

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 204

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Chirurgie Générale.

par

Guillaume BOULANGER

Né le 6 mai 1983 à Chambray-lès-Tours.

Présentée et soutenue publiquement le 20/12/2013

**Tumeurs Neuro Endocrines du Pancréas, non Fonctionnelles,
Sporadiques et de moins de 2cm, lesquelles opérer ? Résultats
d'une étude multicentrique française.**

Président : Monsieur le Professeur E. MIRALLIE.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur N. REGENET.

REMERCIEMENTS

Au Jury de Thèse.

Au président du jury, le Professeur Eric MIRALLIE,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail, dont vous êtes l'initiateur. Par votre motivation, vous m'avez montré l'intérêt et l'attrait de la chirurgie endocrinienne.

Au directeur de thèse, le Docteur Nicolas REGENET,

La pertinence de ton analyse et tes grandes connaissances dans la pathologie pancréatique sont pour moi un exemple. En encadrant ce travail, tu as su m'aider à y apporter l'originalité qui participe à sa qualité.

Aux membres du jury,

Au Professeur Paul-Antoine LEHUR,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de participer au jury de soutenance de ma thèse. Par votre raisonnement et la justesse de vos indications, vous avez su m'inculquer les exigences propres à la chirurgie digestive.

Au Professeur Antoine HAMY,

Vous me faites l'honneur et la gentillesse de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour le temps que vous avez accordé au recueil de la liste des patients pris en charge dans votre centre, et inclus dans cette étude.

Au Professeur Emmanuel CORON,

Je vous remercie de votre participation à mon jury de thèse. Par votre présence, vous apportez votre expérience de l'écho-endoscopie diagnostic nécessaire à la prise en charge des tumeurs neuro endocrines du pancréas, non fonctionnelles et sporadiques.

Aux centres ayant acceptés de participer à ce travail de thèse.

La réalisation de cette thèse n'aurait pas été possible sans les différents services de chirurgie digestive qui ont acceptés de transmettre leurs dossiers. Je remercie plus particulièrement :

- Pr N. CARRERE (CHU de Toulouse).
- Pr L. De CALAN (CHU de Tours).
- Pr A. HAMY (CHU d'ANGERS).
- Pr J. L. KRAIMPS (CHU de Poitiers).
- Pr M. MATHONNET (CHU de Limoges).
- Pr P. PESSAUX (CHU de Strasbourg).

Votre participation est pour moi le témoignage de l'importance que vous accordez au compagnonnage intellectuel propre à la formation des internes en chirurgie.

A mes Maîtres d'Internat.

Au Docteur E. Letessier, en m'accordant votre confiance, vous m'avez fait bénéficier de votre expérience technique et de votre enseignement dans les domaines de la chirurgie laparoscopique et de la chirurgie de l'obésité. Le niveau d'exigence que vous accordez à la prise en charge de vos patients, est pour moi un modèle.

Aux chirurgiens digestifs de Nantes, je vous remercie de m'avoir si bien accueilli. J'ai beaucoup de plaisir à travailler avec vous lors de mes passages dans le service. Un grand merci aux Dr N. Regenet, G. Meurette, J. Podevin, C. Caillard et S. Métairie, pour votre soutien.

Aux chirurgiens tourangeaux, car mes 2 passages dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital Trousseau ont beaucoup pesés dans ma formation chirurgicale. Je remercie plus particulièrement le Pr N. Hutten, le Dr C. Bourbao Tournois, le Dr Z. Benchellal et le Dr P. Bourlier.

Enfin un grand merci aux chirurgiens que j'ai croisé au cours de ces 5 années d'internat, et qui m'ont beaucoup appris, notamment :

- le Pr JC. Roussel (chirurgie cardiaque), le Pr O. Bouchot (chirurgie urologique), ainsi que le Pr MD. Leclair (chirurgie pédiatrique).

- le Dr C. Périgaud (chirurgie thoracique), le Dr J. Rigaud (chirurgie urologique), le Dr S. De Napoli Cocci (chirurgie pédiatrique) et le Dr P. Poirier, le Dr Y. Le Paul et le Dr O. Marret (chirurgie vasculaire).

A mes co-internes.

Au (futur) Dr Pierre Teruin, depuis notre deuxième semestre en chirurgie cardiaque, notre amitié nous a permis de nous épauler tout au long de ces 5 années d'internat. J'admire ton calme et ta méticulosité. Je te remercie d'avoir supporté mon côté filou au bloc opératoire et mon caractère de râleur invétéré.

Au Dr A. Bruneau et au Dr C. Gaudin, vous m'avez dépassé lors de mon égarement en année de Master 2. Comptez sur moi pour rattraper le temps perdu !

Au Dr C. Morvant, merci de ta bonne humeur à toute épreuve.

Au Dr G. Muller, urologue souvent égaré en chirurgie digestive.

Au Dr B. Roussel et au Dr C. Charalambous, chefs de clinique en chirurgie digestive à Poitiers. Depuis que nous nous sommes croisés à Tours, je vous compte parmi mes amis. Merci à vous d'avoir participé à la confection de la liste des patients de Poitiers.

Je remercie aussi les Dr E. Duchalais et C. Blanchard Louis, ainsi que Julie B., Anne-Sophie D., Myriam B., Emilie R. et Frédéric B.

A ma famille.

A Maïlys, qui partage ma vie depuis 4 ans...

A mes parents pour la persévérance et le goût de la connaissance qu'ils ont su me transmettre.

A mes frères : Vincent, Benjamin et Valentin : mes complices de toujours. Bien que votre aîné, je finis bon dernier mes longues, longues études... Merci de votre soutien.

A Henri et Jacques, mes grands-pères (†).

SOMMAIRE.

I. INTRODUCTION.	1
A. Généralités sur les tumeurs neuro endocrines pancréatiques (TNEP).	1
A. 1. Définition.	1
A.2. Epidémiologie des TNEP.	2
A.3. Les TNEP non fonctionnelles (TNEPNF)	2
A.4. « Staging » tumoral des TNEP.	3
A.4.a Classification de l’OMS 2010 des TNEP.	3
A.4.b Classification TNM et stadification.	4
A.4.c Grade ENETS.	4
B. Imagerie des Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques.	5
B.1. Le scanner abdominal (TDM).	5
B.2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).	6
B.3. Echo-endoscopie haute.	6
B.4. Techniques scintgraphiques	7
B.4.a Octréoscan®.	7
B.4.b TEP FDG.	7
B.4.c Autres radiotraceurs	8
C. Marqueurs biologiques et histologiques.	8
C.1 La chromogranine A (CgA).	8
C.2 Le Ki 67.	9
D. Prise en charge des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.	9
D.1. Prise en charge Chirurgicale.	10
D.1.a. Procédures conventionnelles.	10
D.1.b. Procédures d’épargnes pancréatiques.	11

D.1.c Les indications.	12
D.2.Prise en charge Non chirurgicale.	13
D.2.a. Traitements médicaux.	13
<i>D.2.b.1.Analogues de la somatostatine.</i>	13
<i>D.2.b.2.Chimiothérapie.</i>	13
D.2.b. Surveillance.	14
E. Problématique de la prise en charge des TNEPNF de moins de 2cm.	14
F. Objectif de l'étude.	16
II. PATIENTS ET METHODES.	17
A. Patients.	17
A.1. Critères d'inclusion.	17
A.2. Critères d'exclusion.	17
B. Méthodes.	18
B.1. Centres hospitaliers concernés.	18
B.2. Critères d'évaluation.	18
B.3. Analyses statistiques.	19
III. RESULTATS.	20
A. Caractéristiques des patients.	20
B. Caractéristiques des tumeurs.	21
B.1 Caractéristiques histologiques.	21
B.1.a Biopsie pré-thérapeutique.	21
B.1.b Analyse histologique définitive.	21
B.2 Taille et Localisation des tumeurs.	22

C. Type de Prise en Charge et Résultats.	23
C.1 Traitement chirurgical.	23
C.2 Prise en charge non opératoire.	24
D. Comparaison des durées de survie selon le type de prise en charge.	24
D.1 Survie globale des TNEPNF.	24
D.2 Survie sans progression des TNEPNF.	25
D.3 Survie des TNEPNF en fonction du Ki67.	27
E. Impact du Ki67 et de la taille tumorale sur le pronostic des TNEPNF.	27
E.1 Efficacités du Ki67 et la taille tumorale dans l'évaluation du pronostic des TNEPNF.	27
IV. DISCUSSION.	28
V. CONCLUSION.	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.	35
ANNEXES.	36

Liste des abréviations.

CgA : Chromogranine A.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

DPC : Duodéno Pancréatectomie Céphalique.

ENETS : European NeuroEndocrine Tumor Society.

FP : Fistules pancréatiques.

GTE : Groupe de Tumeurs Endocrines.

NF1 : Neuro Fibromatose de type 1.

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PG : Pancréatectomie Gauche.

PM : Pancréatectomie Médiane.

TDM : TomoDensitoMétrie (scanner)

TNE : Tumeurs Neuro Endocrines.

TNED : Tumeurs Neuro Endocrines Digestives.

TNEP : Tumeurs Neuro Endocrines du Pancréas.

TNEPF : Tumeurs Neuro Endocrines du Pancréas Fonctionnelles.

TNEPNF : Tumeurs Neuroendocrines du Pancréas Non Fonctionnelles.

SPG : Spléno Pancréatectomie Gauche.

STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

VHL : Maladie de Von Hippel Lindau.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

I. INTRODUCTION.

A. Généralités sur les tumeurs neuro endocrines pancréatiques.

A.1. Définition.

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs développées aux dépens du tissu endocrinien disséminé, annexé aux différents viscères de l'organisme (thyroïde, poumons, pancréas, intestins...).

Les TNE représentent un groupe de néoplasies hétérogènes. Cependant, leurs regroupements au sein de différentes entités se sont imposés du fait de propriétés communes : pronostic, syndrome de prédisposition tumorale, sécrétions hormonales.

Une première distinction embryologique est réalisée en 1963 par Williams et Sandler (1) au niveau des TNE. On sépare ainsi les TNE d'origine neurectodermique (crête neurale) qui sont à l'origine des tumeurs médullaires de la thyroïde et des phéochromocytomes, des TNE digestives (TNED) issues de l'endoderme (intestin primitif). Les TNED sont alors divisées en 3 groupes d'origine distincte en fonction des portions de l'intestin primitif dont elles sont issues (2):

- l'intestin antérieur dont seront issues les tumeurs dépendantes de l'appareil respiratoire et celles dépendantes de l'œsophage et de l'estomac, du duodénum et du pancréas
- l'intestin moyen : de l'intestin grêle, de l'appendice et du colon droit
- l'intestin postérieur : du colon gauche et du rectum.

Les TNE se définissent par des critères histologiques communs. Le caractère endocrine d'une tumeur est défini essentiellement par la présence lors de l'analyse

anatomo-pathologique de granules de sécrétions contenant de la chromogranine A (CgA) et de la synaptophysine (3).

A.2. Epidémiologie des tumeurs neuroendocrines du pancréas (TNEP).

Les TNEP sont des tumeurs rares, avec une incidence annuelle de 1 pour 100 000 personnes, elles représentent moins de 5 % des tumeurs du pancréas, selon les séries américaines (4). Ces tumeurs sont rencontrées à tous les âges de la vie, avec un pic d'incidence entre 30 et 60 ans (5).

Les TNEP sont de survenue sporadique dans la grande majorité des cas, 1 à 2 % des patients atteints de TNEP ont un syndrome de prédisposition génétique (5). Les principaux syndromes de prédispositions génétiques retrouvés sont la Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1 (NEM-1), la maladie de Von Hippel Lindau (VHL), la Neuro-Fibromatose de type 1 (NF-1) et la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).

La prévalence et l'incidence globale des TNEP sont en augmentation du fait de l'amélioration des techniques de diagnostic et du bon pronostic des TNEP. En effet, la survie à 5 ans varie de 97% pour les insulinomes bénins à 30% pour les TNEP non fonctionnelles (6), donc bien meilleure que dans les adénocarcinomes pancréatiques.

A.3. Les tumeurs neuroendocrines non fonctionnelles du pancréas.

Les TNEP non fonctionnelles (TNEPNF) représentent environ 50% des TNEP avec une incidence annuelle évaluée à 0.18 pour 100 000 individus à un âge moyen de 58,7ans. Elles surviennent de manière équivalente dans les 2 sexes (7).

Les TNEPNF ont la capacité de sécréter des substances comme la chromogranine A et le polypeptide pancréatique, mais sans conséquences cliniques (8). Les substances sécrétées sont soit sans effet, soit sécrétées en quantité trop faible pour avoir un effet.

L'absence de syndrome hormonal rend la détection des TNEPNF difficile et souvent à un stade plus tardif qu'en cas de TNEP fonctionnelles (TNEPF). Les signes cliniques trouvés

sont peu spécifiques : douleurs abdominales, nausées et perte de poids (9). Le diagnostic est souvent posé devant un syndrome de masse tumorale et ses conséquences (compression des organes adjacents). Dans 50% des cas, les TNEPNF sont diagnostiquées à un stade métastatique hépatique (10).

Les TNEPNF sont de moins bons pronostics que les TNEPF avec respectivement une survie à 5 ans de 31.3% versus 47.6%, et à 10 ans de 17.0% versus 33.7% (11).

A.4. « Staging » tumoral des TNEP.

A.4.a Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2010 des TNEP.

La nouvelle classification OMS (WHO classification des Anglo-saxons) apparue en 2010 pour les TNEP diffère des précédentes classifications publiées en 2000 et 2004. Elle s'appuie sur les grades G1 à G3 de l'ENETS (European Neuro Endocrine Tumors Society) (cf. ci-dessous). Dans cette nouvelle classification, on distingue donc 5 classes : (12)

- les tumeurs neuroendocrines G1,
- les tumeurs neuroendocrines G2.

Ces 2 premiers types de tumeurs sont par définition bien différenciés alors que

- les carcinomes neuroendocrines G3 à grandes ou à petites cellules, (qui sont le plus souvent peu différenciés).
- les carcinomes mixtes endo-exocrines (ou adéno-neuroendocrines)
- les lésions pré néoplasiques.

Tableau I - Classification OMS des tumeurs neuroendocrines du pancréas

OMS 1980	OMS 2000	OMS 2010
Carcinoïdes	Tumeurs neuroendocrines bien différenciées (bénignes ou d'évolution incertaine)	Tumeurs neuroendocrines G1 et G2
	Carcinomes neuroendocrines bien différenciés	
	Carcinomes neuroendocrines peu différenciés	Carcinomes neuroendocrines G3 à grandes ou petites cellules
	Carcinomes mixtes endo-exocrines	Carcinomes adéno-neuro-endocrines
Lésions pseudo-tumorales	Lésions pré tumorales	Lésions pré néoplasiques

A.4.b Classification TNM et stadification.

Depuis 2006, une application du système TNM « Tumor, Node, Metastasis » a été proposée pour les TNEP (13). Deux sociétés savantes ont proposé des classifications TNM : ENETS en 2006, et celle de l'UICC en 2010.

Tableau II - Classification TNM des tumeurs endocrines du pancréas. Comparaison ENETS (2006) et UICC (2010).

T		
Tumeurs primitives		
	<i>ENETS 2006</i>	<i>UICC 2010</i>
T1	limitée au pancréas, <2cm	limitée au pancréas, <2cm
T2	Limitée au pancréas, 2-4cm	limitée au pancréas, ≥2cm
T3	Limitée au pancréas et >4cm, ou envahissant le duodénum ou la voie biliaire principale	Envahissement péripancréatique sans atteintes des gros vaisseaux
T4	Envahissant les organes ou les vaisseaux adjacents	Envahissant les gros vaisseaux
N		
Statut ganglionnaire périphérique		
Nx	Statut non évaluable	
N0	Absence de métastases ganglionnaires	
N1	Présence de métastases ganglionnaires	
M		
Métastases à distances		
Mx	Statut non évaluable	
M0	Absence de métastases à distance	

La classification de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) est la classification officielle et s'appuie sur les critères utilisés pour les adénocarcinomes du pancréas, mais la classification ENETS reste néanmoins très utilisée. Seuls les stades T diffèrent entre l'ENETS et l'UICC (Tableau II). Les items « N » et « M » sont identiques pour les 2 classifications.

A.4.c Grade ENETS.

Afin de compléter le système TNM, portant essentiellement sur l'extension, une entité exclusivement histologique a été proposée par l'ENETS. Ce système de grade histologique repose sur le taux de prolifération cellulaire révélé par le Ki-67 et sur le

comptage au microscope du nombre de mitose par champs HPF (=2cm², après évaluation de 40 champs de densité de mitose la plus forte).

L'intérêt du grade ENETS est d'apporter à la classification OMS, une valeur pronostique notamment en cas de tumeurs neuro endocrines bien différenciées en les distinguant en G1 ou G2. Le grade G3 correspond en général aux carcinomes (neuro) endocrines peu différenciés (14).

Tableau III - Grades de l'ENETS.

Grade	Compte mitotique (pour 10 HPF *)	Index Ki67 (%)**
G1	1	<2
G2	2 à 20	3 à 20
G3	>20	>20

* HPF : high power fields = 2cm², après évaluation des 40 champs à densité mitotique la plus forte

** Anticorps anti MIB1, en % de 2000 cellules dans les zones de marquages les plus intenses

B. Imagerie des Tumeurs Neuroendocrines Pancréatiques.

L'absence de syndrome hormonal rend le diagnostic des TNEPNF difficile. Les TNEPNF de moins de 2cm sont fréquemment découvertes au cours d'un examen d'imagerie réalisé à d'autres fins : diagnostic d'une maladie extra-pancréatique, surveillance d'une autre pathologie digestive. La découverte d'une TNEPNF se fait souvent donc sur un « incidentalome pancréatique ». Ainsi, les TNEPNF représentent 13% des incidentalomes pancréatiques décrits (15).

B.1. Le scanner abdominal (TDM).

La TDM abdominale avec injection du produit de contraste, et acquisition au temps artériel précoce et tardif, ainsi qu'au temps portal représente l'examen de référence de par son accessibilité et sa capacité à faire le bilan loco-régional de la maladie.

Dans la forme typique (45 à 55% des cas), les TNEPNF sont hyper vascularisées au temps artériel et portal. D'autres présentations ont été décrites comme la forme fibreuse ou kystique. Dans la forme typique, la sensibilité de la TDM varie de 73% à 82% (16).

A l'opposé des adénocarcinomes pancréatiques, il existe souvent un envahissement tumoral endovasculaire dans le tronc porte ou la veine mésentérique inférieure, alors que la dilatation des canaux pancréatiques et l'engainement péri vasculaire est plutôt rare (17).

B.2. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

Les TNEP apparaissent sous forme d'une masse hypo intense en séquence T1, et bien souvent hyper intense en T2. Après injection de gadolinium, les TNEP sont hyper intenses ou cerclées d'un liseré hyper intense (17). Les séquences les plus sensibles sont les séquences T1 avec saturation du signal de la graisse, et les séquences avec injection de produit de contraste. La sensibilité peut atteindre les 94%, cependant la détection des TNEPNF est certainement moindre (18).

B.3. Echo-endoscopie haute.

Dans la démarche diagnostique des TNEP, l'écho-endoscopie vient en seconde intention pour affiner le diagnostic topographique, en l'absence de métastases hépatiques. Relativement invasif et opérateur dépendant, l'écho-endoscopie haute reste un examen très performant dans la détection et la localisation des TNEP de petite taille (millimétrique), avec une sensibilité de 82% avec une spécificité de 95%, dans un centre expert (19). Elle permet l'exploration de la glande pancréatique et des ganglions péri-pancréatiques. Les TNEP se présentent comme des masses hypo-échogènes, homogènes, à limites nettes. La limite principale de l'écho-endoscopie est son incapacité à différencier les TNEP des lésions pseudo-tumorales de pancréatites chroniques.

Pour augmenter la spécificité de cet examen, il est possible de réaliser des ponctions biopsies à l'aiguille fine, pour analyse histologique, et de rétablir ainsi le diagnostic (20).

B.4. Techniques scintigraphiques.

B.4.1. Octréoscan®

L'octréoscan® ou scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS) est un examen d'imagerie non invasif qui permet la détection des récepteurs de la somatostatine présents sur la surface des cellules des TNEPNF. Le principe de l'examen repose sur l'injection d'un radio traceur, le pentétréotide marqué à l'indium111 (émetteur Gamma) qui se fixera spécifiquement sur les récepteurs à la somatostatine. Le but est de localiser la tumeur et d'en faire le bilan d'extension grâce à l'acquisition corps entier du rayonnement Gamma du radiotraceur à 4h et à 24h de l'injection.

La sensibilité de l'octréoscan® est excellente : 80 à 90% en moyenne. Elle diffère cependant selon le type de TNEP en raison des différents sous types de récepteurs à la somatostatine : meilleure en cas de gastrinomes, faible en cas d'insulinomes (21).

L'octréoscan® participe donc au bilan d'extension des TEP en détectant les lésions secondaires extra pancréatiques, et extra abdominales (osseuses et médiastinales). Les données de ce bilan peuvent ainsi rétablir la classification des TEP dans 24%, et modifier la prise en charge des patients dans 25% des cas (22).

B.4.2. PET FDG.

La tomographie par émission de positron (PET) au 18 fluoro désoxyglucose (18-FDG) est une méthode scintigraphique d'imagerie basée sur la détection de lésions hyper métaboliques comme les tumeurs. Comme la plupart des méthodes scintigraphiques d'imagerie, elle permet de réaliser un bilan d'extension des TNEP avec une imagerie corps entiers.

La sensibilité et la spécificité de cet examen sont dépendantes du niveau de différenciation des TNEP, comme l'a montré l'étude d'E. Garin *et al* comparant la PET et l'octréoscan® (23). Les performances de la PET FDG varient selon le degré de différenciation des TNEP et le stade de progression tumorale. Ainsi la fixation des TNEP à la PET FDG ont une valeur pronostic sur le degré de prolifération : une TNEP de bas grade de malignité mais

fixant à la TEP FDG imposerait une surveillance rapprochée voire un traitement radical, car à haut risque de progression (23).

B.4.2. Nouveaux radio traceurs.

De nouveaux radio traceurs ont été développés afin d'améliorer l'efficacité de l'imagerie fonctionnelle (Octréoscan® et PET) dans le diagnostic des TNE, en s'appuyant d'isotopes émetteurs de positons. Parmi ces nouveaux traceurs, le Ga68-DOTATOC associé à la PET a permis d'obtenir une sensibilité de 97% et une spécificité de 92% dans le diagnostic et le bilan (lésions secondaires hépatiques et/ou ganglionnaires) des TNE (24).

C. Marqueurs biologiques et histologiques.

C.1 La chromogranine A (CgA).

Les chromogranines sont une famille de protéine exclusivement localisées dans les granules de sécrétion des cellules endocrines. La chromogranine A (CgA) est la première à avoir été mise en évidence mais son rôle biologique n'est pas encore parfaitement élucidé. La sécrétion de Cg A ne possède pas de cycle circadien, elle ne varie pas en fonction de l'âge ni du sexe. Les circonstances majeures d'augmentation de la sécrétion de la CgA sont l'insuffisance rénale, l'hypergastrinémie, la prise d'inhibiteur de la pompe à protons, et l'hypertension artérielle essentielle (25).

La Cg A est considérée comme le meilleur marqueur biologique des tumeurs endocrines en général. La sensibilité varie de 60 à 100% et la spécificité de 70 à 100% selon les séries et le type de tumeur (performance diagnostique meilleure en cas de gastrinome, moindre en cas d'insulinome) (26).

La variation du taux de Cg A est un indice important dans le suivi des TNEP et dans l'évaluation de la réponse au traitement, notamment en cas de chimiothérapie, Ainsi la diminution du taux de Cg A est le témoin de l'efficacité du traitement (27).

C.2 Le Ki 67.

L'antigène Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire décrit par Gerdes en 1983, initialement chez la souris. Cet antigène n'est mis en évidence que sur le noyau des cellules en phase de prolifération (28). Le Ki-67 est détecté grâce à un antigène monoclonal le MIB-1 ; il est exprimé en pourcentage de cellules au marquage nucléaire le plus intense sur 2000 cellules.

L'utilisation du Ki-67 comme indice de prolifération est considéré comme un marqueur pronostic majeur des TNEP. Pour les TNEPNF, son impact serait d'autant plus intéressant car ces tumeurs sont de moins bon pronostic en général (29). Scarpa *et al* ont étudié le Ki67 chez 274 patients porteurs de TNEP, ils ont ainsi montré que le « cut-off » en terme de pronostic était à 5% : les tumeurs avec un Ki67 entre 5 et 20% avait un moins pronostic en terme de survie (30).

D. Prise en charge des tumeurs neuroendocrines pancréatiques.

Les critères de pris en charge des TNEPNF pris en compte sont de 2 types : ceux liés à la tumeur et ceux liés au patient. Les critères liés à la tumeur sont la résécabilité de la lésion, le potentiel de malignité (grade histologique) et la présence de symptômes. Les critères liés au patient sont ceux de l'opérabilité : l'âge, les antécédents et l'existence de tares physiologiques (31).

Dans l'étude de Bettini *et al*, l'ensemble des 90 patients avec une TNEPNF ≤ 2 cm étaient indemnes de métastases hépatiques (32). La prise en charge des métastases hépatiques dans ce type de tumeurs est une situation peu fréquente, nous les excluons donc de notre discussion.

D.1. Prise en charge chirurgicale.

Le choix de la procédure chirurgicale utilisée dans le traitement des TNEPF ou des TNEPNF dépend de la localisation de la tumeur dans la glande pancréatique (tête, corps ou queue), de sa distance avec canal de Wirsung et de la présence d'une extension aux tissus péri pancréatiques.

C.1.a. Procédures conventionnelles.

Elles sont représentées par la duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) et la pancréatectomie gauche. Schématiquement, ces 2 interventions sont réservées aux TNEP de plus de 4cm, ou à proximité immédiate du canal de Wirsung (33). Elles sont associées à la réalisation d'un curage ganglionnaire.

La DPC consiste en la résection « en bloc » de la tête du pancréas avec le duodénum, le canal cholédoque et la vésicule biliaire, et l'antrum gastrique (34). La DPC reste une intervention lourde : la série de 600 DPC du John Hopkins Hospital montrait une mortalité de 1,4%, et une morbidité élevée de 41% dont 14% de fistules pancréatiques (35).

La pancréatectomie gauche réalise l'ablation du corps (en partant du bord gauche des vaisseaux mésentériques supérieurs) et de la queue du pancréas. Il s'y associe le plus souvent une splénectomie en monobloc, d'où la dénomination de spléno-pancréatectomie (34). La pancréatectomie gauche est grevée d'une morbi-mortalité moindre que la DPC, avec 31% et 0,9% respectivement, et 5% de fistule pancréatique (36). Le diabète post-opératoire, lié à la densité d'îlots de Langerhans dans la partie distale du pancréas, est non négligeable : 8% (36).

C.1.b. Procédures non conventionnelles.

Encore dénommées résections atypiques ou d'épargnes pancréatiques, l'énucléation et la pancréatectomie médiane ont l'avantage de préserver du parenchyme pancréatique et donc de diminuer le risque d'insuffisance endocrine (diabète) et exocrine. Mais elles ne permettent habituellement pas de réaliser de curage ganglionnaire, un picking ganglionnaire peut cependant être réalisé.

L'énucléation pancréatique est réservée aux TNEP uniques, encapsulées, de dimension limitée (< 4cm de diamètre) et à distance du canal de Wirsung. Cette distance est un des facteurs de risque majeur de fistule pancréatique (FP) post-opératoire : la distance seuil communément admise est de 5mm (37). Récemment, Brient *et al* ont montré que cette distance pouvait être ramenée à 2mm sans augmenter le risque de FP (38). L'énucléation consiste en l'exérèse sélective de la tumeur, après libération et exploration de l'ensemble de la glande pancréatique (à la recherche de contre-indication). Le taux de fistule pancréatique est important : 20,8%, mais leur gravité semble plus faible que celle rencontrée dans les procédures classiques, ainsi la morbidité est de 28%, et la mortalité est nulle (37). La réalisation de cette procédure par abord laparoscopique est possible sans augmentation de la morbi-mortalité, dans un centre expert (39).

La pancréatectomie médiane (PM) s'adresse aux TNEP localisées au corps du pancréas et/ou trop proche du canal de Wirsung, dont la résection emportera la partie centrale du pancréas, préservant les 5 derniers centimètres de la queue du pancréas (40). La conservation de cette zone permet de diminuer le risque de diabète post-opératoire, car elle est riche en îlots de Langerhans. Dans la série multicentrique de 54 PI publiée en 2002 par Sauvanet *et al*, il a été observé 2% de mortalité, 30% de fistules pancréatiques et 59% de suites opératoires compliquées, on notait seulement un diabète de novo (40).

C.1.c Les indications.

La chirurgie est le seul traitement curatif des TNEPNF. La chirurgie curatrice est donc théoriquement toujours indiquée dans le cas des TNEPNF localisées et résécables (31).

Le degré de différenciation est important à prendre en compte pour poser l'indication opératoire. Le traitement chirurgical est valable pour les tumeurs G1 et G2, même en cas de maladie néoplasique avancée ou métastatique : l'exérèse de la lésion primitive avait un impact positif en terme de survie chez des patients opérables (41). Les tumeurs moins bien différenciées (G3) et métastatiques, bénéficient plutôt en première intention, des traitements néo-adjuvants (42). A partir du grade histologique, du stade TNM et du type histologique, une stratification pronostic a été développée par l'ENETS en 2012, proposant pour chaque groupe de tumeur, un traitement potentiel (cf. tableau 5) (42).

Tableau IV - Stratification du traitement des TEP en fonction données histo-pronostiques de la tumeur (42).

Pronostic	Type histologique	Grade	Stade	Traitement potentiel
Tumeur localisée				
risque métastatique très faible	Bien différencié	G1	T1	R. E.
risque métastatique faible	Bien différencié	G1	T2	Chirurgie
risque intermédiaire	Bien différencié	G2	T1	Chirurgie
risque élevé	Bien différencié	G1/2	T2	Chirurgie
risque élevé	Peu différencié	G3	T1/2/3	Chirurgie / TA
Envahissement ganglionnaire				
croissance lente	Bien différencié	G1	T1/2/3N1	Chirurgie
croissance intermédiaire	Bien différencié	G2	T1/2/3N1	Chirurgie / TA
croissance rapide	Peu différencié	G3	T1/2/3N1	Chirurgie / TA
Maladie néoplasique				
croissance lente	Bien différencié	G1	ToutTN1M1	Chirurgie / TA
croissance intermédiaire	Bien différencié	G2	ToutTN1M1	Chirurgie / TA
croissance rapide	Peu différencié	G3	ToutTN1M1	Chimiothérapie

TA : Traitement Adjuvant.

Dans le cadre de notre étude, concernant les TNEPNF de moins de 2cm, le traitement chirurgical à visée curative sera donc toujours, de principe, discuté.

D.2.Prise en charge Non chirurgicale.

D.2.a. Traitements médicaux.

D.2.b.1.Analogues de la somatostatine.

Les analogues de la somatostatine à longue durée d'action (octréotide, lanréotide) ont une place importante dans la prise en charge des TNEPNF. L'étude PROMID (43) a montré que ces analogues avaient une activité anti-tumorale. Les recommandations de l'ENETS les réservent donc aux TNEPNF bien différenciées d'évolution lente, non résécables, métastatiques et/ou non opérables. La stabilisation de la maladie serait obtenue chez 50% de ces patients (44).

Le traitement par analogue de la somatostatine n'est pas sans effets secondaires : nausées, diarrhées, douleurs abdominales et lithiases biliaires. L'utilisation d'analogues de courte durée d'action lors de l'initiation du traitement permet de pallier ces effets indésirables.

D.2.b.2.Chimiothérapie.

Dans le cas des TNEPNF, la chimiothérapie utilise essentiellement la streptozotocine, la doxorubicine, le 5-fluoro-uracile, l'étoposide et la dacarbazine. L'efficacité de la chimiothérapie varie selon le type de protocole, le taux de réponse est de 35% à 40%, avec une survie globale à 2 ans de 74% pour les protocoles les plus agressifs (44).

Selon le thésaurus de cancérologie digestive (31), la chimiothérapie est indiquée en première intention dans les TNEP peu différenciées non résécables ou d'emblée métastatiques. En adjuvant, la chimiothérapie est réservée en cas de TNEP bien différenciées, réséquées mais associées à des métastases hépatiques évolutives et non résécables. Enfin, elle peut être indiquée en cas d'échec des analogues des récepteurs à la somatostatine (43).

D.2.b. Surveillance.

Dès 2006, le groupe des tumeurs endocrines (GTE) a proposé en alternative à la chirurgie une surveillance rapprochée pour les TNEPNF \leq 2cm chez des patients suivis pour une NEM1 (45). En effet, sur une série de 57 patients NEM1, porteurs d'une TNEPNF, le GTE n'avait pas en évidence de différence entre la prise en charge chirurgicale et non chirurgicale, en termes de récives. Dans un souci d'épargne pancréatique et du fait de la morbi-mortalité du geste chirurgical, le GTE proposait une surveillance rapprochée avec la réalisation annuelle d'une écho-endoscopie, d'un TDM abdominal injecté et d'un octréoscan[®], pendant les 3 premières années, puis à adapter au profil de progression (45).

En 2006, l'ENETS reprenait en partie cette conclusion pour les TNEPNF \leq 2cm, sporadiques, sans qu'aucun paramètre ne soit clairement défini, hormis la notion de balance bénéfice/risque (46). De même, aucun schéma de surveillance n'a été proposé par l'ENETS en cas de TNEPNF \leq 2cm non opérées (44, 46).

E. Problématique de la prise en charge des TEPNF de moins de 2cm.

La prise en charge des TNEPNF de moins de 2cm ne fait l'objet d'aucun consensus. En effet, la balance entre les bénéfices d'un traitement chirurgical ou médical, et les risques de ces traitements ne penche pas forcément vers une prise en charge active de la maladie, une simple surveillance pourrait être préférée. En effet, les TNEPNF sont dans la majorité des cas des tumeurs bien différenciées de grade G2, leur pronostic est relativement bon avec une survie globale à 5 ans de 43% (44).

Or avec les progrès des techniques d'imagerie, la mise en évidence de TNEPNF de petite taille, se présentant sous la forme d'incidentalome, est de plus en plus fréquente. Le problème de leur prise en charge revient à savoir, quelle TNEPNF de moins de 2cm est à opérer et selon quels critères ?

Dans la série de Haynes *et al* (47), de 139 TNEPNF se présentant sous forme d'incidentalomes, 39 patients avaient une tumeur inférieure ou égale à 2cm. Trois de ces patients (7,7%) ont développé des métastases dans les 5 ans. Ces données montrent l'hétérogénéité entre les tumeurs de moins de 2 cm. Ainsi, les TNEPNF sont des tumeurs potentiellement malignes avant d'être de simples incidentalomes (48). Ainsi, pour Haynes *et al*, les TNEPNF bénéficient du traitement chirurgical, avec une survie à 5 ans de 88,8% et à 10 ans de 67,7%. A noter que la taille moyenne des TNEPNF prises en charge dans cette étude, était de 3cm (47).

La taille des TNEPNF semble être un facteur de risque de malignité, comme l'a montré Bettini *et al* (32). Dans cette étude, sur 177 patients opérés d'une TNEPNF, l'analyse histologique des 90 patients avec une TNEPNF de moins de 2cm a classé 85,6% des tumeurs de grade G1 de l'ENETS et 57,8% des tumeurs bénignes selon la classification de l'OMS. Sur ces 90 patients, 51 tumeurs étaient des incidentalomes, et aucun patient porteur de ces tumeurs n'était décédé des suites de leur évolution. L'auteur conclut qu'une prise en charge non chirurgicale est possible pour les TNEPNF de moins de 2 cm. Toutefois, dans le groupe des TNEPNF de moins de 2cm, 13 patients (14,4%) avaient des métastases ganglionnaires, et 17 (18,9%) avaient des tumeurs considérées comme malignes (32). Ces TNEPNF auraient peut-être bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Le traitement chirurgical garde une place majeure dans la prise en charge des TNEPNF, cependant, il n'est pas dénué de risques avec une morbidité allant de 28 à 41% selon les procédures (Cf. Prise en charge chirurgicale). La FP est l'événement post-opératoire de morbidité le plus redouté, or le caractère neuroendocrine serait un facteur de risque indépendant de fistule et donc de morbidité (49). De même, le risque de développer un diabète post-opératoire ou une insuffisance pancréatique exocrine n'est pas négligeable même avec les nouvelles procédures d'épargne pancréatiques.

Une alternative au traitement chirurgical serait de proposer au patient une surveillance rapprochée de la tumeur avec un protocole de suivi clinique, biologique, et radiologique comparable à celui réalisé dans le suivi des patients opérés. Cette surveillance ne doit pas retarder le moment de la chirurgie, le risque étant l'apparition de métastases ganglionnaires. Les examens de surveillance devraient idéalement permettre de détecter le

moment où le risque de malignité devient important et donc quand le patient doit être opéré.

F. Objectif de l'étude.

Le but de cette étude est de déterminer les critères pertinents nécessaires à la prise de la décision opératoire chez les patients porteurs d'une tumeur neuroendocrine non fonctionnelle du pancréas de moins de 2cm.

Pour cela nous étudierons, chez les patients opérés, les données anatomopathologiques des tumeurs réséquées. Nous évaluerons l'histoire naturelle de ces tumeurs en étudiant les patients non opérés et suivis.

Avec l'analyse des résultats obtenus, nous tenterons de proposer une conduite à tenir devant ces tumeurs.

II. PATIENTS ET METHODES.

Le protocole de l'étude présentée ci-après est une étude rétrospective et comparative, de cohorte, multicentrique, portant sur les patients suivis pour une TNEPNF de moins de 2 cm, opérée ou non.

A. Patients.

A.1. Critères d'inclusion.

Les patients inclus devaient avoir un diagnostic positif anatomopathologique de TNEP, sur une pièce de biopsie préopératoire ou sur la pièce de pancréatectomie. Pour les patients non opérés, une tumeur avec un aspect radiologique typique affirmant le diagnostic permettait d'inclure le patient.

De même, la taille de la tumeur devait être ≤ 2 cm sur l'examen d'imagerie ayant permis de faire le diagnostic. En cas de discordance de taille de la TNEPNF sur les différents type d'examen, la taille retenue pour l'inclusion était la plus importante.

Enfin, aucun des patients inclus ne devaient présenter de symptômes témoignant d'une sécrétion pancréatique endocrine.

A.2. Critères d'exclusion.

Les patients exclus de l'étude étaient ceux présentant un syndrome de prédisposition génétique: Néoplasie Endocrinienne Multiple (NEM) de type 1, un syndrome de Von Hippel Lindau (VHL), une Neurofibromatose de type 1 (NF1) ou une Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).

Nous avons aussi exclu les tumeurs kystiques de notre étude.

B. Méthodes.

B.1. Centres hospitaliers concernés.

Afin d'assurer un nombre de patients suffisants pour cette étude, plusieurs centres hospitaliers universitaires (CHU) ont été sollicités. Les 7 centres impliqués étaient :

- le CHU de **NANTES** (coordonateur de l'étude).
- le CHU de **STRASBOURG**.
- le CHU de **TOURS**.
- le CHU de **TOULOUSE**.
- le CHU d'**ANGERS**.
- le CHU de **LIMOGES**.
- le CHU de **POITIERS**.

A chacun des centres, il a été proposé de réaliser une liste de patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion.

B.2. Critères d'évaluation.

A partir des dossiers des patients, les critères relevés ont été l'âge, le sexe des patients et les données anthropométriques (Poids, Taille et IMC) ainsi que les circonstances de découverte (fortuit, syndrome tumoral, métastases). De même, les résultats des marqueurs tumoraux ont été colligés, ainsi que les résultats des examens histologiques en précisant notamment le Ki67, l'index mitotique et le grade de l'ENETS des tumeurs.

Pour les patients opérés, nous avons étudié le type de résection chirurgicale, la survenue de complications post opératoires comme les fistules pancréatiques (FP), les complications hémorragiques graves et la mortalité péri-opératoire. La classification pTNM des pièces opératoires et la mise en place de traitements adjuvants ont été aussi recueillies.

Concernant, les patients non opérés, nous avons recueilli les informations portant sur l'évolution des tumeurs au niveau loco-régional : l'existence d'un accroissement de la tumeur, et l'apparition de métastases ganglionnaires et/ou hépatiques.

Les durées de survie globale et sans progression ont été étudiées dans les 2 groupes. La progression était définie par un accroissement en taille, l'apparition de métastases ganglionnaires ou hépatiques. Ainsi un patient métastatique d'emblée avec une tumeur primitive stable et des métastases hépatiques stables en taille et en nombre était considéré comme stable. Afin d'étudier l'impact du Ki67 sur la survie des TNEPNF de moins de 2cm, nous avons utilisé les seuils de malignité du Ki67 à 2% (limite entre les grades G1 et G2) et à 5% proposé par Scarpa *et al* (30).

A partir de ces données, nous avons, au moyen d'une courbe ROC, évalué la sensibilité et la spécificité du Ki67 et de la taille de la tumeur primitive dans le diagnostic de malignité des TNEPNF \leq 2cm. La malignité a été définie par le caractère métastatique d'emblée et par leur évolution (apparition de métastases hépatiques ou ganglionnaires et/ou l'existence de ganglions envahis sur la pièce de pancréatectomie).

B.3. Analyses statistiques.

La comparaison entre les 2 groupes a été réalisée en utilisant un test de Mann et Whitney pour les valeurs quantitatives et un test de Fisher exact pour les variables qualitatives. Les durées de survie ont été exprimées par l'estimateur de Kaplan-Meier et leurs comparaisons par le test du Log-rank. Toutes ces analyses ont été réalisées avec le logiciel Graph Prism®. Le calcul du rendement diagnostique du Ki67 et de la taille tumorale a été réalisé au moyen d'une courbe ROC avec le logiciel SPSS® d'IBM. Enfin, une différence avec une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

III. RESULTATS.

A. Caractéristiques des patients.

Entre 1999 et 2012, nous avons inclus 80 patients ayant une tumeur neuroendocrine du pancréas sporadique, non fonctionnelle et de moins de 2 cm. Les caractéristiques de notre série montraient un âge moyen de 59,8ans (IC95% : 57,0-62,6) et un sexe ratio (h/f) de 40%.

Dans le groupe des patients opérés, 66 patients ont été inclus, l'âge moyen était de 59,2ans (IC95% : 56,0-62,3), le sex ratio (h/f) était de 42,4%. Le mode de découverte était fortuit pour 51 patients (77,3%), lié à l'existence d'un syndrome tumoral pour 13 patients (19,7%), et/ou l'existence de métastases synchrones pour 2 patients (3,0%). La valeur moyenne de la CgA était de 2,0N (IC95% : 0,5-3,5) pour une valeur normale (=N) <100ng/ml.

Pour le groupe de patients non opérés (suivis), 14 patients ont été inclus, avec un âge moyen de 62,8 ans (IC95% : 55,6-70,13), et un sex ratio (h/f) de 28,6%. Le mode de découverte était fortuit pour 11 patients (78,6%), lié à l'existence d'un syndrome tumoral pour 2 patients (14,3%) et/ou 3 sur l'apparition de métastases synchrones (21,4%). La valeur moyenne de la CgA dans ce groupe était de 7,4N (IC95% :-1,7-16,5).

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont figurées dans le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques des patients des groupes opérés et non opérés.

	Opérés	Non Opérés	p value
n	66	14	NA
Sexe Ratio (h/f) %	42,4	28,6	0,38*
Age, mean (IC95%)	59,2 (56,0-62,3)	62,8 (55,6-70,13)	0,45§
Cg A (Nle), mean (IC95%)	2,0 (0,35-3,50)	7,4 (-1,7-16,5)	0,56§
Mode de découverte, n(%)			0,07*
<i>Fortuit</i>	51 (77,3)	11 (78,6)	
<i>Syndrome tumoral</i>	13 (19,7)	2 (14,3)	
<i>Métastases synchrones</i>	2 (3,0)	3 (21,4)	

*Fisher exact, §
Mann Withney,

L'âge, le sexe, le dosage initial de CgA était comparable dans les 2 groupes. L'analyse du mode de découverte n'était pas significativement différente ($p=0,07$).

B. Caractéristiques des tumeurs.

B.1 Caractéristiques histologiques.

B.1.a Biopsie pré-thérapeutique.

Sur les 80 patients, 52 patients (65%) avaient eu une ponction sous écho-endoscopie de la tumeur à visée diagnostique, avec 40 biopsies réalisées dans le groupe « opérés » et 12 dans le groupe « non opérés » (60,6% vs 85,7%).

Sur les 52 patients biopsiés, l'examen histologique de 7 patients (13% ; 6 opérés et 1 non opéré) ne permettait pas d'affirmer le diagnostic de tumeur endocrine du pancréas. Sur les 45 biopsies en faveur d'une TNEPNF, le Ki67 a été déterminé pour 33 patients (73,3%). Sur les 80 patients de l'étude, seuls 33 patients (41,2%) avaient eu une évaluation du Ki67, nécessaire à l'évaluation du pronostic des TNEPNF, lors de la prise de décision thérapeutique.

B.1.b Analyse histologique définitive.

Sur l'ensemble de notre série, le classement des tumeurs par le grade de l'ENETS a montré : 46 tumeurs opérées de grade G1 (57,5%), 19 de grade G2 (23,7%), 3 de G3 (3,7%), de même le grade n'a pu être défini dans 12 cas (15,0%). La répartition entre les groupes opérés et non opérés est figurée dans le Tableau VI.

La répartition du Ki67 et de l'index mitotique est figurée dans le tableau VI. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les patients opérés et les patients non opérés ($p=0,40$ et $p=0,18$; respectivement). De même, l'analyse de la répartition du grade ENETS n'était pas différente entre les groupes opérés et non opérés portant sur le grade de l'ENETS, $p=0,09$ (Tableau VI).

Tableau VI. Caractéristiques histologiques des tumeurs et leurs répartitions selon le Ki67, l'Index Mitotique, le grade ENETS et le stade pTNM. La répartition des différents résultats est présentée en fonction du type de prise en charge : opéré / non opéré. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les patients opérés et les patients non opérés.

n (%)	Opérés (n=66)	Non Opérés (n=14)	p value
Ki 67			0,40§
≤ 2%	46 (69,8)	6 (42,8)	
3 à 20%	16 (24,2)	0	
>20%	1 (1,5)	0	
Non déterminé	3 (4,5)	8 (57,2)	
Index Mitotique			0,18§
≤1	34 (51,5)	3 (21,4)	
2 à 20	26 (39,4)	3 (21,4)	
>20	2 (3,0)	0	
Non déterminé	4 (6,1)	8 (57,2)	
Grade ENETS			0,09£
G1	43 (65,1)	3 (21,4)	
G2	16 (24,3)	3 (21,4)	
G3	3 (4,5)	0	
Non déterminé	4 (6,1)	8 (57,2)	
TNM (UICC)			
T1	53 (80,3)	NA	
T2	7 (10,6)	NA	
T3	2 (3,0)	NA	
T4	1 (1,5)	NA	
Tx	3 (4,5)	NA	
N0	53 (80,3)	NA	
N1	4 (6,1)	NA	
Nx	9 (13,6)	NA	

§ Mann et Witney / £ Kruskal Wallis et post test de Dunn

Concernant les tumeurs opérées, la classification TNM de l'UICC est figurée sur le tableau VI. Les tumeurs étaient majoritairement classées en T1 (80,3%), N0 (80,3%).

B.2 Taille et Localisation des tumeurs.

La taille moyenne des tumeurs réséquées était de 1,54cm (IC95% :1,44-1,64cm) contre 1,50cm (IC95% : 1.25-1,75cm) dans le groupe non opéré. La localisation des tumeurs

en fonction de leurs groupes est figurée sur le tableau VII. Il n'avait pas de différence significative entre les groupes opérés et non opérés ($p=0,85$ et $p=0,26$; respectivement).

Tableau VII : Taille moyenne des tumeurs et leurs répartitions dans la glande pancréatique, en fonction du groupe (Opérés/ Non Opérés).

	Opérés (n=66)	Non Opérés (n=14)	p value
Taille, cm (IC95%)	1,54 (1,44-1,64)	1,35 (1,25-1,75)	0,85§
Localisation n (%)			0,26§
<i>Tête</i>	25 (37,6%)	6 (42,8%)	
<i>Corps</i>	18 (27,3%)	4(28,6%)	
<i>Isthme</i>	5 (7,6%)	1 (7,2%)	
<i>Queue</i>	18 (27,3%)	3 (21,4%)	

§ Mann Whitney / § Fisher exact

C. Type de Prise en Charge et Résultats.

C.1 Traitement chirurgical.

Le traitement chirurgical a été proposé à 66 patients (82,5%). La répartition du type de résection correspondait à une résection conventionnelle dans 43 cas (65,1%) : 19 Spléno-Pancréatectomies Gauches (28,8%) (SPG), 15 Duodéno-Pancréatectomies Céphaliques (22,5%) (DPC) et 9 Pancréatectomies Gauches (13,6%) avec conservation splénique (PG). Pour 23 patients (34,8%), une résection non conventionnelle (atypique) a été réalisée : 17 énucléations (25,8%) et 6 Pancréatectomies Médianes (9,1%) (PM). Le type de résection est figuré dans le Tableau VIII.

Tableau VIII. Répartition des complications entre des différents types d'interventions chirurgicales effectuées.

n (%)	Patients opérés (n=66)	Résections conventionnelles			Résections atypiques	
		DPC	SPG	PG	Enucléation	P. Médiane
		15 (22,7%)	19 (28,8%)	9 (13,6%)	17 (25,7%)	6 (9,1%)
Fistules	19 (28,8)	3(15,8)	8 (42,1)	1(5,2%)	6(31,6)	1(5,2)
Abcès	4(6,1)	0	0	1(25)	2(50)	1(25)
Hémorragies graves	3 (4,5)	2(66,7)	0	0	1(33,3)	0
Autres	3 (4,5)	2	0	0	1	0
Décès	2 (3,1)	2 (100)	0	0	0	0

Deux patients (3,0%) sont décédés en péri opératoires. Un patient est décédé d'une défaillance cardiaque grave sur troubles du rythme, et l'autre d'un sepsis grave compliquant une fistule pancréatique. Concernant la morbidité péri-opératoire, elle était de 43,9% (n=29) soit 19 (28,8%) fistules pancréatiques, 4 (6,1%) abcès intra-péritonéaux (6,1%) et 3 (4,5%) complications hémorragiques graves, 2 gastroparésies et 1 sténose d'anastomose biliodigestive (Tableau VIII).

La résection a été défini R0 pour 61 cas (92.4%), R1 pour 5 cas (7,5%) et R2 pour 1 cas (1,5%). La classification pTNM et le grade ENETS sont figurées dans le tableau IX. Deux patients étaient d'emblée M1 (3,0%). Un patient a bénéficié d'une prise en charge chirurgicale en 1 temps de ces métastases, et l'autre patient (1,5%) a eu une prise en charge en 2 temps de ses métastases.

C.2 Prise en charge non opératoire.

Quatorze patients ont eu une prise en charge non opératoire. Cette prise en charge a consisté en une simple surveillance pour l'ensemble des patients. Le diagnostic de TNEPNF était histologique pour 12 patients (85,7%), mais seuls six patients (42,8%) ont eu une évaluation du Ki67 et de l'index mitotique. Le diagnostic était orienté sur les données des examens d'imagerie ou de scintigraphie pour 2 patients. Aucun décès n'a été rapporté dans ce groupe, on notait un perdu de vue (8,3%).

La taille de la tumeur pancréatique était stable pour 12 patients (83,4%), augmentée pour 1 patient (8,3%), et a entraîné l'apparition d'un syndrome de compression tumoral chez 1 patient (8,3%). Pour ce patient, une décompression par voie endoscopique puis par voie chirurgicale a été réalisée (suivi 37,1mois).

D. Comparaison des durées de survie selon le type de prise en charge.

D.1 Survie globale des TNEPNF.

La survie globale n'était pas différente entre les 2 groupes ($p=0,51$) (Figure 1).

Pour le groupe opéré (suivi moyen de 39,1mois), 2 patients sont décédés avant la sortie du service de chirurgie (3%), il n'y avait pas de perdu de vue.

Pour le groupe des patients non opérés (suivi moyen de 37,1mois), aucun patient n'était décédé, un patient était perdu de vue (8,3%).

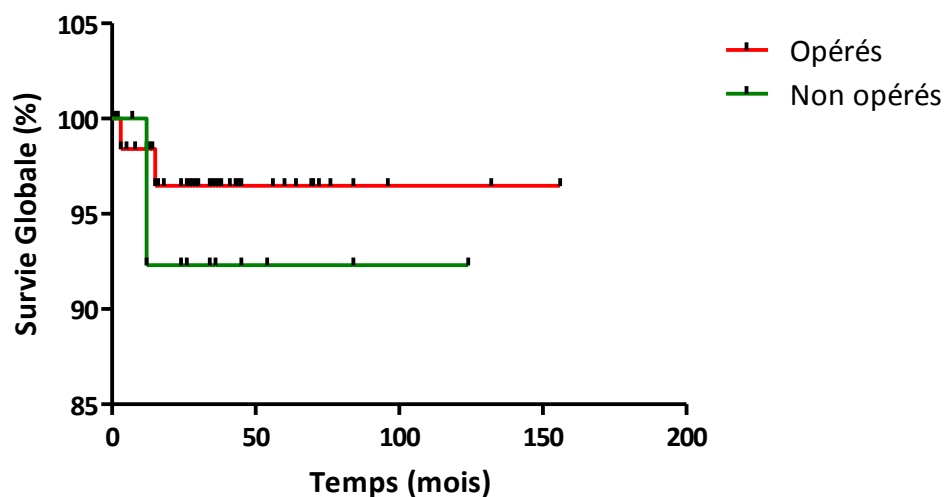


Figure 1. Courbes de survie globale des patients opérés (rouge) et des patients non opérés (vert). La comparaison des courbes n'a pas permis de mettre en évidence de différences entre les 2 types de prise en charge ($p=0,51$, test du Log Rank).

Aucune médiane de survie n'a pu être calculée pour la durée de suivi de notre étude.

D.2 Survie sans progression des TNEPNF.

La survie sans progression était équivalente entre les 2 groupes ($p=0,12$) (Figure 2).

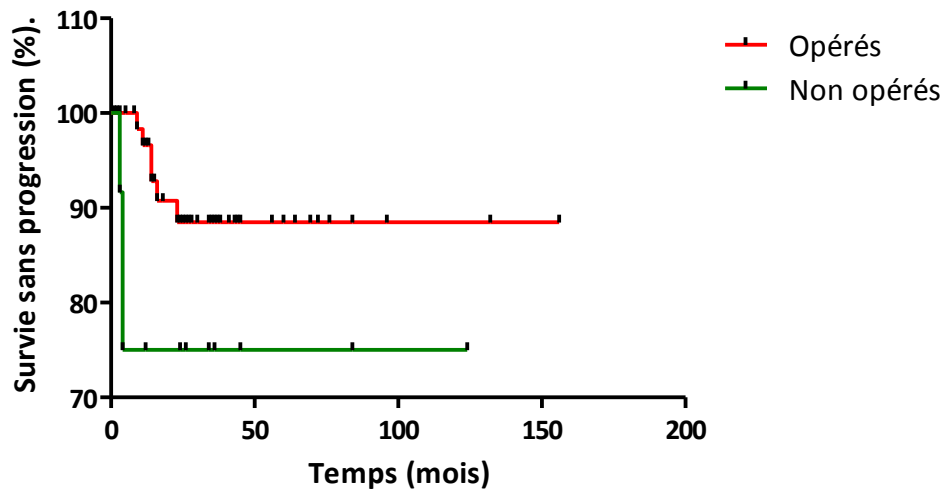


Figure 2. Courbes de survie sans progression métastatique des patients opérés (rouge) et des patients non opérés (vert). La comparaison des courbes n'a pas montré de différences entre les 2 types de prise en charge ($p=0,12$, test du Log Rank, test du Log Rank).

Dans le groupe des patients opérés, 6 patients (9,1%) étaient considérés comme en progression contre 3 patients (21,4%) dans le groupe non opérés (durée de survie moyenne sans récurrence : $14,2 \pm 5,4$ mois vs $3,7 \pm 0,5$ mois ; respectivement).

Aucune médiane de survie n'a pu être calculée pour notre durée de suivi. Les caractéristiques des patients ayant présentés une progression sont résumés dans le tableau X.

Tableau X. Principales caractéristiques cliniques et histologiques des patients ayant eu une progression de leurs TNEPNF de moins de 2cm.

n(%)	Total 9(11,2)	Patients opérés 6(9,1)	Patients non opérés 3(21,4)
Statut au début de la prise en charge			
Découverte fortuite	6(66,7)	5 (55,6)	1(11,1)
Syndrome tumoral	2(22,2)	1(11,1)	1(11,1)
Métastases synchrones	1(11,1)	0	1(11,1)
Grade ENETS			
G1	3(33,3)	2(22,2)	1(11,1)
G2	5(55,6)	3(33,3)	2(22,2)
G3	1(11,1)	1(11,1)	0
Traitement chirurgical			
R1/R2	2(22,2)	2(22,2)	NA
T3/T4	2(22,2)	2(22,2)	NA
N+	2(22,2)	2(22,2)	NA
Suivi			
Durée survie sans progression (mois)	10,9±6,6	14,2±5,4	3,7±0,5
Métastases ganglionnaires	2(20)*	0	2(22,2)
Métastases hépatiques	8(80)*	6(66,7)	2(22,2)

*un patient avec une double localisation n=10

D.3 Survie des TNEPNF en fonction du Ki67.

Nous avons utilisé le seuil de malignité du Ki67 à 2% (limite entre les grades G1 et G2) et à 5% proposé par Scarpa *et al* (30) afin d'étudier leur impact sur la survie des TNEPNF de moins de 2cm. Dans notre série, 26 patients (39,4%) étaient porteurs d'une TNEPNF avec un Ki67<2% et 56 patients (84,4%) étaient porteurs d'une TNEPNF avec un Ki67<5%

Aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence quel que soit la valeur du Ki67 des tumeurs (données non figurées). De la même manière, aucune différence en termes de survie sans progression n'a été mise en évidence (données non figurées).

E. Impact du Ki67 et de la taille tumorale sur le pronostic des TNEPNF.

Dans cette partie, nous avons étudié l'impact du Ki67 et de la taille tumorale chez des patients dont les TNEPNF avaient des critères de malignité au début de la prise en charge et/ou au cours de l'évolution de la maladie. Quatorze TNEPNF (10 opérés et 4 non opérés) ont été considérés comme malignes (17,5%) devant l'existence de métastases hépatiques et/ou ganglionnaires (synchrones ou métachrones). Les courbes ROC obtenues ont montré un impact significatif de taille tumorale sur la malignité des TNEPNF (aire sous la courbe=0,79 avec $p=0,01$) mais pas du Ki67 (aire sous la courbe=0,65 avec $p=0,10$) avec une sensibilité de 92,3% et une spécificité 74,7% de (Figure 4).

A partir de ces résultats, nous avons déterminé que la meilleure valeur seuil de taille tumorale était de 1,65cm (OR=10,8 avec IC95% : 2,2-53,2 et $p=0,003$) avec une sensibilité de 92,5% et une spécificité de 74,7%, dans la prédiction de la malignité.

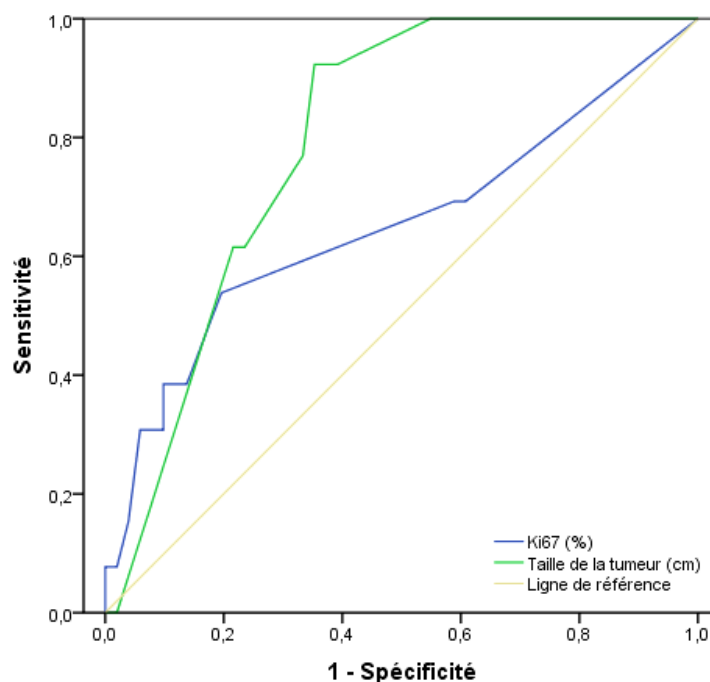


Figure 4. Courbes ROC figurant l'efficacité diagnostique du Ki67 (bleu) et de la taille tumorale (vert) sur le caractère malin des TNEPNF de moins de 2cm. La taille tumorale avait un impact significatif sur le diagnostic de malignité (aire sous la courbe =0,79 avec $p=0,01$) mais pas le Ki67 (aire sous la courbe=0,65 avec $p=0,10$)

IV. DISCUSSION.

Notre étude avait pour but d'identifier des critères pertinents dans le choix thérapeutique à adopter en cas de TNEPNF de moins de 2 cm, sporadique. Pour cela, nous avons analysé rétrospectivement les dossiers de 80 patients dont 66 opérés et 14 non opérés.

Tout d'abord, nous avons confirmé les données épidémiologiques propres aux TNEPNF. Ainsi en accord avec la série rétrospective de Fitzgerald *et al*, l'âge moyen au diagnostic était proche de 60 ans dans notre série contre 58,9ans pour Fitzgerald *et al*, et le sex ratio de 40% contre 50% (7). Sur les 80 patients, 66 patients (82,5%) ont eu une prise en charge chirurgicale. Une forte représentativité du groupe chirurgie a été retrouvée dans l'étude de Bettini parue en 2008 où sur une série de 180 TNEPNF, 112 (62,2%) patients avaient été opérés et 68 (37,8%) non opérés (50). Cependant, dans cette étude, la taille médiane des tumeurs était de 3cm. Dans notre série portant exclusivement sur les TNEPNF de moins de 2cm, la forte prévalence du traitement chirurgical pouvait s'expliquer par la difficulté du recrutement des patients non opérés car plus souvent asymptomatiques. Une autre explication possible était que la surveillance rapprochée en alternative à la chirurgie n'a été publiée qu'en 2006 dans les recommandations de l'ENETS pour les petites TNEPNF (46) : soit 7 ans après la prise en charge de notre premier patient inclus. Enfin, l'ensemble des patients ont été inclus et pris en charge dans des centres de chirurgie pancréatique, pouvant expliquer la sur représentativité du traitement chirurgical.

Ensuite, nous avons montré dans notre étude que l'obtention d'une évaluation histologique complète, des TNEPNF de moins de 2cm, était relativement peu fréquente. Ainsi, une biopsie pré thérapeutique de la tumeur n'a été réalisée que pour 65 % des patients (n=52), soit : 12 patients non opérés (85,7%) et 40 patients opérés (60,6%). La majorité des ponctions était réalisée par voie écho endoscopique. La sensibilité de l'examen endoscopique couplé à la ponction était de 87%, puisque sept patients (13%) n'ont pas eu de diagnostic histologique possible : la biopsie était non contributive et ne permettait pas de conclure. Nos observations étaient comparables aux résultats de Chatzipantelis *et al*, qui avaient montré sur une série de 48 patients que l'écho-endoscopie couplée à la ponction de

la tumeur permettait de confirmer le diagnostic de TNEP chez 40 patients (83,3%) (20). En comparaison, dans la série de Lee, la proportion de biopsies positives en pré-thérapeutique est inférieure : sur les 177 patients, 54 patients (69,5%) avaient un diagnostic histologique positif au début de la prise en charge, contre 45 patients (87%) pour notre série (51).

Cependant, sur les 45 biopsies, le Ki67 n'a été évalué que chez 33 patients (73,3%) avant la décision du type de prise en charge. Récemment, Larghi *et al* (52) ont montré que la capacité à déterminer le Ki67 des TNEPNF pouvait atteindre 86,6% sur des biopsies réalisées par voie endoscopique avec ponction de la tumeur à l'aiguille 19G. Dans cette étude, 13 patients (43,3%) avaient une TNEPNF>2cm, ces tumeurs plus importantes avaient probablement un meilleur rendement à la ponction, expliquant la forte proportion d'examen contributif par rapport à notre étude. De plus cette étude était une étude monocentrique (53). Finalement, dans notre série de 80 TNEPNF≤2cm, 58,7% des patients n'avaient pas les arguments histologiques complets pour la décision du type de prise en charge de leurs TNEPNF. A la lumière de ces résultats, une forte proportion de TNEPNF de moins de 2cm n'a pas tous les éléments histologiques nécessaires au moment de la décision du type de prise en charge.

Le traitement chirurgical a été proposé à 66 patients. Deux patients sont décédés avant la sortie du service de chirurgie (3%). Dans la littérature, le taux de mortalité dans la série de Smith portant sur 2274 résections pancréatiques pour TNEP était de 1,7% (53). Notre taux de mortalité était presque 2 fois plus élevé, cependant l'âge moyen dans notre série était près de 60ans contre 55ans pour Smith *et al* (53), nos patients étaient peut-être plus fragiles. De plus, Smith a pris en compte tous les types de TNEP notamment les fonctionnelles. Concernant la morbidité des différents gestes, 29 patients ont présenté une complication chirurgicale (43,9%). Nos chiffres de morbidité étaient plus proches de Haynes (47) (43,9%) que ceux de Smith (53) (29,6%). Mais la série chirurgicale de Haynes *et al* avait plus de caractéristiques communes avec notre série car portant uniquement sur des TNEPNF de petite taille, contrairement à Smith. Plus spécifiquement, le taux de FP était de 28,8% (19/80) après pancréatectomies conventionnelles ou atypiques. En 2012, Inchauste *et al* ont publié une étude sur la FP post chirurgie pancréatique pour TNEP, avec la mise en évidence d'un taux de FP globale de 23,7% (54). Toutefois, les FP survenaient plus fréquemment dans notre série, en cas de SPG suivi par les énucléations (42,1% et 31,6% ; respectivement), alors

que Frenrich *et al* retrouvaient un sur-risque de FP en cas d'énucléation (49). Le taux de FP n'était que de 5,2% pour les pancréatectomies gauches. Cette différence de taux de PF entre SPG et PG a été expliquée par Goh *et al* montrant, sur une série de 232 pancréatectomies distales, que la splénectomie était un facteur de risque de PF symptomatique (55). L'ensemble de ces résultats a confirmé les risques propres à la chirurgie pancréatique même pour les TNEPNF de petites tailles, et ce quel que soit le type de résection.

Malgré la morbi-mortalité du geste chirurgical, nous avons confirmé le bon pronostic en termes de survie globale des TNEPNF de moins de 2cm, quel que soit le type de prise en charge. Ces résultats avaient été confirmés par l'article de Lee *et al* étudiant 133 patients suivi pour une TNEPNF de moins de 4cm, opérés (n=56) ou non (n=77) (51). Dans cette étude, aucun décès liés à la tumeur n'était rapporté au cours du suivi (suivi>45mois), quel que soit le type de prise en charge. Dans notre série, nous avons eu 2 patients décédés en péri-opératoire, mais aucun patient n'était décédé suite à l'évolution de la tumeur une fois sortie du service de chirurgie. L'effectif plus important de notre groupe opérés (66 vs 56) et la plus forte proportion d'intervention à risque, notamment pour les DPC (22,7% vs 14%) pourraient expliquer la plus forte mortalité dans notre étude. Concernant la survie sans progression, aucune différence n'a été mise en évidence dans notre série, bien que 9 patients (11,2%) aient eu une progression liée à leur maladie. Le profil des progressions et le déséquilibre en termes d'effectif entre les 2 groupes expliqueraient probablement le manque de significativité. Ainsi, le taux de progression était supérieur dans le groupe non opéré, par rapport au groupe opéré (21,4% vs 9,1%, respectivement), mais l'effectif des patients non opérés était 5 fois plus faible que l'effectif des opérés et les progressions plus précoces. Toutefois, Haynes *et al* ont trouvé un taux similaire de progression de 7,7% dans le sous-groupe de TNEPNF de moins de 2cm (47). Alors que Lee *et al* ne mettaient pas en évidence de progression dans leur série de 177 patients suivis entre 45 et 56 mois selon les groupes (51). L'ensemble de nos résultats confronté à ceux publiés dans la littérature ont mis encore en lumière la difficulté de dégager des conclusions sur les TNEPNF, devant des séries aux caractéristiques différentes en termes de taille, de profil (fonctionnelle ou non) et de prise en charge.

L'équipe de Vérone a confirmé récemment l'importance des données histologiques dans l'évaluation du pronostic des TNEPNF en plaçant le « cut-off » du Ki67 en termes de

survie sans progression à 5% (56). Dans cette étude portant sur une série chirurgicale de 57 patients porteurs d'une TNEP (fonctionnelle et non fonctionnelle, sporadique, taille moyenne 4,5cm), il a été mise en évidence qu'un Ki67>5% était un facteur prédictif de récurrence (HR=3,39, IC95% :1,45-7,93 et p=0,005) (55). Sur notre série complète en utilisant les résultats anatomopathologiques définitifs, le Ki67=5% n'a pas permis de mettre en évidence de différence en termes de survie (p=0,08). Cependant, comme dans l'étude Scarpa (35), toutes les TNEP ont été incluses dans l'étude quelles que soient leurs tailles ainsi que leurs caractéristiques fonctionnelles alors que dans notre étude, seules les TNEPNF de moins de 2cm ont été étudiées. Le nombre de patients avec un Ki67 indéterminé (n=12, 15%) et la durée de suivi inférieure dans notre étude expliqueraient probablement le manque de significativité.

Devant le manque d'impact du Ki67 dans l'estimation du pronostic en terme de progression des TNEPNF de moins de 2cm, nous avons cherché à étudier le rendement diagnostique de la taille tumorale. En effet, nous avons vu que la taille tumorale était un élément systématiquement disponible au moment de la décision thérapeutique, et que le taux d'examen histologique incomplet pouvait représenter un quart des patients. En définissant a posteriori les TNEPNF de moins bon pronostic, nous avons montré sur une courbe ROC, que la taille tumorale était un élément significativement pertinent dans la définition de la malignité des TNEPNF de moins de 2cm (p=0,01). Les critères de malignité que nous avons utilisés, étaient l'existence de métastases synchrones, l'apparition d'une progression au cours du suivi et le statut N+ post opératoire. Quatorze patients (17,5%) ont été considérés comme ayant une TNEPNF maligne. Bettini et al avaient publié un taux de malignité similaire de 18,9% dans le sous-groupe des TNEPNF de moins de 2cm. Dans cette série uniquement chirurgicale, les critères de malignité retenus étaient proches de ceux de notre étude : présence d'un carcinome neuro endocrine ou d'une tumeur de malignité incertaine avec une récurrence au cours du suivi (32). A partir de l'analyse de la courbe ROC, nous avons calculé la meilleure valeur de la taille tumorale était de 1,65cm (OR=10,8 avec IC95% : 2,2-53,2 et p=0,003).

Nous ne remettons pas en cause le poids du Ki67 et du grade de l'ENETS dans la prise de décision thérapeutique. Toutefois, sur les 9 patients (11,25%) ayant présenté une progression, 3 patients avaient une TNEPNF classée G1, devant donc être considérée comme

maligne. A partir de ces résultats, l'utilisation d'un seuil à 1,65cm permettrait de diminuer le risque de progression, et l'apparition de métastases ganglionnaires et hépatiques, véritables tournant évolutif de la maladie. Le cut-off à 1,65cm permettrait aussi une meilleure sélection des patients notamment ceux dont les TNEPNF n'avaient pas un profil histologique complet. Nous pensons donc qu'en cas d'incertitude histologique et devant la importante proportion de TNEPNF potentiellement agressives, un traitement chirurgical devrait être proposé au patient en lui exposant les bénéfices et les risques de la résection pancréatique.

De plus, le seuil entre traitement chirurgical et surveillance de 2cm a été historiquement proposé pour les patients NEM1 présentant une TNEPNF. L'analyse de la série du GTE (groupe des tumeurs endocrines) de 65 TNEPNF \leq 2cm, chez des patients NEM1, n'avait pas montré de bénéfice en termes de survie globale et de progression (45). Triponez *et al* concluaient alors dès 2006 qu'une simple surveillance serait préférable en cas de TNEPNF de moins de 2cm, non métastatique chez des patients NEM1 (45). Cette attitude était aussi justifiée par un souci d'épargne du parenchyme pancréatique chez des patients à haut risque de développer de nouvelles TNEPNF au cours du temps. Bien que les TNEPNF \leq 2cm, sporadiques n'appartiennent pas au même cadre nosologique, ce seuil a été proposé dans les recommandations de l'ENETS de 2006 (51). Ainsi, nous pensons que le seuil de 2cm pourrait être descendu autour de 1,65cm pour certaines TNEPNF, comme nous l'avons montré dans notre série.

V. CONCLUSION.

Nos résultats nous ont permis d'apporter des éléments nouveaux dans la prise en charge des TNEPNF de moins de 2cm, sporadiques. Dans notre série, 17,5 % des patients ayant une TNEPNF de moins de 2cm avaient une tumeur maligne, alors que près d'un tiers de ces malades avait une tumeur de grade G1. Nous avons montré que, bien que de taille ≤ 2 cm, 27,5% des TNEPNF avaient un grade $> G1$.

Enfin, nous avons mis en lumière la problématique de la prise en charge de ces tumeurs en cas d'évaluations histologiques incomplètes et dont certaines pourraient être à risque de progression. Nos résultats ne remettent pas en cause l'importance du Ki67 et du grade histologique, notamment en cas de TNEPNF < 2 cm de bon pronostic où une simple surveillance sera préférable au vue de la morbidité et de la mortalité des résections pancréatique. Cependant, en cas de tumeurs de taille $\geq 1,65$ cm, et dans l'impossibilité d'avoir l'ensemble des éléments histologiques nécessaire lors de la prise de décision, nous pensons qu'une prise en charge chirurgicale pourrait-être proposée aux patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

- 1 : Williams ED, Sandler M - The classification of carcinoid tumours. Lancet. 1963 Feb 2;1(7275):238-9.
- 2 : Baudin E. - Prise en charge des tumeurs endocrines - e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2003, 2 (3): 39-46.
- 3 : Lloyd RV., Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors - Endocr Pathol. 2003 Winter;14(4):293-301
- 4 : Asa SL., Pancreatic endocrine tumors - Mod Pathol. 2011.
- 5 : Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB., 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 Jun 20;26(18):3063-72
- 6 : Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. -Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours - Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):61-72.
- 7 : Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ., Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry - Pancreas. 2008 Aug;37(2):134-8.
- 8 : Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M., Tumor markers in neuroendocrine tumors - Digestion 2000;62 Suppl 1:33-8.
- 9 : Minter RM, Simeone DM. - Contemporary management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors - J Gastrointest Surg. 2012 Feb;16(2):435-46.

- 10 : Dixon E, Pasieka JL, Functioning and nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas - *Curr Opin Oncol.* 2007 Jan;19(1):30-5.
- 11 : Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. - Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival - *Annals of Oncology* 19: 1727–1733, 2008
- 12 : Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C, Klimstra DS, Klöppel G, Komminoth P, Solcia E – Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In WHO classification of tumors of the digestive system. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise D, International Agency for Research on Cancer 2010:13-14.
- 13 : Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK - Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors - *J Clin Oncol.* 2011 Aug 1;29(22):3044-9. Epub 2011 Jun 27.
- 14 : Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B; and all other Frascati - Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system - *Virchows Arch.* 2006 Oct;449(4):395-401. Epub 2006 Sep 12
- 15 : Teviah Sachs, Wande B. Pratt, Mark P. Callery & Charles M. Vollmer Jr. - The incidental asymptomatic pancreatic lesion: nuisance or threat? - *J Gastrointest Surg* (2009) 13:405–415
- 16 : Dromain C., E. Baudin – Endocrine Pancreas – *J. Radiol.* 2005 ;86 :797-805
- 17 : Tara C. Noone, Jason Hosey, Zeynep Firat, Richard C. Semelka - Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI - *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 19, No. 2, pp. 195–211, 2005

- 18 : Owen NJ, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznik RH. - MRI of pancreatic neuroendocrine tumours - Br J Radiol. 2001 Oct;74(886):968-73.
- 19 : Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivak MV Jr, Yasuda K, Heyder N, Palazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, et al. - Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography - N Engl J Med. 1992 Jun 25;326(26):1721-6.
- 20 : Chatzipantelis P, Salla S, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I - Endoscopic Ultrasound-guided Fine-Needle Aspiration Cytology of Pancreatic Neuroendocrine Tumors A Study of 48 Cases - Cancer. 2008 Aug 25;114(4):255-62
- 21 : Tan EH, Tan CH - Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. - World J Clin Oncol. 2011 Jan 10;2(1):28-43
- 22 : Rachida Lebtahi, Guillaume Cadiot, Laure Sarda, Doumit Daou, Marc Paraggi, Yolande Petegnief, Michel Mignon and Dominique Le Guludec - Clinical Impact of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Management of Patients with Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors - J Nucl Med. 1997 Jun;38(6):853-8.
- 23 : Garin E., Le Jeune F., Devillers A., Cuggia M., De Lajarte-Thirouard A-S., Bouriel C., Boucher E., and Raoul J-L.- Predictive Value of 18F-FDG PET and Somatostatin Receptor Scintigraphy in Patients with Metastatic Endocrine Tumors - J Nucl Med. 2009 Jun;50(6):858-64. Epub 2009 May 14.
- 24 : Tan EH, Tan CH - Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors – World J Clin Oncol 2011 January 10; 2(1): 28-43
- 25 : D'Herbomez M, Gouze V - Chromogranin A: a marker of neuroendocrine tumors - Ann Biol Clin (Paris). 2002 Nov-Dec;60(6):641-6.

- 26 : Oberg K. - Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. - *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 17;18 Suppl 1:S17-25.
- 27 : Ardill JE, Eriksson B. - The importance of the measurement of circulating markers in patients with neuroendocrine tumours of the pancreas and gut - *Endocr Relat Cancer*. 2003 Dec;10(4):459-62.
- 28 : Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. - Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. - *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31(1):13-20.
- 29 : Jamali M, Chetty R. - Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. - *Endocr Pathol*. 2008 Winter;19(4):282-8.
- 30 : Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, delle Fave G, Falconi M. - Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients.- *Mod Pathol*. 2010 Jun;23(6):824-33.
- 31 : Thésaurus National de Cancérologie Digestive – Tumeurs Endocrines Digestive – mai 2011.
- 32: Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. - Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. - *Surgery*. 2011 Jul;150(1):75-82.
- 33: Falconi M., Bettini R., Boninsegna L., Crippa S., Butturini G., Pederzoli P. - Surgical Strategy in the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors - *JOP. J Pancreas (Online)* 2006; 7(1):150-156.
- 34 : Clavien P.A., Sarr M. G., Fong Y. – Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery – Springer.

- 35 : Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, Lillemoe KD, Pitt HA, Talamini MA, Hruban RH, Ord SE, Sauter PK, Coleman J, Zahurak ML, Grochow LB, Abrams RA. - Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s: pathology, complications, and outcomes - *Ann Surg.* 1997 Sep;226(3):248-57; discussion 257-60.
- 36 : Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ - Distal Pancreatectomy: Indications and Outcomes in 235 Patients - *Ann Surg.* 1999 May;229(5):693-8
- 37 : Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, Büchler MW, Werner J - Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections - *Langenbecks Arch Surg* (2011) 396:1197–1203
- 38 : Brient C, Regenet N, Sulpice L, Brunaud L, Mucci-Hennekine S, Carrère N, Milin J, Ayav A, Pradere B, Hamy A, Bresler L, Meunier B, Mirallié E. - Risk factors for postoperative pancreatic fistulization subsequent to enucleation. - *J Gastrointest Surg.* 2012 Oct;16(10):1883-7.
- 39 :Dedieu A, Rault A, Collet D, Masson B, Sa Cunha A - Laparoscopic enucleation of pancreatic neoplasm - *Surg Endosc.* 2011 Feb;25(2):572-6
- 40 : Sauvanet A, Partensky C, Sastre B, Gigot JF, Fagniez PL, Tuech JJ, Millat B, Berdah S, Dousset B, Jaeck D, Le Treut YP, Letoublon C. - Medial pancreatectomy: a multi-institutional retrospective study of 53 patients by the French Pancreas Club. - *Surgery.* 2002 Nov;132(5):836-43.
- 41 : Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, Tseng JF. - Pancreatic Neuroendocrine Tumors : The Impact of Surgical Resection on Survival - *Cancer.* 2009 Feb 15;115(4):741-51.
- 42 : Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, Phan AT, Kulke MH, Wiseman GA, Kvols LK; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). - The NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Poorly Differentiated (High-Grade) Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinomas. - *Pancreas.* 2010 Aug;39(6):799-800.

- 43: Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. PROMID Study Group. - 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 Oct 1;27(28):4656-63
- 44 : Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D; Barcelona Consensus Conference participants - ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System : Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors - Neuroendocrinology 2012;95:120–134.
- 45 : Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Calender A, Proye C – Is Surgery Beneficial for MEN1 Patients with Small (≤ 2 cm) Non Functioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumor? An Analysis of 65 Patients from GTE. World Journal of Surgery 2006;30:654-662.
- 46 : Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY; Frascati Consensus Conference; European Neuroendocrine Tumor Society. - Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. - Neuroendocrinology. 2006;84(3):196-211.
- 47 : Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. - Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes - Arch Surg. 2011 May;146(5):534-8
- 48 : Vollmer CM Jr. - Incidentally, it's still cancer. - Arch Surg. 2011 May;146(5):539.
- 49: Fendrich V, Merz MK, Waldmann J, Langer P, Heverhagen AE, Dietzel K, Bartsch DK. - Neuroendocrine pancreatic tumors are risk factors for pancreatic fistula after pancreatic surgery. - Dig Surg. 2011;28(4):263-9.

- 50 : Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Delle Fave GF, Panzuto F, Scarpa A, Falconi M. - Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. - *Ann Oncol*. 2008 May;19(5):903-8.
- 51 : Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, Levy MJ, Huebner M. - Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. - *Surgery*. 2012 Dec;152(6):965-74.
- 52 : Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, Ricci R, Alfieri S, Galasso D, Lugli F, Bianchi A, Panzuto F, De Marinis L, Falconi M, Delle Fave G, Doglietto GB, Costamagna G, Rindi G - Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. - *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76(3):570-7.
- 53 : Smith JK, Ng SC, Hill JS, Simons JP, Arous EJ, Shah SA, Tseng JF, McDade TP. - Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study. - *J Surg Res*. 2010 Sep;163(1):63-8.
- 54 : Inchauste SM, Lanier BJ, Libutti SK, Phan GQ, Nilubol N, Steinberg SM, Kebebew E, Hughes MS. - Rate of clinically significant postoperative pancreatic fistula in pancreatic neuroendocrine tumors. - *World J Surg*. 2012 Jul;36(7):1517-26.
- 55 : Goh BK, Tan YM, Chung YF, Cheow PC, Ong HS, Chan WH, Chow PK, Soo KC, Wong WK, Ooi LL. - Critical appraisal of 232 consecutive distal pancreatectomies with emphasis on risk factors, outcome, and management of the postoperative pancreatic fistula: a 21-year experience at a single institution. - *Arch Surg*. 2008 Oct;143(10):956-65.
- 56 : Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M - Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. - *Eur J Cancer*. 2012 Jul; 48(11):1608-15.

ANNEXES 1 – Résumé soumis et accepté en communication orale au 9^{ème} congrès de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD).

« Tumeurs Neuro-Endocrines du Pancréas non Fonctionnelles et sporadiques, de moins de 2cm opérées. Résultats d'une série chirurgicale multicentrique française ».

G Boulanger, N Carrère, E Mirallié, L de Calan, JL Kraimps, M Mathonnet, P Pessaux, A Hamy, N Regenet.

Introduction : *les tumeurs neuro-endocrines du pancréas non fonctionnelles (TNEPNF) sporadiques sont de plus en plus diagnostiquées avec les progrès des techniques d'imagerie. Actuellement, il n'existe pas consensus clair dans le management de ces tumeurs. Le but de cette étude est d'étudier l'évolution des TNEPNF sporadiques ≤ 2 cm.*

Patients et Méthodes : *66 patients opérés d'une TNEPNF sporadique ≤ 2 cm ont été rétrospectivement inclus. Les caractéristiques cliniques, biologiques et d'imageries ont été analysées en fonction du type de prise en charge.*

Résultats : *Les patients suivis (âge moyen de 59ans, IC95% 56-63, suivi moyen 38,1 mois) avaient une TNEPNF de 1,54cm (IC95% 1,44-1,64). Quarante patients (60,1%) ont eu une biopsie de leur tumeur (6 biopsies non concluantes, 15%). Le Ki67 n'a été évalué que pour 26 patients biopsiés (65%). Deux patients sont décédés en péri-opératoire (3%) et 19 fistules pancréatiques (28,8%) sont survenues. Six patients (9,1%) ont présenté une progression de la maladie. Le grade ENETS a montré 43 G1 (65,1%), 19 G2+G3 (28,8%) et 4 (6,1%) étaient de grade indéterminé. Au moyen d'une courbe ROC, nous avons étudié le rendement diagnostique du Ki67 et de la taille tumorale dans l'évaluation du potentiel de progression des TNEPNF maligne que nous avons défini a posteriori (métastatique d'emblée, progression au cours du suivi, statut N+ post-opératoire). La taille tumorale (AUC=0,75 et $p=0,01$) et le Ki67 (AUC=0,71 et $p=0,03$) étaient deux indicateurs significativement pertinents, avec pour valeur césure 1,65cm (OR=6,2; IC95%:1,2-31,9 et $p=0,03$) pour la taille tumorale et 2,5% pour le Ki67 (OR=4,3; IC95% :0,9-18,5 et $p=0,09$).*

Conclusion : *Notre série a montré que 25% des TNEPNF avaient un profil histologique agressif (ENETS>G1). Avec un seuil de 1,65cm, la taille tumorale était un indicateur important dans l'évaluation du potentiel de progression des TNEPNF de moins de 2cm.*

ANNEXES 2 – Résumé soumis pour le Congrès annuelle de l'American Association of Endocrine Surgeons (AAES).

"Role of the tumor size in the management of sporadic non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor less than 2 cm"

Boulanger G, Carrere N MD, PhD, Mirallié E MD, De Calan L MD, Kraimps JL MD, Mathonnet M MD, PhD, Pessaux P MD, PhD, Hamy A MD, Regenet N MD.

Background: *Non-functioning pancreatic neuro-endocrine tumors (NF-PNETs) are often discovered at small size with new imaging techniques. There is currently no clear consensus on the management of NF-PNETs ≤ 2 cm. The aim of our study was to review the outcomes of sporadic NF-PNETs ≤ 2 cm.*

Methods: *Eighty patients with sporadic NF-PNETs ≤ 2 cm were retrospectively evaluated in 6 French University Hospital Centers. Survival, pathological characteristics, and outcomes were analyzed according to the type of management.*

Results: *Patients were separated in 2 groups: group 1 (66 operated patients; median age: 61 years, range 32-80; median tumor size: 1.5 cm, range: 0.6-2.0) and group 2 (14 non-operated patients; median age: 66 years, range 36-78; median tumor size: 1.50 cm, range: 0.6-2.0); the two groups were not statistically different for age, sex and tumor size ($p > 0.05$). The PNETs were ranked according to ENETS grading system : 46 G1 (43 in group 1, 3 in group 2), 19 G2 (13 in group 1, 3 in group 2) or 3 G3 (group 1), and 12 undetermined (4 in group 1, 8 in group 2), with no significant difference between both groups ($p = 0.09$). After an average follow-up of 38.1 months, 9 patients (11.2%) had a disease progression (6 in group 1 and 3 in group 2). No difference was found in global survival and in disease free survival ($p = 0.51$ and $p = 0.12$; respectively). There were 2 peri-operative deaths (3.0%) in group 1, but no disease-related death in groups 1 and 2. Fourteen patients finally had malignant tumors (defined by node or liver metastasis (synchronous or metachronous)). Prognostic performances of the Ki67 and the tumor size curve were evaluated using a ROC. Tumor size had a significant impact on malignancy (AUC=0.79 / $p = 0.01$), but not Ki67 (AUC= 0.65 / $p = 0.10$). A regression analysis of the ROC curve showed a tumor size cut off at 1.65 cm (OR=10.8; IC95%: 2.2-53.2 and $p = 0.003$) with a sensitivity of 92.3% and a specificity of 74.7% to predict malignancy.*

Conclusion: *This series showed that 17.5% of small sporadic NF-PNETs were malignant. The cut-off 2 cm of malignancy used for small NF-PNETs could be reduced to 1.65 cm to more accurately select patients.*

Titre de Thèse : Tumeurs Neuro Endocrines du Pancréas non Fonctionnelles, Sporadiques et de moins de 2cm, lesquelles opérer ? Résultats d'une étude multicentrique française.

RESUME.

Introduction : les Tumeurs Neuro Endocrines Pancréatiques Non Fonctionnelles (TNEPNF) sont souvent découvertes à de petite taille avec les nouvelles techniques d'imagerie. Il n'existe actuellement pas de consensus clair sur la gestion des TNEPNF \leq 2cm. Le but de notre étude était d'examiner les résultats des TNEPNF \leq 2cm, sporadiques.

Méthodes: Quatre-vingts patients porteurs d'une TNEPNF \leq 2cm sporadiques ont été rétrospectivement évalués dans 6 centres universitaires français. L'ensemble des résultats a été analysé en fonction du type de prise en charge.

Résultats: Soixante-six patients ont été opérés (âge médian : 61 ans, (32-80) ; taille médiane de la tumeur : 1,5cm (0,6-2,0)) et 14 patients ont été non opérés (âge médian : 66 ans, (36-78) ; taille médiane de la tumeur : 1,50cm, (0,6-2,0)), sans différence selon l'âge, le sexe et la taille de la tumeur ($p>0,05$). Les TNEPNF ont été classées selon le grade de l'ENETS: 46 G1 (43 opérés / 3 non opérés), 19 G2 (13 / 3) ou 3 G3 (tous dans le groupe opéré) et 12 indéterminée (4 / 8), sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,09$). Après un suivi moyen de 38,1 mois, 9 patients (11,2%) ont eu une progression de la maladie (6 opérés et 3 non opérés). Aucune différence n'a été observée dans la survie globale et la survie sans récurrence ($p=0,51$ et $p=0,12$; respectivement). Deux patients opérés (3,0%) sont décédés en péri-opératoire mais il n'y a eu aucun décès lié à la maladie dans les 2 groupes. Quatorze patients ont finalement eu des tumeurs malignes (définie par l'existence de métastases). Les performances pronostiques du Ki67 et la courbe de taille de la tumeur ont été évaluées par une courbe ROC. La taille de la tumeur avait un impact significatif sur la malignité (AUC=0,79 / $p=0,01$), mais pas le Ki67 (AUC=0,65 / $p=0,10$). L'analyse de la courbe ROC a montré une taille tumorale seuil à 1.65cm (OR=10,8 ; IC95% : 2,2 à 53,2 et $p=0,003$) avec une sensibilité de 92,3% et une spécificité de 74,7% pour prédire la malignité.

Conclusion : Cette série a montré que 17,5 % des TNEPNF \leq 2cm étaient malignes. Le seuil de 2 cm de malignité utilisé pour ces tumeurs pourrait être réduit à 1.65cm afin de sélectionner plus précisément les patients.

MOTS-CLES

Tumeurs neuroendocrines du pancréas non fonctionnelles – Taille tumorale – Malignité.