  - <sup>11</sup> Termanini B, Gibril F, Reynolds JC, et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management. *Gastroenterology.* 1997;112(2):335-347.
  - <sup>12</sup> Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann. Surg.* 2010;252(5):850-856.

- 
- <sup>13</sup> Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, et al. 68Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol.* 2011;13(3):583-593.
- <sup>14</sup> Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2009;50(6):858-864.
- <sup>15</sup> Norton JA, Cromack DT, Shawker TH, et al. Intraoperative ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. *Ann. Surg.* 1988;207(2):160-168.
- <sup>16</sup> Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome. Results of a 10-year prospective study. *Ann. Surg.* 1992;215(1):8-18.
- <sup>17</sup> Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J. Gastroenterol.* 2010;16(36):4519-4525.
- <sup>18</sup> Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J. Am. Coll. Surg.* 1994;178(2):187-211.
- <sup>19</sup> Ong SL, Garcea G, Pollard CA, et al. A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatology.* 2009;9(5):583-600.
- <sup>20</sup> Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al. Operative management of islet-cell tumors arising in the head of the pancreas. *Surgery.* 1998;124(6):1056-1061; discussion 1061-1062.
- <sup>21</sup> Brient C, Regenet N, Sulpice L, et al. Facteurs de risque de fistule pancréatique après énucléation pancréatique, thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine (mars 2011)
- <sup>22</sup> Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br. J. Cancer.* 1999;81(8):1351-1355.
- <sup>23</sup> Ferrero A, Viganò L, Polastri R, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007;31(8):1643-1651.
- <sup>24</sup> Rivoire M. [Can initially non-resectable hepatic metastases be made resectable?]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2003;27 Spec No 2:B18-19, B88-104.
- <sup>25</sup> Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2003;134(6):1057-1063; discussion 1063-1065.
- <sup>26</sup> Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J. Am. Coll. Surg.* 2003;197(1):29-37.
- <sup>27</sup> Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J. Am. Coll. Surg.* 2000;190(4):432-445.
- <sup>28</sup> Rinke A, Müller H-H, 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(28):4656-4663.

<sup>29</sup> Mulier S, Ni Y, Jamart J, et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann. Surg.* 2005;242(2):158-171.

<sup>30</sup> Elias D, Goéré D, Leroux G, et al. Combined liver surgery and RFA for patients with gastroenteropancreatic endocrine tumors presenting with more than 15 metastases to the liver. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2009;35(10):1092-1097.

<sup>31</sup> Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003;12(1):231-242.

<sup>32</sup> Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, et al. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery*. 2002;132(6):976-982; discussion 982-983.

<sup>33</sup> Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, et al. Hepatic metastases of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safe hepatic surgery. *World J Surg*. 2001;25(6):689-692.

<sup>34</sup> Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery*. 2003;133(4):375-382.

<sup>35</sup> Kianmanesh R, O'toole D, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Surgical treatment of gastric, enteric, and pancreatic endocrine tumors Part 1. Treatment of primary endocrine tumors. *J Chir (Paris)*. 2005;142(3):132-149.

<sup>36</sup> Roche A, Girish BV, de Baere T, et al. Prognostic factors for chemoembolization in liver metastasis from endocrine tumors. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(60):1751-1756.

<sup>37</sup> Marrache F, Vullierme MP, Roy C, et al. Arterial phase enhancement and body mass index are predictors of response to chemoembolisation for liver metastases of endocrine tumours. *Br. J. Cancer*. 2007;96(1):49-55.

<sup>38</sup> Akyildiz HY, Mitchell J, Milas M, Siperstein A, Berber E. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation of neuroendocrine hepatic metastases: long-term follow-up. *Surgery*. 2010;148(6):1288-1293; discussion 1293.

<sup>39</sup> Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002;32(2):110-122.

<sup>40</sup> Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-226.

- 
- <sup>41</sup> De Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008;35(4):749-755.
- <sup>42</sup> Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):471-476.
- <sup>43</sup> Rindi G, Klöppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449(4):395-401.
- <sup>44</sup> Durante C, Boukheris H, Dromain C, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr. Relat. Cancer*. 2009;16(2):585-597.
- <sup>45</sup> Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann. Surg*. 2005;241(5):776-783; discussion 783-785.
- <sup>46</sup> Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann. Surg*. 2008;247(4):659-665.
- <sup>47</sup> Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation*. 1998;66(10):1307-1312.

---

MORVANT Christophe Titre de la thèse:

**PLACE DE LA CHIRURGIE DANS LA PRISE EN CHARGE  
DES TUMEURS NEURO-ENDOCRINE DUODENO-PANCREATIQUES**

**RESUME**

**Objectif.** L'arsenal thérapeutique disponible pour prendre en charge les tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques métastatiques (TNEDPm) est riche : traitements locaux (résection chirurgicale, chimio-embolisation et radiofréquence) et des traitements systémiques (chimiothérapie, radiothérapie métabolique, thérapie ciblée). Le but de notre étude était d'évaluer le résultat du traitement chirurgical chez des patients métastatiques de tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques.

**Méthode.** Les données recueillies à partir de 20 patients opérés au stade métastatique de TNEDPm suivis entre 1995 et 2006 dans 3 centres hospitaliers français ont été analysées.

**Résultats.** 20 patients (11 femmes, 9 hommes) opérés dans le cadre d'une TNEDPm ont été sélectionnés pour cette étude rétrospective. Soixante-cinq pourcent étaient métastatiques au moment du diagnostic de la tumeur primitive. Les autres avaient des métastases métachrones. L'âge moyen au moment de la première chirurgie était de 61 ans. La chirurgie curative était réalisée chez 50 % des patients. Deux des 13 patients métastatiques synchrones avaient une résection curative en un temps et 11 en plusieurs temps. Les interventions sur le primitif étaient : pancréatectomie gauche (70%), duodéno-pancréatectomie céphalique (18%), énucléation (12%). Soixante-dix pourcent des patients recevaient un traitement adjuvant. L'examen histologique retrouvait un carcinome bien différencié chez 65% des patients, moyennement différencié chez 15% et peu différencié chez 20%. Après un suivi moyen de 75 mois, 65% des 20 patients étaient vivants, 85% d'entre eux étaient en récurrence. Les patients ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leur métastase avaient une survie à 5 ans du diagnostic des métastases significativement supérieure à ceux ayant eu des traitements alternatifs, avec respectivement 85% contre 0% ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques est le traitement qui offre la survie la plus prolongée aux patients métastatiques de TNEDP comparativement aux traitements loco-régionaux et systémiques.

**ABSTRACT**

**Background.** Several therapeutic procedures are available to manage metastatic pancreatic neuro-endocrine tumors (mPNETs): local treatment (surgical resection, chemo-embolization and radiofrequency ablation) and systemic treatment (chemotherapy, radionuclide therapy). The aim of our study was to evaluate the results of surgical treatment in patients with mPNETs.

**Methods.** Data of 20 patients with an operated mPNET followed between 1995 and 2006 in two French University Hospitals were analysed.

---

**Results.** Twenty patients (11 females, 9 males) with a surgical management of mPNET were selected for this retrospective study. Sixty-five per cent were metastatic at the time of diagnosis of the primary tumor. The others had metachronous metastases. Mean age at the time of the first surgery was 61 years-old. A curative surgery was performed in 50% of patients. Two out of 13 synchronous metastatic patients had curative resection in one step and 11 in several steps. The interventions on primary tumor were: left pancreatectomy (70%), pancreaticoduodenectomy (18%), enucleation (12%). Seventy per cent of patients received adjuvant chemotherapy. Histologic examination revealed well-differentiated carcinomas in 65%, moderately differentiated carcinomas in 15%, and poorly differentiated carcinomas in 20% of the patients. After a mean follow-up of 75 months, 65% of the 20 patients were alive, 85% of them with a recurrence. Five-years survival of patients with surgical management of liver metastases was significantly better than those with no operative management of their metastases, with 85% versus 0% respectively ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Surgical management of liver metastases seems to be the best treatment for offering prolonged survival in patients with mPNETs.

**MOTS CLES:** NEURO-ENDOCRINE, METASTASES HEPATIQUES, CHIRURGIE, CHIMIO-EMBOLISATION, RADIOFREQUENCE, TRANSPLANTATION HEPATIQUE, INSULINOME, GASTRINOME

**KEY WORDS:** NEURO-ENDOCRINE, HEPATIC ETASTASES, SURGERY, CHEMOEMBOLIZATION, RADIOFREQUENCY ABLATION, LIVER TRANSPLANT, INSULINOMA, GASTRINOMA