

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1655

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Béatrice HEUGA

Le 07 décembre 2018

**Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques : facteurs de
risques de récurrences après résection chirurgicale à propos
d'une série de 80 patients**

Directeur de thèse : Pr Nicolas CARRÈRE

JURY

Monsieur le Professeur Bertrand SUC

Monsieur le Professeur Nicolas CARRERE

Monsieur le Professeur Fabrice MUSCARI

Monsieur le Professeur Stéphane OUSTRIC

Monsieur le Docteur Laurent GHOUTI

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



1 Introduction

| | | |
|-------------|--|-----------|
| 1.1 | Définition des tumeurs neuro-endocrines du pancréas | 4 |
| 1.1.1 | Tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles | 4 |
| 1.1.2 | Tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles | 6 |
| 1.2 | Épidémiologie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas | 6 |
| 1.3 | Classification des tumeurs neuro-endocrines | 7 |
| 1.4 | Bilan des tumeurs neuro-endocrines du pancréas | 8 |
| 1.4.1 | Marqueurs biologiques | 8 |
| 1.4.2 | Imagerie | 9 |
| 1.4.3 | Anatomopathologie | 11 |
| 1.5 | Association des tumeurs endocrines du pancréas aux syndromes génétiques | 12 |
| 1.5.1 | Néoplasie Endocrine Multiple de Type I (NEM 1) | 12 |
| 1.5.2 | Von Hippel Lindau | 13 |
| 1.6 | Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuro-endocrines du pancréas | 13 |
| 1.6.1 | Tumeur neuro-endocrine bien différenciée de Grade 1 et Grade 2 | 13 |
| 1.6.2 | Tumeur neuro-endocrine bien différenciée de Grade 3 | 16 |
| 1.6.3 | Tumeur neuro-endocrine peu différenciée | 16 |
| 1.7 | Techniques opératoires | 17 |
| 1.7.1 | Énucléation pancréatique | 17 |
| 1.7.2 | Pancréatectomie médiane | 18 |
| 1.7.3 | Duodéno-pancréatectomie céphalique | 18 |
| 1.7.4 | Pancréatectomie gauche | 18 |
| 1.8 | Surveillance | 18 |
| 1.9 | Survie à distance | 18 |
| 1.10 | Facteurs pronostics | 19 |
| 1.10.1 | Métastases | 19 |
| 1.10.2 | Grade histologique selon la classification WHO | 19 |
| 1.11 | Survie globale et sans récives | 19 |
| 1.12 | Objectif de l'étude | 20 |
| 2 | Patients et méthodes | 20 |
| 2.1 | Critères d'inclusion et critères d'exclusion | 20 |
| 2.2 | Critère de jugement principal | 22 |
| 2.3 | Méthode | 22 |
| 2.4 | Analyse statistique | 22 |
| 3 | Résultats | 23 |
| 3.1 | Description de la cohorte | 23 |
| 3.1.1 | Population étudiée | 23 |
| 3.1.2 | Technique chirurgicale | 26 |
| 3.1.3 | Suites opératoires et complications | 28 |
| 3.1.4 | Données anatomopathologiques | 30 |
| 3.2 | Survie globale | 32 |
| 3.3 | Survie sans récive | 32 |
| 3.4 | Analyse univariée influençant la survie globale | 33 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.5 | Analyse univariée influençant la survie sans récurrence | 34 |
| 3.6 | Analyse multivariée | 38 |
| 4 | Discussion | 41 |
| 4.1 | Morbi-Mortalité post-opératoire..... | 41 |
| 4.2 | Facteurs pronostiques de survie | 42 |
| 4.2.1 | État général | 42 |
| 4.2.2 | NEM 1..... | 42 |
| 4.2.3 | Métastases | 42 |
| 4.2.4 | Qualité de résection..... | 43 |
| 4.2.5 | Taille..... | 43 |
| 4.2.6 | Grade tumoral | 44 |
| 4.2.7 | Envahissement ganglionnaire..... | 44 |
| 5 | Conclusion..... | 45 |

1 Introduction

1.1 Définition des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

Les tumeurs neuro-endocrines sont issues d'une famille tumorale ayant la capacité d'exprimer des facteurs communs aux cellules nerveuses et aux cellules endocrines (1). Elles se développent à partir de cellules productrices d'hormones et peuvent atteindre différents organes endocrines. Elles sont communément retrouvées dans le tractus gastro-intestinal ou pulmonaire. Elles peuvent atteindre le pancréas dans 7 à 36% des cas (2) (3) (4) .

1.1.1 Tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles

Les tumeurs neuro-endocrines peuvent sécréter des hormones. Les plus fréquemment rencontrées produisent de l'insuline (5). Il existe également des tumeurs excréant du glucagon, de la somatostatine ou du vasoactive intestinal peptide (VIP). Ces tumeurs deviennent alors symptomatiques, de par leur sécrétion hormonale abondante.

1.1.1.1 *Insulinome*

L'insulinome représente la tumeur neuro-endocrine fonctionnelle la plus fréquemment retrouvée, avec une incidence annuelle de 0,3 cas pour 100 000 personnes (5). Il est bénin dans 90% des cas. Macroscopiquement, il se présente comme une masse régulière et encapsulée (6). Il sécrète de l'insuline de manière non régulé et est responsable d'hypoglycémies organiques. Le diagnostic d'insulinome est porté classiquement sur l'apparition d'une triade de Whipple : manifestations neuro-psychiatriques déclenchées par une période de jeûne ou des efforts intenses, disparaissant rapidement à l'ingestion de glucose. Ces symptômes concordent avec l'apparition d'une hypoglycémie. Pour confirmer le diagnostic, un test de jeûne sur 72 heures est réalisé. Un dosage de la glycémie se révèle bas avec une insulïnémie et un peptide C sécrété de manière inadaptée (7). (Tableau 1)

1.1.1.2 Gastrinome

Le gastrinome est le second type de tumeur neuro-endocrine fonctionnelle par ordre de fréquence mais la première chez les patients atteints de Néoplasie Endocriniennes Multiples de type 1. Son incidence annuelle est estimée à 2 cas par millions d'habitants (8). Sa localisation élective est le duodénum dans 60% des cas, mais une localisation pancréatique doit faire redouter une lésion plus agressive. A la découverte de la maladie, il existe un développement loco-régional dans 40 à 68% des cas (9) (10) et une présence de lésion secondaires synchrones dans 60 à 90% des cas (5). Les symptômes sont bruyants et typiques regroupés dans le syndrome de Zollinger Ellison, associant des ulcères gastro-duodénaux multiples, récidivants et sévères ainsi que des diarrhées chroniques. Le dosage d'une gastrinémie élevée, réalisé après l'arrêt de la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton depuis au moins 5 jours, confirme le diagnostic. (Tableau 1)

1.1.1.3 VIPome

Le VIPome présente une très faible incidence annuelle (inférieure à 0,2 cas par million). Son caractère est malin dans 70% des cas. Le symptôme principal est une diarrhée abondante. Son diagnostic est conforté par le dosage sérique du VIP (11). (Tableau 1)

1.1.1.4 Glucagonome

Le glucagonome est la quatrième tumeur neuro-endocrine fonctionnelle en termes d'incidence annuelle avec 0,01 cas par million (5). Au diagnostic, il est retrouvé des métastases, particulièrement hépatiques, dans 80% des cas. Son signe clinique pathognomonique est l'érythème nécrolytique migrateur. (Tableau 1)

Il existe d'autres types de tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles mais ils sont extrêmement rares et leur incidence est difficilement évaluable.

| | Sécrétion | Incidence par million et par an | % de malignité | Symptômes |
|-------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------|---|
| Insulinome | Insuline | 3 | 10% | Hypoglycémie organique |
| Gastrinome | Gastrine | 2 | 40 à 90% | Zollinger Ellison (Diarrhées + Ulcères) |
| VIPome | VasoActive Intestinal Peptide | 0,2 | 50 à 70% | Diarrhées abondantes |
| Glucagonome | Glucagon | 0,01 | 50 à 80% | Érythème migrateur nécrolytique |

Tableau 1: Épidémiologie et symptomatologie des tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles

1.1.2 Tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles

Les tumeurs neuro-endocrines peuvent également être non sécrétantes dans 65 à 90% des cas (12) (8). Elles sont asymptomatiques pour la plupart et de découverte tardive (12). Le diagnostic est alors fait de manière fortuite (13) lors d'un bilan d'imagerie pour une autre pathologie ou sur une symptomatologie atypique à type de douleur abdominale, de perturbation de bilan hépatique ou de masse abdominale si la tumeur ou ses métastases sont de découverte tardive.

1.2 Épidémiologie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

Les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques sont des néoplasies rares avec une incidence de 1 pour 100 000 personnes par an (14). Elles ne représentent qu'un à 2% des tumeurs du pancréas (12), loin derrière l'adénocarcinome. L'incidence de ces lésions a plus que doublé en 30 ans. Ceci est dû en grande partie aux progrès des examens d'imagerie actuels et à la généralisation de l'utilisation de la tomographie.

Il existe une prédominance masculine à cette pathologie (55% des cas) et l'âge moyen de survenue est supérieur à 50 ans (1). Néanmoins, l'incidence de cette pathologie est bien plus élevée sur autopsie, atteignant alors 2 à 10% des individus étudiés, suggérant que ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques et qu'elles restent non diagnostiquées (12) (15).

1.3 Classification des tumeurs neuro-endocrines

Historiquement, Frigefried Obernorfner (1876-1944) a été le premier à introduire le terme « carcinoïde » en 1907. En 1914, André Gosset (1872-1944) et Pierre Masson (1880-1959) identifient la nature endocrine des tumeurs carcinoïdes. Malgré le passage de plus d'un siècle, la classification des tumeurs neuro-endocrines est toujours débattue. Ceci est le reflet d'une grande hétérogénéité morphologique et histologique ainsi que des avancées faites en biologie moléculaire ces dernières années (15) (Tableau 2).

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), élaborée en 2000, faisait une distinction claire entre les tumeurs neuro endocrines bien différenciées et celles peu différenciées. La désignation des tumeurs neuro-endocrines a été remise à jour en 2010 avec l'incorporation de l'index mitotique et de l'index Ki67 (16). En 2017, une nouvelle évaluation a été réalisée par l'OMS (Tableau 3) (17).

| | OMS 2000 | OMS 2010 | OMS 2017 |
|---|-------------------------|---|---|
| Grade 1 | Bien différencié | Bien différencié et Ki67 < 2% et/ou Index mitotique < 2 mitoses | Bien différencié et Ki67 < 3% et/ou Index mitotique < 2 |
| Grade 2 | Moyennement différencié | Bien différencié et Ki67 2 à 20% et/ou Index mitotique 2 à 20 mitoses | Bien différencié et Ki67 3 à 20% et/ou Index mitotique 2 à 20 |
| Grade 3 | XXX | XXX | Bien différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique > 20 |
| Carcinome Neuro-endocrine | Peu différencié | Peu différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique < 20 | Peu différencié et Ki67 > 20% et/ou Index mitotique > 20 |
| MANEC (Carcinome Mixtes Adéno-Neuro-Endocrines) | XXX | XXX | XXX |

Tableau 2: Différentes classifications des tumeurs neuro-endocrines du XXI siècles (OMS 2000, OMS 2010 et 2017)

| | Ki67 | Index Mitotique |
|---|---------|-----------------|
| Tumeur neuro-endocrine Bien différenciée | | |
| Grade 1 | < 3% | < 2 |
| Grade 2 | 3 à 20% | 2 à 20 |
| Grade 3 | > 20% | > 20% |
| Tumeur neuro-endocrine Peu différenciée | | |
| Carcinome neuro-endocrine | > 20% | > 20% |
| MiNE N (Mixed neuro-endocrine-non-neuro-endocrine neoplasm) | | |

Tableau 3 : Classification OMS 2017

1.4 Bilan des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

Il existe deux modes de découverte des lésions endocrines pancréatiques : l'apparition de symptômes variés, liés à l'hypersécrétion hormonale ou à la taille et à la localisation de la tumeur elle-même, ou de ses métastases ou la découverte de manière fortuite, sur des examens conduits pour une autre pathologie. Dans ces deux cas, la confirmation diagnostic se fait alors sur un faisceau d'argument clinique, biologique, d'imagerie et anatomopathologique si possible.

1.4.1 Marqueurs biologiques

Les marqueurs biologiques des tumeurs neuro-endocrines sont variés. La chomogranine A est le plus important de ces marqueurs avec une sensibilité et une spécificité de 60 à 90%, elle permet de participer au diagnostic initial et au suivi après une intervention chirurgicale (18). De manière plus rare, le Neuron-specific Enolase est dosé dans les tumeurs neuro-endocrines gastro-intestinales et pulmonaires ou pancréatiques peu différenciées (19).

Pour les tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles, les dosages hormonaux, d'insuline, de gastrine, de sérotonine ou d'autres hyper-sécrétions endocrinologiques y sont associés, selon le type de tumeur identifiée et les symptômes motivants la consultation.

1.4.2 Imagerie

L'imagerie a fait progresser de manière radicale le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines.

1.4.2.1 Tomodensitométrie

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est l'imagerie la plus pratiquée pour le diagnostic initial et le bilan d'extension à distance de la maladie. Il a une sensibilité rapportée de 73% (entre 63 et 83% selon les opérateurs) et une spécificité atteignant 96% (entre 75 et 100%) (20) (21). Il est important pour décider d'une stratégie thérapeutique, particulièrement chirurgicale, avec un bilan détaillé de l'anatomie vasculaire. Il permet de visualiser l'envahissement local, ganglionnaire ou la présence de métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales (22).

La plupart des tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles correspondent à des tumeurs de petite taille, bien définies, se rehaussant de manière intense et homogène après injection de produit de contraste, pendant les phases artérielles et portales. Les gastrinomes et les glucagonomes contiennent parfois des calcifications.

Les tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles sont, quant à elles, plus grandes et présentent un rehaussement moins intense et plus hétérogène (23).

1.4.2.2 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM a un meilleur contraste concernant les tissus mous. Il permet un diagnostic d'une sensibilité de 85 à 100% et d'une spécificité de 75 à 100% selon les études (22). Cet examen reste plus difficile d'accès mais a montré son intérêt, notamment pour le diagnostic des lésions de petite taille. Il permet une topographie tumorale précise et visualise plus nettement la lésion que le scanner, la relation entre la tumeur et le canal de Wirsung (24). Il montre également sa supériorité dans le bilan précis des métastases hépatiques (25).

Il n'existe pas d'aspect spécifique de tumeur neuro-endocrine pancréatique à l'IRM, mais la majorité des lésions sont en hyposignal T1 avec un rehaussement important après injection de Gadolinium, et en hypersignal T2.

1.4.2.3 Tomographie par Émission de Positron (TEP)

1.4.2.3.1 TEP au 18-FDG

La TEP au 18-FDG est l'examen scintigraphique de référence pour les tumeurs neuro-endocrines peu différenciées et leur bilan d'extension. Cependant, un certain nombre des lésions bien différenciées sont positives à la scintigraphie au 18-FDG et négatives à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (SRS), témoignant indirectement d'une prolifération tumorale importante. Cette positivité au 18-FDG est un témoin indirect d'une prolifération tumorale importante et donc un facteur de mauvais pronostic (26).

1.4.2.3.2 Scintigraphie des récepteurs de la Somatostatine

L'Octréoscan® permet de mettre en évidence des tumeurs neuro-endocrines bien différenciées et facilite la gradation tumorale. Il permet également une bonne prédiction quant à la réponse tumorale du patient aux analogues de la somatostatine. La spécificité de l'examen varie énormément d'un opérateur à l'autre avec une médiane de 89% (entre 67 et 100%). La sensibilité est de 84%, elle varie en fonction du type de tumeur et de sa localisation anatomique (entre 57% pour les insulinomes et 93% pour les gastrinomes ou glucagonomes). Enfin, l'Octréoscan® permet un bon suivi et une détection des récurrences (22).

1.4.2.3.3 TEP aux analogues de la Somatostatine marqués au Gallium-68 radioactif

Ce type de scintigraphie est une technique récente qui a permis d'améliorer les performances diagnostiques grâce à une affinité des différents analogues utilisés aux récepteurs de la somatostatine qui est supérieure au pentétréotide utilisé pour l'Octréoscan® (22). Cette technique est donc plus sensible que la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la détection de la lésion primitive neuro-endocrine pancréatique. Elle a une sensibilité qui varie de 80 à 90%, exception faite du cas des insulinomes, où la sensibilité chute à 25%. Cet examen permet donc la détection de lésion de très petite taille (0,5 cm) en comparaison à l'Octréoscan® et permet une meilleure visualisation des micro-métastases (23). La dernière mise à jour des recommandations de l'ENETS en fait dorénavant un examen de référence

dans le bilan d'extension, à l'exception du bilan d'insulinome. Il existe néanmoins une limite majeure à cet examen puisqu'il est peu disponible sur le territoire français (21).

1.4.2.4 Écho-endoscopie

L'écho-endoscopie permet la détection de très petites lésions et précise leur localisation anatomique au sein de la glande pancréatique. Sa sensibilité et sa spécificité sont excellentes (94%), ce qui en fait un examen de choix, particulièrement dans les tumeurs de la tête du pancréas (27). Cette technique permet également d'obtenir une cytoponction de la lésion et donc une preuve histologique et une gradation tumorale précise (23) (28).

1.4.3 Anatomopathologie

Comme pour la quasi-totalité des tumeurs, le diagnostic de certitude se fait par l'analyse anatomopathologique. Celle-ci est faite sur une biopsie pancréatique radio-guidée ou par écho-endoscopie, par biopsie d'une métastase ou sur la pièce opératoire si celle-ci n'a pu être biopsiée au préalable.

L'immunomarquage par la chromogranine A et la synaptophysine permet de mettre en évidence le profil neuro-endocrinien de la tumeur. Il permet de déterminer le degré de différenciation tumorale (bien, moyennement ou peu différencié), l'index mitotique et le Ki67 (29) (30). Selon les dernières recommandations, l'index mitotique, qui correspond au nombre moyen de mitoses ramené à 10 champs, doit être évalué sur 50 champs à fort grossissement dans les zones où la densité est la plus élevée. Le Ki67 est défini par un taux de cellules tumorales marquées par l'anticorps anti-MIB1 dirigé contre l'antigène Ki67, évalué sur au moins 500 cellules.

Le grade d'agressivité tumorale est ensuite déduit de ces données selon la classification OMS de 2017 (17) (Tableau 3), de la présence ou de l'absence d'embolies vasculaires et d'engainements péri-nerveux ainsi que du stade TNM (Tableau 4). Enfin, un statut hormonal et génétique de la pièce peut être réalisé (31) (32) (33).

Une relecture rapide dans le réseau de référence TENpath est recommandée.

| T1 | T2 | T3 | T4 | |
|------------------------------|--|--|--|--|
| Limité au pancréas ET < 2 cm | Limité au pancréas ET taille de 2 à 4 cm | Limité au pancréas et > 4 cm OU Envahissement du duodénum OU Envahissement du cholédoque | Envahissement des gros vaisseaux (tronc coélique et/ou artère mésentérique supérieure) | |
| Nx | N0 | N1 | | |
| Non évaluable | Absence de métastase ganglionnaire | Présence de métastase ganglionnaire | | |
| Mx | M0 | M1a | M1b | M1c |
| Non évaluable | Absence de métastases à distance | Présence de métastases hépatiques uniquement | Présence de métastases extra-hépatiques uniquement | Présence de métastases hépatiques et extra-hépatique |

Tableau 4: Classification TNM selon l'UICC (Huitième édition - 2017)

1.5 Association des tumeurs endocrines du pancréas aux syndromes génétiques

1.5.1 Néoplasie Endocrine Multiple de Type I (NEM 1)

La NEM 1 est un syndrome génétique à transmission dominante induit par la mutation du gène suppresseur de tumeur MEN 1. Les patients atteints de cette mutation ont une prédisposition au développement de tumeur parathyroïdienne, pituitaire antérieur et pancréatique (34). Les tumeurs neuro-endocrines du pancréas apparaissent chez 50% de ces patients (35). Les tumeurs neuro-endocrines sont associées dans 10% des cas à une mutation de MEN 1 (7), les indications chirurgicales sont alors limitées aux tumeurs de plus de 2 cm ou en progression, avec présence d'adénopathies, ou, s'il s'agit d'une tumeur neuro-endocrine pancréatique fonctionnelle, une chirurgie d'épargne du parenchyme pancréatique sera privilégiée (36) (11) (37).

1.5.2 Von Hippel Lindau

C'est une maladie rare, autosomique dominante, résultant d'une mutation du gène VHL et entraînant un développement de multiples tumeurs du système nerveux central et des viscères. Les manifestations typiques de ce syndrome incluent des hémangioblastomes rétiens, des cancers et kystes rénaux, des phéochromocytomes, des paragangliomes et des tumeurs neuro-endocrines du pancréas dans 12,3 à 10,9% des cas (38) (39) (40).

1.6 Prise en charge thérapeutique des tumeurs neuro-endocrines du pancréas

La prise en charge thérapeutique dépend du stade TNM pré-opératoire de l'AJCC (Tableau 5), du caractère fonctionnel ou non fonctionnel de la lésion, du score OMS 2017 et du statut génétique du patient. Les dossiers sont à discuter en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire dédiée et sont à traiter en centre de référence RENATEN (Réseau National de prise en charge des Tumeurs neuro-Endocrines Malignes Rares Sporadiques et Héritaires)

| | |
|-----|-------------------|
| IA | T1 N0 M0 |
| IB | T2 N0 M0 |
| IIA | T3 N0 M0 |
| III | T1-3 N1 M0 |
| IV | Tout T, Tout N M1 |

Tableau 5 : Stade TNM de l'ACJJ

1.6.1 Tumeur neuro-endocrine bien différenciée de Grade 1 et Grade 2

1.6.1.1 Sans métastases à distance

Si la lésion est sécrétante, un traitement des symptômes liés aux sécrétions tumorales est prioritaire et doit donc être débuté dès que le prélèvement des marqueurs biologiques est effectué.

1.6.1.1.1 Sans NEM 1 associé

Il existe une indication chirurgicale, et ce, même en cas d'extension loco-régionale (41) (9) excepté s'il existe des risques opératoires ou des conséquences fonctionnelles à distance trop élevés. A l'exception des insulinomes bénins, toute exérèse tumorale doit alors être associée à un curage ganglionnaire (10) (42) (43). La nécessité d'une résection vasculaire veineuse ne constitue pas une contre-indication à l'exérèse. En cas de pronostic pré-opératoire rassurant, une pancréatectomie d'épargne avec un simple picking ganglionnaire peut se discuter (44) (45).

1.6.1.1.2 Cas des lésions isolées, localisées et inférieures à 2 centimètres

Les tumeurs asymptomatiques de bas grade (avec un Ki67 < 2% et un index mitotique < 2/10 mitoses), de taille inférieure à 2 centimètres, avec une preuve histologique, peuvent être surveillées tous les 6 mois par imagerie, puis tous les ans s'il n'existe pas d'évolution. En cas de progression de taille tumorale, il faudra alors envisager une chirurgie d'exérèse (46) (47) (48).

Cependant, certaines tumeurs ne sont pas accessibles à une biopsie pré-opératoire, et donc à un examen anatomopathologique, à cause des limites techniques ou devant un risque de complication trop important. De plus, une biopsie peut ne pas être représentative de la totalité des caractéristiques histologiques tumorales, notamment pour les tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles pancréatiques de petite taille.

La nécessité d'une résection chirurgicale, ou non, pour les tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles pancréatiques de taille inférieure à 2 centimètres reste donc controversée car malgré une taille limitée, ce groupe reste hétérogène avec un potentiel malin (49) (50) (51).

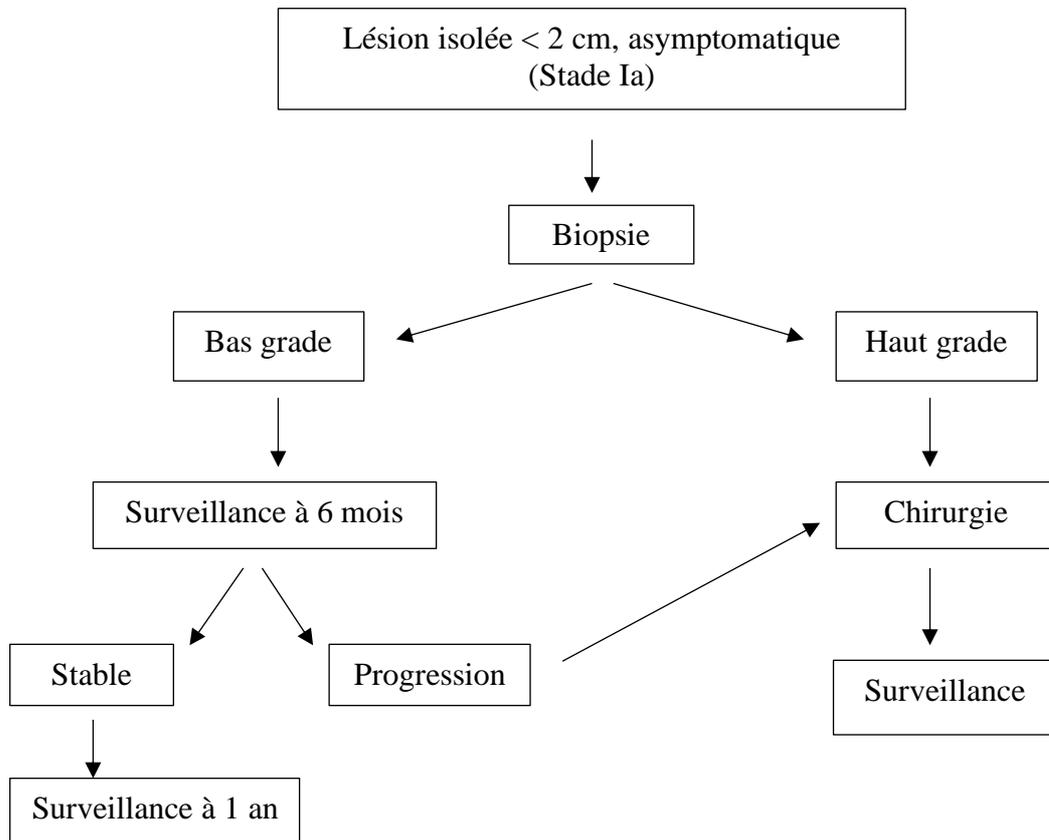


Diagramme 1 : Stratégie thérapeutique de prise en charge des TNE non fonctionnelle de stade Ia, < 2cm

1.6.1.1.3 Avec NEM 1

Les patients atteints de NEM 1 sont à fort risque de récurrence de tumeurs neuro-endocrines malgré un traitement chirurgical optimal, les indications sont donc limitées à des situations particulières pour favoriser une épargne pancréatique : tumeurs pancréatiques de plus de 2 cm ou dont la taille augmente, la présence d'adénopathies suspectes, les tumeurs fonctionnelles résistantes aux traitements symptomatiques.

1.6.1.2 Avec des lésions métastatiques hépatiques, résecables

1.6.1.2.1 Avec lésion primitive résecable

S'il existe une lésion primitive métastatique synchrone avec une possibilité de résection R0 et une évolutivité semblant lente, il doit être discuté d'une chirurgie de résection et/ou d'une destruction thermique associée (9). Les deux techniques peuvent être réalisées en un ou plusieurs temps.

1.6.1.2.2 Avec lésion primitive non résécable

Si la lésion pancréatique n'est pas résécable, il peut être discuté de réaliser une chimiothérapie avec comme objectif de rendre la tumeur opérable après réévaluation. Si cette méthode échoue, il existe plusieurs alternatives : la radiothérapie interne vectorisée, la mise en place d'analogues de la somatostatine, les thérapies ciblées (Afinitor®, Stude®...), la radiofréquence de métastases hépatiques ou la chimio-embolisation.

1.6.1.2.3 Avec des lésions métastatiques hépatiques non résécables

Chez certains patients sélectionnés, un Ki67 < 10% (le seuil n'est pas formellement défini), le traitement chirurgical de réduction tumorale, afin de prévenir d'éventuelles complications locales peut être proposé, après quelques mois de surveillance ou de traitement systémique pour vérifier l'absence d'évolutivité rapide.

Si l'envahissement hépatique est inférieur à 50%, sans métastases osseuses ou péritonéales associées et un Ki67 < 10%, il peut être décidé d'une surveillance simple ou de l'introduction d'analogues de la somatostatine selon l'âge et les symptômes du patient.

En revanche, les métastases d'évolution rapide et/ou symptomatiques malgré la mise en place des analogues de la somatostatine et/ou des métastases osseuses associées, et/ou un Ki67 > 10%, voient se discuter une chimiothérapie de première ligne d'emblée (Streptozotocine et 5-FU ou associé à de l'Adriamycine), ou une thérapie ciblée si l'objectif n'est pas la réduction de la masse tumorale.

1.6.2 Tumeur neuro-endocrine bien différenciée de Grade 3

La nouvelle classification WHO est très récente (2017), il n'existe donc pas encore de données sur cette catégorie de patient.

1.6.3 Tumeur neuro-endocrine peu différenciée

1.6.3.1 Sans métastases

Si le traitement chirurgical peut être curatif (R0), il doit être réalisé après un bilan morphologique complet (TEP scanner particulièrement). Si la lésion est localement-avancée,

une chimiothérapie par Cisplatine et Etoposide est proposée, idéalement en néo-adjuvant si une réduction tumorale est obtenue aux examens de réévaluation.

1.6.3.2 Avec métastases hépatiques

Une chimiothérapie par Cisplatine ou par Carboplatine et Etoposide doit être débutée dans les plus brefs délais.

1.6.3.3 Autres métastases

1.6.3.3.1 Métastases osseuses

En association avec la chimiothérapie, le traitement doit être symptomatique (radiothérapie, chirurgie, radiofréquence, biphosphonate...)

1.6.3.3.2 Carcinose péritonéale

La résection complète de la carcinose péritonéale semble bénéfique (52) mais l'ajout d'une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale n'a pas fait la preuve de son efficacité.

1.7 Techniques opératoires

Une fois l'indication opératoire posée, il existe plusieurs stratégies chirurgicales, en fonction de la localisation tumorale dans la glande pancréatique, de sa taille, des données histologiques pré-opératoires disponibles et de la présence, ou non de lésions secondaires à distance.

1.7.1 Énucléation pancréatique

Cette technique chirurgicale permet une épargne du parenchyme pancréatique. Elle est employée si la tumeur est de grade faible, unique, encapsulée, de taille inférieure à 2 centimètres et à distance d'au moins 2 à 3 millimètres du canal de Wirsung (53) (9) (54).

1.7.2 Pancréatectomie médiane

Cette technique chirurgicale permet une conservation de la partie gauche du pancréas, la région la plus riche en îlots de Langerhans, et diminue donc le risque de diabète. En revanche, cette chirurgie entraîne un niveau plus élevé de fistules pancréatiques (55) (56).

1.7.3 Duodéno-pancréatectomie céphalique

Cette chirurgie est associée à un curage ganglionnaire, elle est donc adaptée aux tumeurs neuro-endocrines de la tête ou de l'isthme pancréatique, de grade élevé ou ne répondant pas aux autres critères d'énucléation pancréatique (57) (58) (9).

1.7.4 Pancréatectomie gauche

Avec ou sans conservation splénique, cette chirurgie est réalisée en cas de tumeurs de la queue du pancréas. La splénectomie associée est indiquée en cas de lésion de grade 3 (57).

1.8 Surveillance

Dans cette pathologie, les métastases peuvent survenir très tardivement. Le patient doit donc être informé de la nécessité d'une surveillance prolongée, avec un espacement progressif des intervalles d'examens.

Après une chirurgie R0, il faut réaliser un examen clinique associé à une imagerie conventionnelle (scanner thoraco-abdomino-pelvien en général) dans les 3 à 6 mois. Ensuite, la surveillance s'effectuera tous les 6 à 12 mois pendant 5 ans, puis tous les 12 à 24 mois pendant 5 ans de plus, puis une fois tous les 5 ans à vie. En cas de doute clinique, biologique ou scannographie d'évolutivité tumorale, il est proposé la réalisation d'un octréoscanner. Les marqueurs biologiques ne sont pas validés dans le suivi mais il est cependant recommandé de doser la Chromogranine A et les marqueurs initialement anormaux au même rythme que le suivi clinico-radiologique (36).

1.9 Survie à distance

Les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques sont une grande famille de tumeurs avec une multitude de présentations cliniques. Bien que plus indolentes que les adénocarcinomes, leur

pronostic est extrêmement variable. Malgré des progrès, la survie globale et sans récurrence, qui peuvent survenir très à distance du traitement, nécessitent donc un suivi sur le long terme.

1.10 Facteurs pronostiques

La plupart des études retrouvent les mêmes facteurs de mauvais pronostic en analyse univariée. Ces différences sont souvent gommées par l'analyse multivariée.

1.10.1 Métastases

Les ganglions sont le site métastatique préférentiel des tumeurs neuro-endocrines. Cette importance des métastases ganglionnaires sur la survie post-opératoire est encore très discutée selon les études. Certaines démontrent qu'elles ont un rôle très important sur le pronostic de la maladie (42), tandis que d'autres échouent à trouver une telle association (59).

En revanche, les métastases à distance sont un facteur de mauvais pronostic indiscutable et ce, sur toutes les études de survies (12) (59).

1.10.2 Grade histologique selon la classification OMS

Le grade tumoral est un facteur de risque de récurrence bien établi et non discuté, démontré dans toutes les études de survie. Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les grade 1 et 2 ni entre les grade 3 et 4 mais une nette différence entre ces deux groupes (1 et 2 contre 3 et 4) (12) (59).

1.11 Survie globale et sans récurrences

Les données sont très variables en fonction de la tumeur neuro-endocrine analysée. En effet, une partie de ces tumeurs ont un comportement presque semblable à des lésions bénignes, d'autres ont un profil comparable à des adénocarcinomes pancréatiques avec des récurrences précoces et des métastases à distance. (60) (61)

1.12 Objectifs de l'étude

Les tumeurs neuro-endocrines du pancréas sont un groupe de néoplasme très hétérogène. Même si elles restent rares, leur incidence est en constante croissance ces dernières années. Quel que soit leur grade, il existe des récurrences, même à distance de la chirurgie initiale. Le but de cette étude est donc de rechercher des facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans récurrence dans notre série de patients opérés. Les objectifs secondaires sont d'étudier la survie globale et sans récurrence des patients de notre série ainsi que la morbi-mortalité post-opératoire.

2 Patients et méthodes

2.1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Les dossiers de patients atteints de tumeurs neuro-endocrines du pancréas entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 mars 2017, soit sur une période de plus de 10 ans, ont été étudiés. Les patients qui avaient bénéficiés d'une chirurgie de résection pancréatique pour tumeur neuro-endocrine, fonctionnelle ou non, quel que soit son grade dans les services de chirurgie viscérale et digestive du Centre Hospitalier et Universitaire de Toulouse ont été inclus. Les noms des patients ont été extraits du logiciel informatique Oncomip, qui incluait toutes les tumeurs neuro-endocrines discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire entre le 1^{er} janvier 2007 et ce jour. La liste complète avait pu être vérifiée en se basant sur la cotation informatique des actes chirurgicaux (CCAM). Les informations ont été récupérées grâce aux dossiers patients informatiques. L'actualisation des dernières nouvelles a été réalisée par prise de contact direct auprès du médecin traitant renseigné du patient.

Les patients perdus de vue avec impossibilité de retrouver leurs coordonnées, non renseignés sur la fiche d'identité hospitalière ou de retrouver de médecin traitant pour avoir des nouvelles récentes ont été exclus. Certains patients dont le résultat anatomopathologique final n'objectivait pas de tumeur neuro-endocrines ont également été exclus.

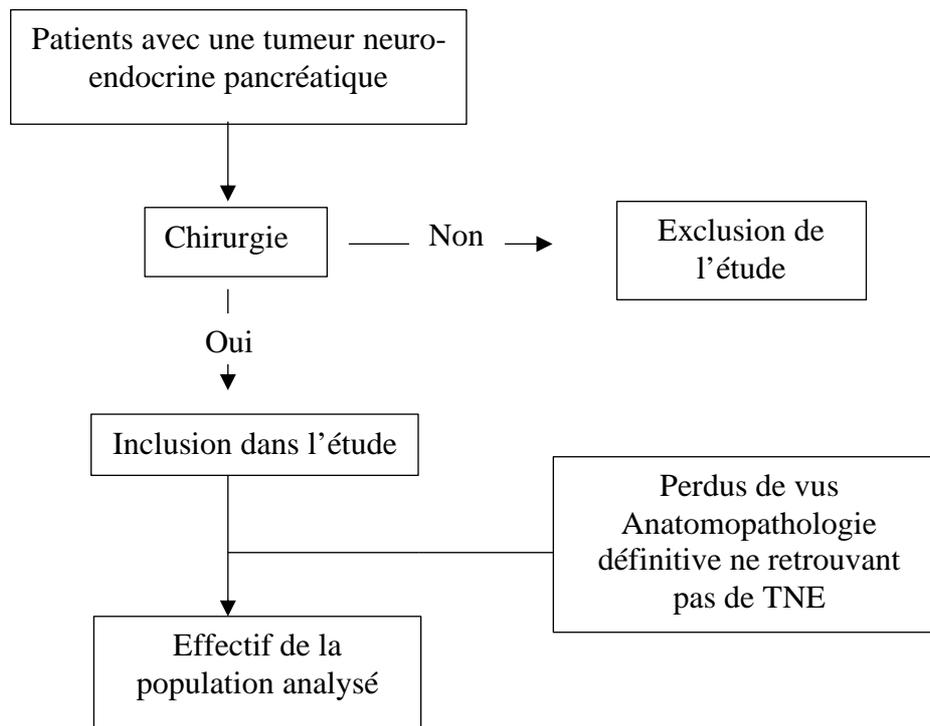


Diagramme 2 : Flow chart de l'étude

Les données ont été recueillies de manière rétrospective sur le logiciel ORBIS et sur les dossiers papiers des patients lorsque certains critères manquaient. Les informations administratives, les courriers de consultation et d'hospitalisation, les comptes rendus opératoires, d'anatomopathologie, d'imagerie et les résultats biologiques ont donc été récupérés.

Le recueil des informations a ensuite été divisé en plusieurs parties :

- Les données intrinsèques aux patients : nom, prénom, date de naissance, sexe, âge de découverte de la maladie, antécédents (particulièrement l'existence d'une NEM 1, d'un VHL ou d'un diabète de type I ou II), ses statuts OMS et ASA.
- Les données diagnostiques : symptômes de la maladie, aspect fonctionnel ou non de la tumeur neuro-endocrine, bilan biologique endocrinien, marqueurs tumoraux (particulièrement la chromogranine A), histologie de la biopsie pré-opératoire, existence ou non d'un traitement néo-adjuvant (surveillance, analogues de la somatostatine ou chimiothérapie)

- Les données opératoires : date et type de chirurgie, caractère uni ou pluri-lésionnel, présence ou non de métastases à distance
- Les données post-opératoires : type de complication à court terme (dans les 90 premiers jours post-opératoire) classées selon le score de Clavien et Dindo, durée d'hospitalisation, nécessité d'une réintervention chirurgicale
- Les données anatomopathologiques : descriptif tumoral avec un grade calculé à partir du Ki67 et de l'index mitotique, taille de la lésion, marges de résection, caractère uni ou multi-focal, stade TNM, engainements péri-nerveux, envahissement vasculaire
- Les informations au long terme : complications (au-delà des 90 jours post-opératoire), récurrence locale, ganglionnaire ou à distance, survie globale.

Du point de vue réglementaire, il s'agit d'une étude de type 4 au regard de la loi Jardet.

2.2 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était d'identifier les facteurs de risques de récurrence à 5 ans.

2.3 Méthode

Le diagnostic de tumeur neuro-endocrine et le bilan d'extension à distance ont été assurés par l'imagerie tomodensitométrique, complétée par une IRM, un Octréoscan® et/ou une échocardiographie selon les besoins diagnostiques. Une biopsie a été réalisée dès que possible. Les dossiers ont été discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire pour valider une prise en charge chirurgicale et son type (épargne ou non du parenchyme pancréatique). Les suites opératoires ont été retrouvées dans le dossier médical informatisé. La durée de survie à distance et avant la survenue de récurrence a été recueillie par des appels aux médecins traitants.

2.4 Analyse statistique

Les courbes de survie ont été modélisées grâce à la méthode de Kaplan-Meier.

Les données ont été traitées en analyse de survie à l'aide du logiciel STATA 12.0. Nous avons utilisé un test du Log Rank pour les analyses univariées avec un degré de signification à $p < 0,05$. Les facteurs pronostiques avec un $p < 0,10$ en analyse univariée ont été inclus dans un modèle multivarié de Cox avec un degré de significativité à $p < 0,05$.

3 Résultats

3.1 Description de la cohorte

3.1.1 Population étudiée

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 30 mars 2017, 210 dossiers de patients atteints de tumeurs neuro-endocrines étaient discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Parmi ces 210 dossiers consécutifs, 85 étaient éligibles à une intervention chirurgicale, 2 patients avaient des contre-indications anesthésiques à cette intervention, 83 patients ont finalement été opérés et donc inclus dans notre étude. Deux patients ont ensuite été perdus de vue et une anatomopathologie définitive de la lésion retrouvait un paragangliome, ils étaient donc exclus de l'étude rapportant le nombre total de patients à 80.

L'âge médian au diagnostic était de 59 ans (20 à 81 ans) avec un sex ratio homme/femme de 1 (40 hommes et 40 femmes).

Sur les 80 patients, 27 (33,75%) étaient atteints d'une tumeur neuro-endocrine fonctionnelle révélée par des hypoglycémies récidivantes avec sécrétion inappropriée d'insuline (25 insulinomes), par des diarrhées associées à un syndrome dyspeptique, voir une perforation ulcéreuse (1 gastrinome), par un érythème nécrolytique migrateur (1 glucagonome).

Cinquante-trois patients (66,25%) étaient atteints d'une tumeur neuro-endocrine non fonctionnelle, de découverte fortuite dans 43,4% des cas ou découverte sur des symptômes à type de douleur abdominale majoritairement (16 patient, 53,3%), de perturbation du bilan hépatique (2 patients), de masse palpable de l'hypochondre droit (2 patients), de pancréatite aiguë (3 patients), de diarrhées (3 patients), d'une thrombose veineuse profonde (2 patients) ou sur une altération de l'état général isolée (2 patients).

Dix patients (12,5%) patients présentaient une susceptibilité génétique aux tumeurs neuro-endocrines du pancréas : 8 (10%) atteints du syndrome de NEM-1 et 2 du syndrome de VHL.

L'intégralité de nos patients avait bénéficié d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien dans le cadre du diagnostic ou dans celui du bilan d'extension à distance. Dans de rares cas (3 patients, 3,75%), cet examen ne retrouvait pas la lésion. Pour compléter le bilan, une IRM était réalisée chez 35 (43,75%) patients, une tomographie par émission de positon au 18-FDG chez 10 (12,5%) et un Octréoscan® chez 43 (53,75%) personnes. Celui-ci était informatif,

c'est-à-dire avec fixation intense, dans 76% des cas. Enfin, une écho-endoscopie était réalisée chez 49 (61,25%) patients, avec un complément par biopsie de la lésion dans 91,8% des cas. Parmi ces tumeurs biopsiées, le diagnostic de tumeur neuro-endocrine anatomopathologique a pu être confirmé chez 39 patients (86,7%).

Lorsque la lésion était unique (73 lésions, 91,3%), sa localisation radiographique était céphalique ou isthmique chez 24 (32,9%) patients, du corps chez 12 (16,4%) personnes et de la queue dans 37 (50,7%) cas. Chez 7 (8,8%) patients, les lésions étaient multiples et se situaient dans différentes zones pancréatiques.

A l'issue de ce bilan, 12 patients (15%) étaient retrouvés métastatiques synchrones, avec 11 patients métastatiques hépatiques synchrones seuls et 1 patient métastatique hépatique et péritonéal associé.

Des traitements néo-adjuvants ou symptomatiques avaient été mis en place chez 22 patients (27,5%). Dans la plupart des cas (15 patients, soit 68,2%) le traitement était symptomatique, il s'agissait du Proglycem. Il y'avait également des traitements par chimiothérapie chez 7 patients, avec réévaluation satisfaisante permettant de réaliser une chirurgie d'exérèse. Enfin, un patient, rentrant dans les critères, avait été surveillé pendant 6 mois avant une chirurgie devant une augmentation de taille de la lésion.

| | |
|---------------------------------|--------------|
| Patients | 80(%) |
| Sexe | |
| Homme | 40(50) |
| Femme | 40(50) |
| Age | |
| Médian | 59 (20 - 81) |
| Susceptibilité génétique | |
| VHL | 2(2,5) |
| NEM 1 | 8(10) |
| OMS Score | |
| O | 51(63,75) |
| I | 28(35) |
| II | 1(1,25) |
| III | 0 |
| IV | 0 |
| Mode de découverte | |
| Symptomatique | |
| Fonctionnelle | 27(33,75) |
| Non fonctionnelle | 30(37,5) |
| Asymptomatique | 23(28,75) |
| Biopsie préopératoire | |
| Réalisée | 45(56,25) |
| Contributive | 39(48,75) |
| Non contributive | 6(7,5) |
| Non réalisée | 35(43,45) |
| Localisation tumorale | |
| Tête/isthme | 24(30) |
| Corps | 12(15) |
| Queue | 37(46,25) |
| Unique | 73(91,25) |
| Multiple | 7(8,75) |
| Métastase synchrones | |
| Oui | 12(15) |
| Non | 68(85) |

Tableau 6 : Données clinico-pathologiques des patients de notre série

3.1.2 Technique chirurgicale

Après exploration chirurgicale, associée ou non à une échographie per-opératoire, permettant de localiser la tumeur et d'évaluer la distance de la tumeur par rapport au canal de Wirsung (chez 37 patients dans notre série), 10 patients (12,5%) étaient opérés par énucléation pancréatique, 21 (26,25%) par duodéno-pancréatectomie céphalique et 2 par duodéno-pancréatectomie totale et enfin, 47 (58,75%) par pancréatectomie caudale (28 avec splénectomie associée). Nous ne retrouvons pas la tumeur chez 1 patient, malgré une échographie per-opératoire, et il ne bénéficiait donc pas d'une résection chirurgicale. Un patient présentait une tumeur avec un envahissement vasculaire étendu, rendant inenvisageable une résection pancréatique. Ces deux patients étaient inclus dans notre étude malgré ces constatations.

Pour un résultat carcinologique optimal, il était réalisé de manière plus ou moins associée, des résections complémentaires chez 16 patients (20%). Que ce soit une résection de l'axe mésentérique, portale ou colique droit chez 5 patients, une résection d'organe adjacent pour un stade T4 chez 6 patients (gastrectomie partielle, hémicolectomie majoritairement) ou une prise en charge synchrone des métastases hépatiques chez 6 patients (d'une simple résection atypique à une segmentectomie ou lobectomie).

Soixante-deux procédures chirurgicales (77,5%) étaient réalisées par laparotomie, 14 (17,5%) par laparoscopie et 4 (5%) étaient coelio-converties.

| | n(%) |
|-----------------------------------|-----------|
| Consistance pancréatique | |
| Fibreux | 13(16,25) |
| Normal | 62(77,5) |
| Information non disponible | 5(6,25) |
| Taille du canal de wirsung | |
| Fin | 62(77,5) |
| Dilaté | 12(15) |
| Information non disponible | 6(7,5) |
| Chirurgie | |
| Duodéno-pancréctomie céphalique | 18(22,5) |
| Enucléation | 10(12,5) |
| Duodéno-pancréatectomie totale | 2(2,5) |
| Duodénotomie | 1(1,25) |
| Pancréatectomie gauche | 47(58,75) |
| Avec splénectomie | 28(35) |
| Sans splénectomie | 19(23,75) |
| Pancréatectomie centrale | 0 |
| Exploratrice | 2(2,5) |
| Résection associée | |
| Oui | 16(20) |
| Non | 64(80) |

Tableau 7 : Données chirurgicales des patients

3.1.3 Suites opératoires et complications

La durée d'hospitalisation moyenne était de 15,3 jours (4 à 51 jours).

Au total, 59% des patients présentaient une complication post-opératoire précoce, dans les 90 premiers jours (26 de stade I, 10 de stade II, 8 de stade III et 2 de stade IV ; un patient atteignait le stade V du score de Clavien et Dindo)

Un décès post-opératoire faisait suite à une fistule pancréatique de grade C, se compliquant d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë puis d'une ischémie hépatique complète sur un bas débit, au 28^{ème} jour post-opératoire.

Parmi ces complications, la plus fréquemment retrouvée était la fistule pancréatique puisqu'elle existait chez presque 40% des patients (22 de grade A, 8 de grade B et 1 de grade C).

Quatorze pourcents des patients ont été traités de manière invasive de ces complications : 5 ont été réopérés, 3 traités par voie endoscopique haute et 3 par voie radiologique.

Les complications à long terme ont été plus rares et se sont manifestées essentiellement par un diabète (14 patients, soit 17,5% des cas) et/ou une éventration (3 patients). Il y avait également eu un cas de collection rétrogastrique chronique à type de pseudokyste pancréatique découvert fortuitement sur un bilan classique de surveillance.

| | DPC (18) | PG (19) | SPG (28) | Enucléation (10) | DPT (2) | Total |
|--|------------|------------|-----------|------------------|---------|------------|
| Durée d'hospitalisation moyenne (en jours) | 17,9 | 16 | 15,2 | 8,7 | 9 | 15,3 |
| Complications précoces (<90 jours) | 11 (61,1%) | 15 (78,9%) | 14 (50%) | 6 (60%) | 1 (50%) | 47(58,75%) |
| Classification de Clavien et Dindo | | | | | | |
| Grade I | 5 (27,8%) | 9 (47,4%) | 7 (25%) | 5 (50%) | 0 | 26(32,5%) |
| Grade II | 2 (11,1%) | 5 (26,3%) | 2 (7,1%) | 0 | 1 (50%) | 10(12,5%) |
| Grade III | 2 (11,1%) | 1 (5,3%) | 4 (14,2%) | 1 (10%) | 0 | 8(10%) |
| Grade IV | 1 (5,5%) | 0 | 1 (3,6%) | 0 | 0 | 2(2,5%) |
| Grade V | 1 (5,5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1,25%) |
| Reprise | 3 (16,7%) | 2 (10,5%) | 4 (14,2%) | 2 (20%) | 0 | 11(13,75%) |
| Fistule pancréatique | 6 (33,3%) | 11 (57,9%) | 8 (28,6%) | 6 (60%) | 0 | 31(38,7%) |
| A | 4 (22,2%) | 8 (42,1%) | 5 (17,8%) | 5 (50%) | 0 | 22(27,5%) |
| B | 1 (5,5%) | 3 (15,8%) | 3 (10,7%) | 1 (10%) | 0 | 8(10%) |
| C | 1 (5,5%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1(1,25%) |
| Gastropérisie | 1 (5,5%) | 2 (10,5%) | 3 (10,7%) | 0 | 0 | 6(7,5%) |
| Hémorragie | 2 (11,1%) | 0 | 2 (7,1%) | 1 (10%) | 0 | 5(6,25%) |
| Digestives | 1 (5,5%) | 0 | 1 (3,6%) | 0 | 0 | 2(2,5%) |
| Intra-péritonéale | 1 (5,5%) | 0 | 1 (3,6%) | 1 (10%) | 0 | 3(3,75%) |
| Abcès post-opératoire | 1 (5,5%) | 4 (21%) | 4 (14,2%) | 0 | 0 | 9(11,25%) |
| Ré-hospitalisation dans les 90 jours | 0 | 0 | 1 (3,6%) | 0 | 0 | 1(1,25%) |

Tableau 8 : Données post-opératoires

3.1.4 Données anatomopathologiques

La taille moyenne des tumeurs neuro-endocrines analysées était de 38,3 mm (0,4 à 200 mm). Les lésions bien différenciées étaient largement majoritaires avec 76 (95%) pièces concernées. Les lésions peu différenciées étaient rares (2 pièces). Les marges étaient la plupart du temps saines (R0) (72 patients, 90%), 6 patients étaient R1 sur les recoupes pancréatiques malgré deux examens extemporanés montrant des marges saines en peropératoire. Il n'y avait pas de marge R2 dans notre étude, excepté les patients métastatiques synchrones opérés dans un second temps de leurs métastases hépatiques.

Le statut T était représenté par 25 patients T1 (32%), 28 T2 (35,9%), 18 T3 (23,1%) et 7 T4 (9%). Vingt-trois patients ont bénéficié soit d'une chirurgie d'épargne pancréatique soit d'une chirurgie sans curage ganglionnaire oncologique et présentaient donc un statut ganglionnaire inconnu. Chez les patients ayant eu une chirurgie carcinologique avec curage ganglionnaire optimal, 31 présentaient une atteinte ganglionnaire. Le stade tumoral selon l'OMS 2017 était ensuite calculé à partir du Ki67 et de l'index mitotique. Au final, il y avait 27 patients classés en grade I, 42 en grade II, 8 en grade III et 1 en carcinome neuro endocrine. La tumeur de 22 patients présentait un engainement péri-nerveux et chez 25, des embolies vasculaires néoplasiques (Tableau 9).

| | n(%) |
|---------------------------|-----------------|
| Taille (moyenne) | 38,3 (10 – 220) |
| Différenciation | |
| Bien différencié | 76(95) |
| Peu différencié | 2(5) |
| Marges | |
| R0 | 72(90) |
| R1 | 6(10) |
| R2 | 0 |
| T | |
| T1 | 25(32) |
| T2 | 28(35,9) |
| T3 | 18(23,1) |
| T4 | 7(9) |
| N | |
| Nx | 17(21,25) |
| N0 | 32(40) |
| N1 | 31(38,75) |
| M | |
| M0 | 68(75) |
| M1 | 12(15) |
| OMS 2017 | |
| Grade I | 27(33,75) |
| Grade II | 42(52,5) |
| Grade III | 8(10) |
| NEC III | 1(1,25) |
| Engainement péri-nerveux | 22(27,5) |
| Envahissement vasculaires | 25(32) |

Tableau 9 : Données anatomopathologiques

3.2 Survie globale

Dans notre série, la médiane de suivi était de 55,20 mois (0,69 – 120,69 mois).

La survie globale à un an était de 97,5%, à 2 ans de 95%, à 5 ans de 92,5% et à 10 ans de 90%.

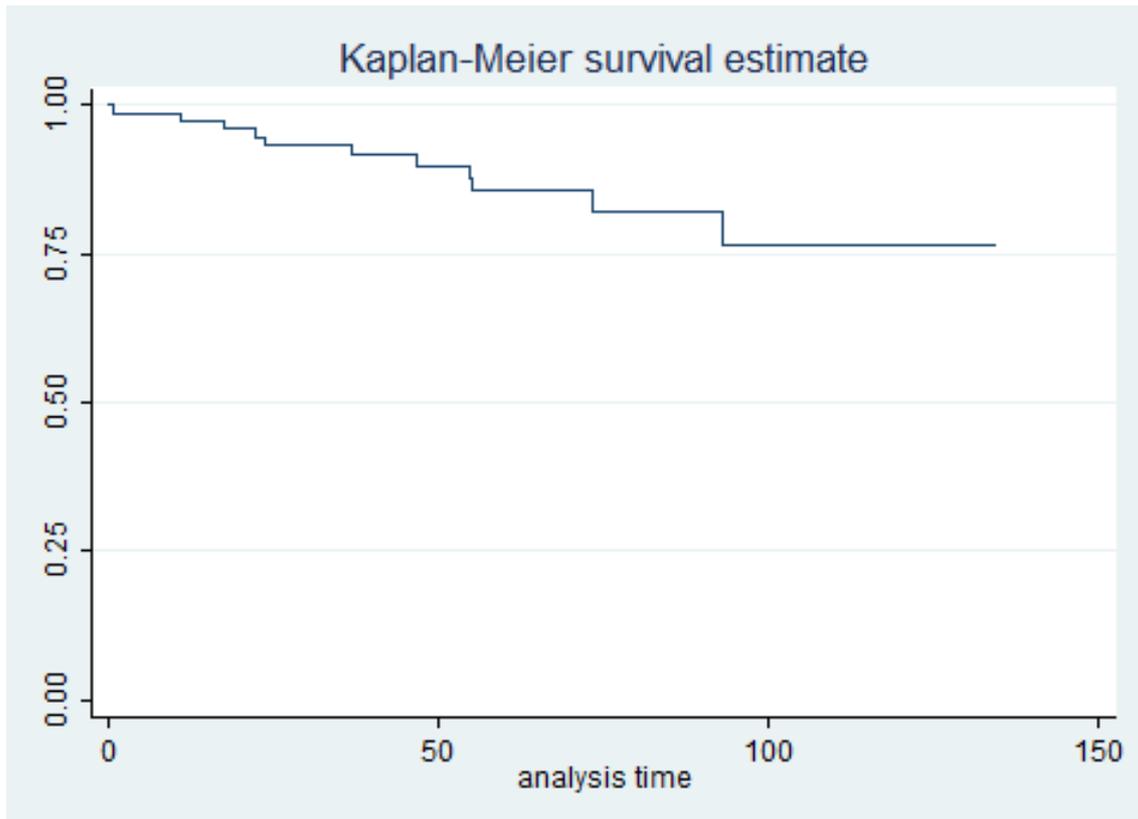


Figure 1 : Courbe de survie globale des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie, Toulouse, 2007-2017

3.3 Survie sans récurrence

Dans notre série, 7 patients ont eu une poursuite évolutive dès l'intervention. En effet, chez un patient ayant une lésion symptomatique à type d'hypoglycémie, de la tête pancréatique sur le bilan d'imagerie, ne fixant pas à l'Octréoscan®, nous ne retrouvions pas la lésion, malgré une échographie per-opératoire. Après la laparotomie exploratrice, les symptômes ont continué et une seconde chirurgie avec ablation de la tête du pancréas n'a pas retrouvé de lésion en

anatomopathologie. Un patient avait une lésion trop évoluée en per-opératoire et il n'y avait donc pas eu de résection. Cinq patients ont été opérés pour réduction tumorale en laissant les métastases hépatiques en place.

Pour les 73 autres patients, le taux de survie sans récurrence était de 95% à 1 an, de 85% à 2 ans, de 74% à 5 ans et de 70% à 10 ans. Le délai médian de récurrence était à 46 mois.

Les récurrences ont majoritairement eu lieu entre la première et la deuxième année post-opératoire (11 patients). Néanmoins, 8 autres patients ont récidivé avant la cinquième année et deux autres patients ont récidivés très tardivement, à 61 et 72 mois.

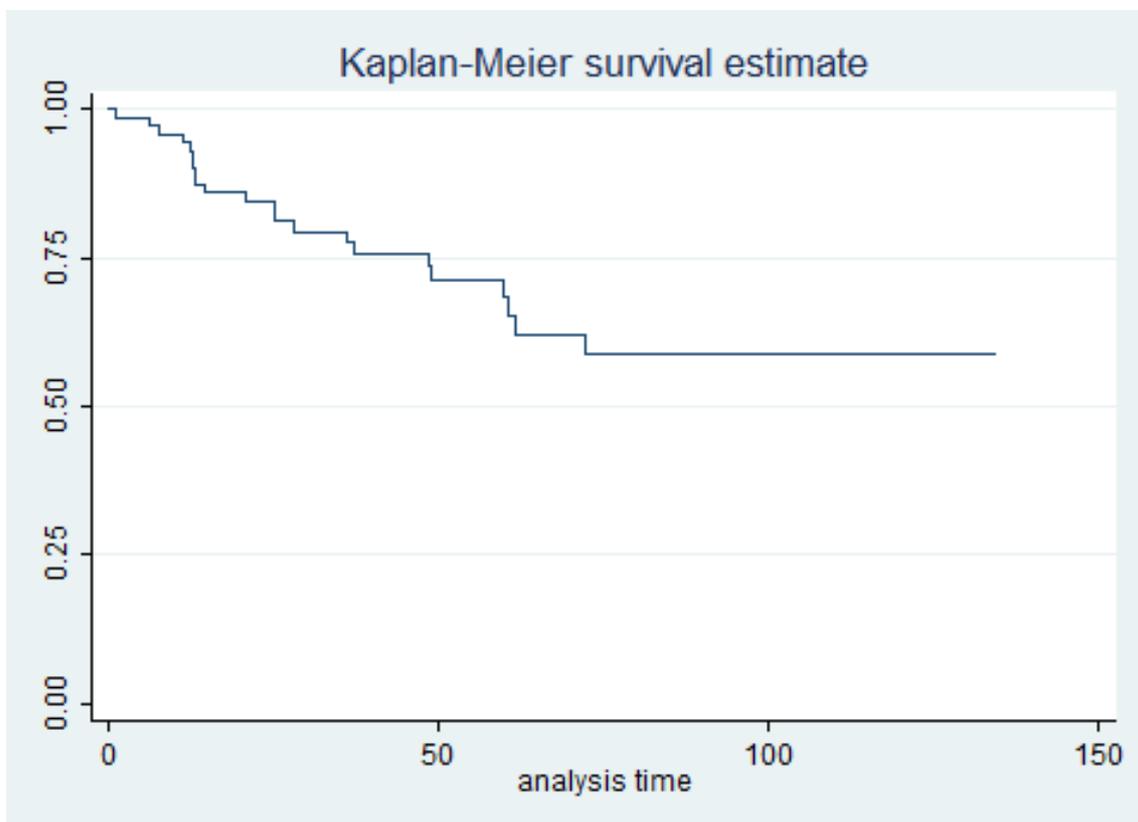


Figure 2 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie, Toulouse, 2007-2017

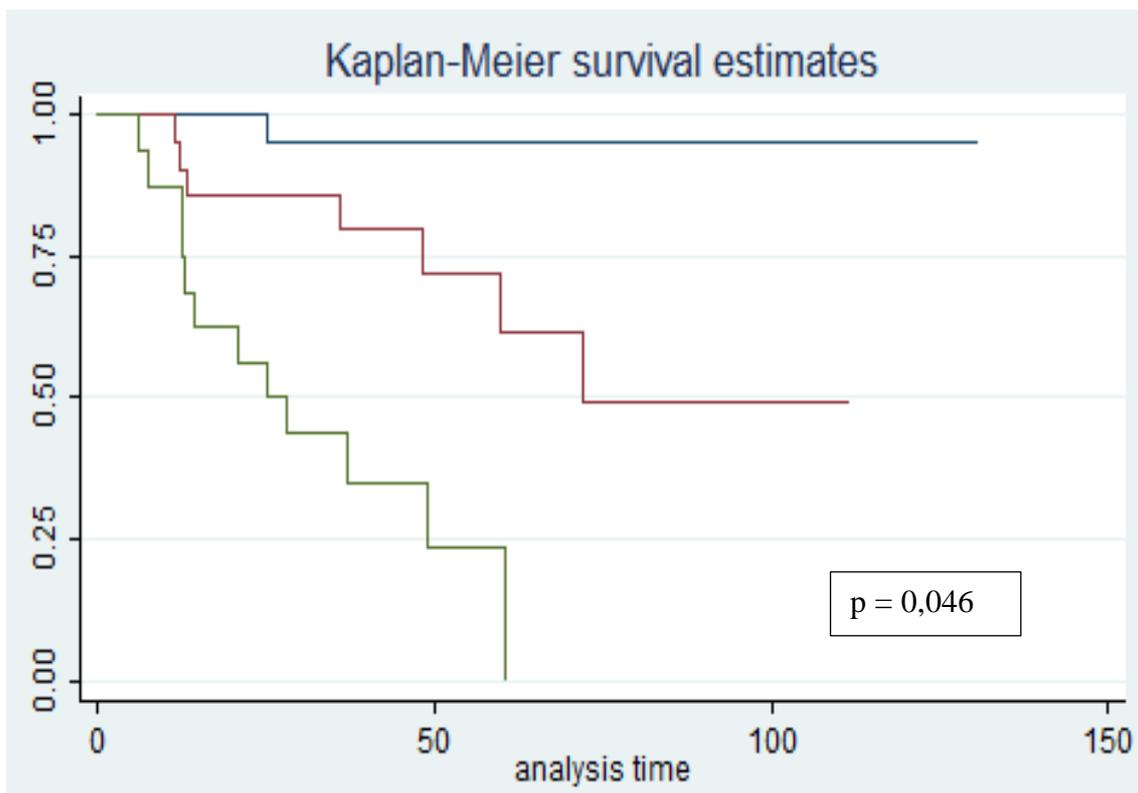
3.4 Analyse univariée des facteurs influençant la survie globale.

Dans notre série, les facteurs pronostiques sur la survie globale en analyse univariée étaient : le statut OMS pré-opératoire augmenté ($p = 0,03$), la présence de métastases synchrones ($p <$

0,001), le stade Clavien et Dindo élevé ($p < 0,001$), la présence d'une fistule pancréatique grade B ou C ($p < 0,001$), la présence d'engainements périnerveux ($p = 0,029$).

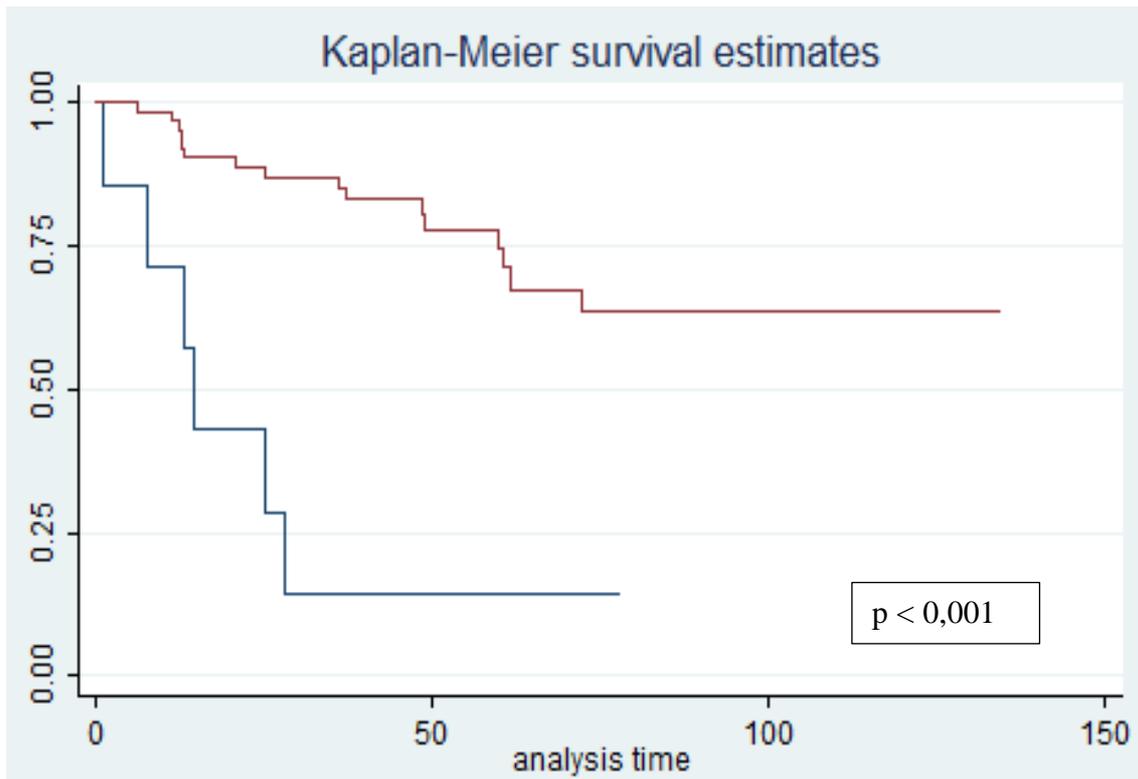
3.5 Analyse univariée des facteurs influençant la survie sans récurrence.

Dans notre série, les facteurs pronostiques sur la survie sans récurrence en analyse univariée étaient : le statut OMS pré-opératoire ($p=0,03$), la taille de la lésion supérieure à 2 cm ($p = 0,046$) (Figure 3), la présence de métastases synchrones ($p < 0,001$) (Figure 4), le type de chirurgie ($p < 0,01$) si pancréatectomie gauche, la faible différenciation tumorale ($p=0,02$), le stade T ($p < 0,01$) (Figure 5), le stade N ($p < 0,001$) (Figure 6), la présence d'embolies néoplasiques ($p < 0,001$), les engainements péri-nerveux ($p < 0,001$), le Ki67 ($p = 0,04$) (Figure 7), le grade tumoral ($p < 0,001$), l'index mitotique ($p = 0,02$) (Tableau 10).



- Taille de la lésion de 0 à 2 cm ---
- Taille de la lésion de 2 à 4 cm ---
- Taille de la lésion supérieure à 4 cm ---

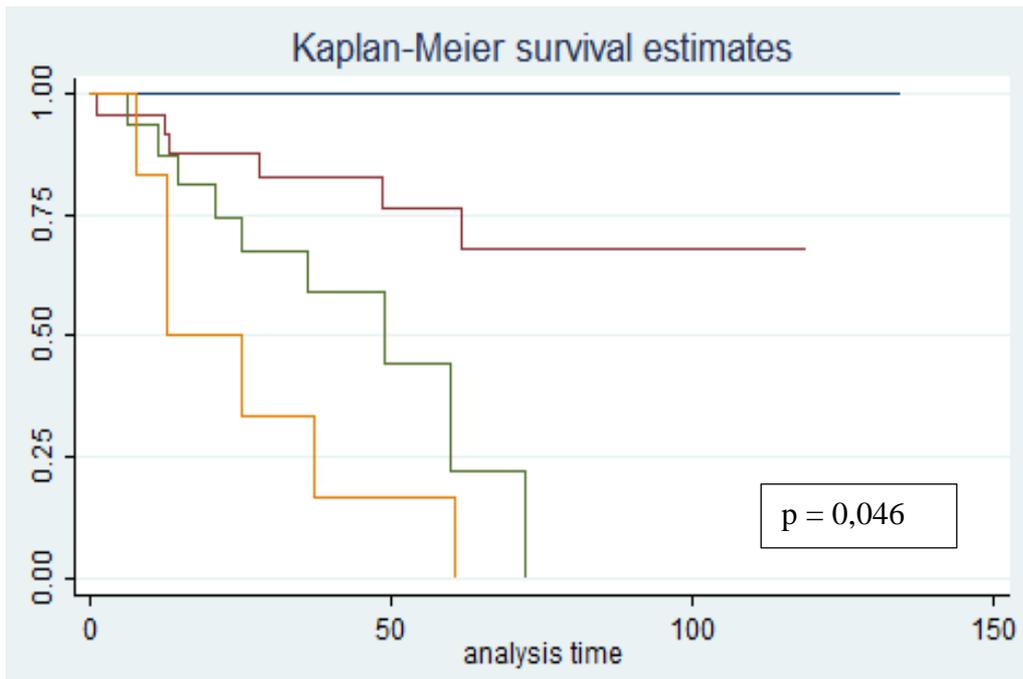
Figure 3 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon la taille de la lésion



Absence de métastases ---
 Présence de métastases synchrones ---

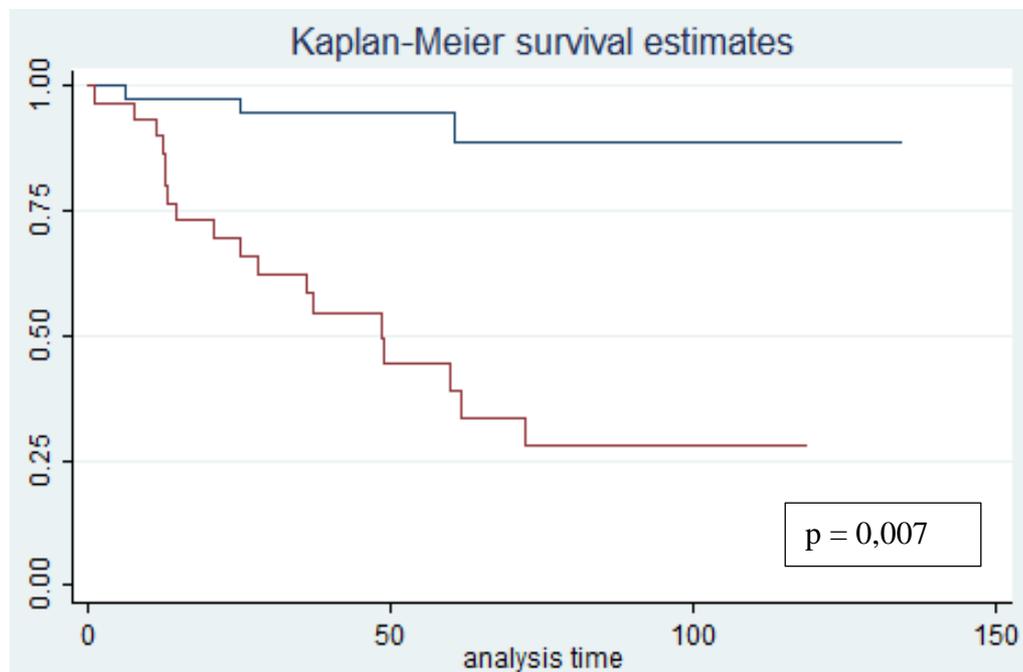
Figure 4 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon la présence de métastases synchrones

La médiane de survie sans récurrence pour les patients présentant des métastases synchrones était de 13,67 mois et était de 46,59 mois pour les patients ne présentant pas de métastases synchrones. Les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 63,6% et de 92,8% en cas de métastases au diagnostic et en leur absence. Le taux de survie globale à 10 ans était lui respectivement de 53,5% et de 92,76%.



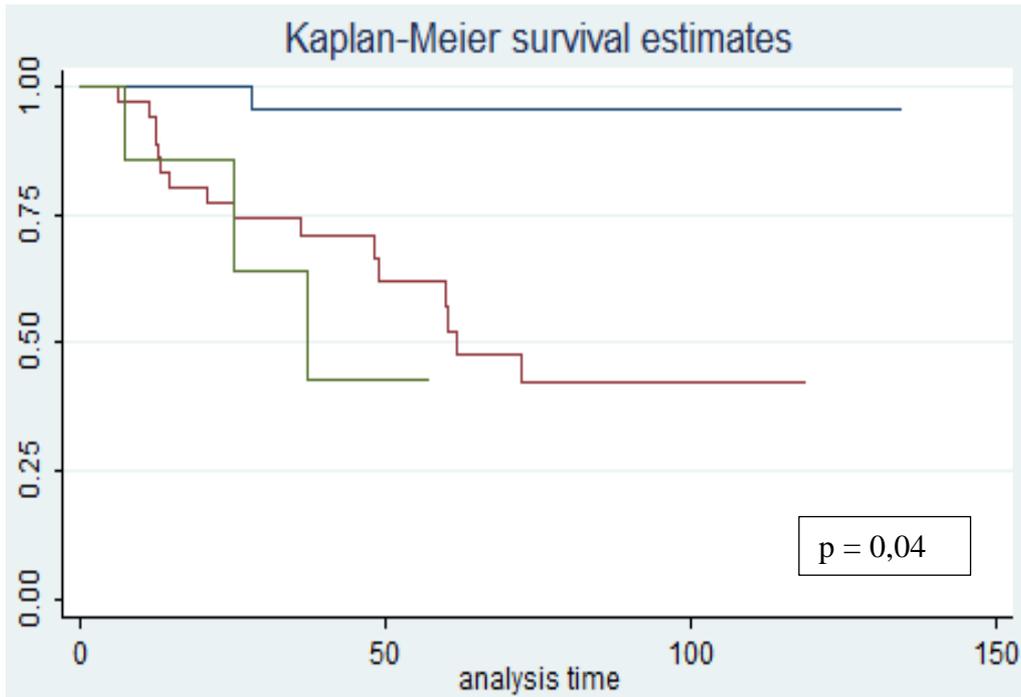
Stade T1 --- Stade T3 ---
 Stade T2 --- Stade T4 ---

Figure 5 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon le stade T ($p < 0,001$)



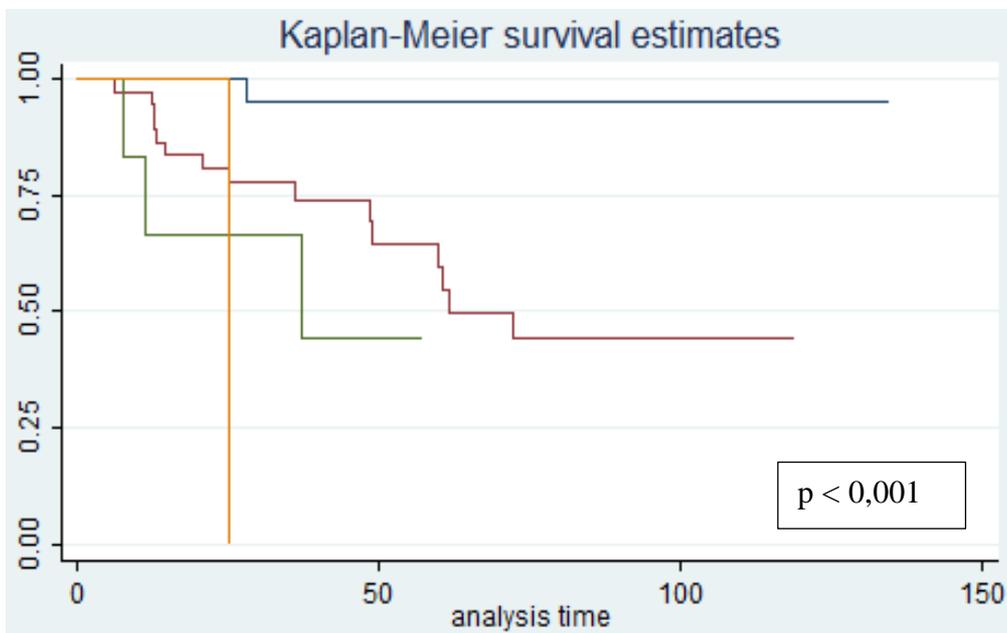
Stade N0 ---
 Stade N1 ---

Figure 6 : Courbe de survie sans récurrence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon le stade ganglionnaire



Ki67 inférieur à 3 % ---
 Ki67 entre 3 et 20% ---
 Ki67 supérieur à 20% ---

Figure 7 : Courbe de survie sans récidence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon le score Ki67



Grade I --- Grade III ---
 Grade II --- Carcinome Neuro Endocrine ---

Figure 8 : Courbe de survie sans récidence des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon le grade OMS 2017

| | | Survie sans récurrence valeur de p | Survie globale valeur de p |
|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Sexe | | 0,5 | 0,41 |
| Statut OMS | | 0,02 | 0,03 |
| NEM 1 | | 0,45 | 0,23 |
| Localisation tumorale | Tête Corps/Queue | 0,55 | 0,24 |
| Mode de découverte | Symptomatique Asymptomatique | 0,19 | 0,16 |
| Taille tumorale | < 2 cm > 2 cm | 0,046 | 0,09 |
| Statut ganglionnaire | | 0,007 | 0,66 |
| Métastases synchrones | | 0,001 | 0,001 |
| Ki67 | < 3 3 à 20 > 20 | 0,04 0,8 | 0,86 |
| OMS 2017 | | 0,001 | 0,28 |
| Engainement péri-nerveux | | 0,001 | 0,029 |
| Emboles vasculaires | | 0,001 | 0,06 |
| Qualité de résection (R0/R1) | | 0,29 | 0,5 |
| Complications post-opératoires | | 0,84 | 0,75 |
| Fistule pancréatique | Non Grade B ou C | 0,4 | 0,01 |

Tableau 10: Analyse univariée des facteurs influençant la survie globale et la survie sans récurrences selon l'analyse de Log-Rank

3.6 Analyse multivariée

Dans notre série, nous mettons en évidence comme facteur indépendant de survie sans récurrence, les mêmes critères que par l'analyse univariée, c'est-à-dire : la taille de la lésion supérieure à 2 cm ($p = 0,046$), la présence de métastases synchrones, quel qu'elle soit ($p < 0,001$), le statut anatomopathologique peu différenciée ($p = 0,016$), le statut ganglionnaire positif ($p = 0,007$), le score Ki67 supérieur à 3 ($p = 0,04$). Les résultats du grade tumoral sont similaires à celui du score du Ki67.

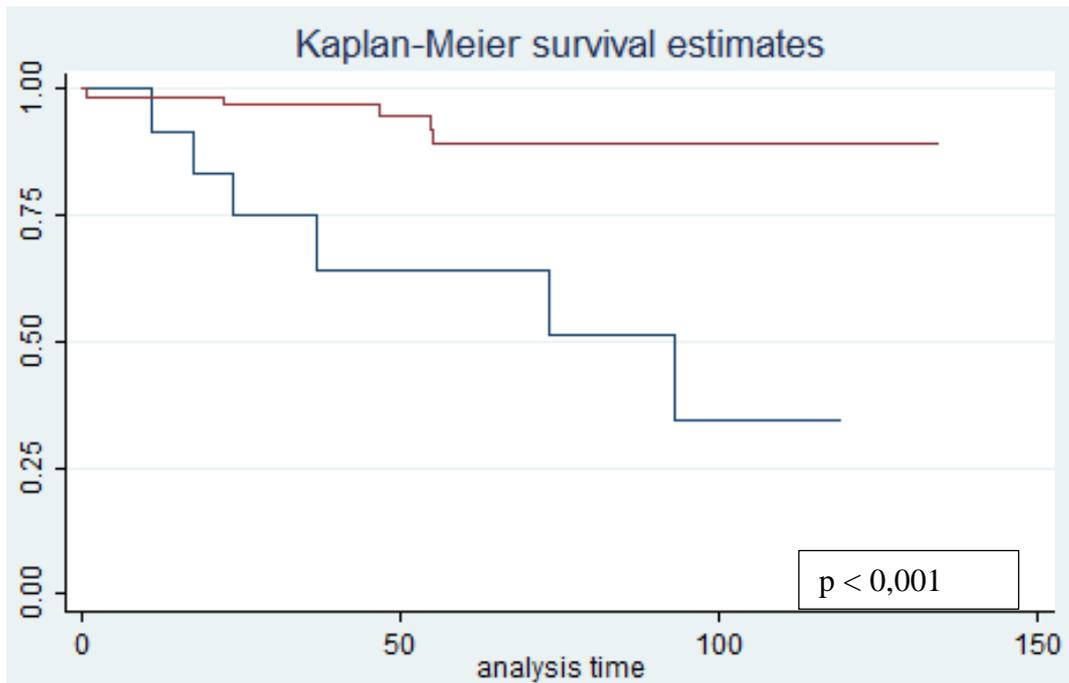
| | HR | valeur de p |
|--|--------------|--------------|
| Taille de la lésion supérieure à 2 cm | 10,3 | 0,046 |
| Métastases synchrones | 0,069 | 0,001 |
| Différenciation cellulaire | 41,48 | 0,016 |
| Statut ganglionnaire | 5,97 | 0,007 |
| Score Ki67 supérieur à 3 | 8,898 | 0,044 |

Tableau 11: Analyse multivariée des facteurs influençant la survie sans récurrence selon le modèle de Cox

Nous retrouvons uniquement comme facteur indépendant de survie globale la présence de métastases synchrones ($p < 0,028$)

| | HR | valeur de p |
|------------------------------|-------------|--------------|
| Métastases synchrones | 0,22 | 0,028 |
| Engainement péri-nerveux | 2,37 | 0,21 |

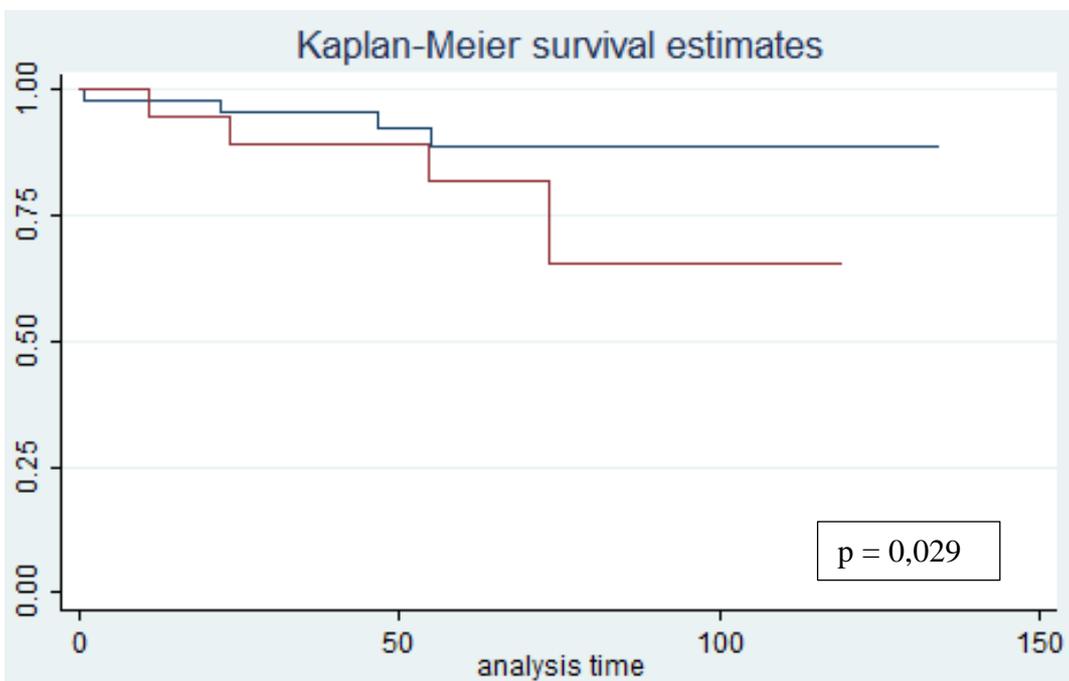
Tableau 12: Analyse multivariée des facteurs influençant la survie globale selon le modèle de Cox



Présence de métastases synchrones ---

Absence de métastases synchrones ---

Figure 9 : Courbe de survie globale des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon la présence de métastases



Présence d'engainement ---

Absence d'engainement ---

Figure 10 : Courbe de survie globale des tumeurs neuro-endocrines après chirurgie selon la présence d'engainements périnerveux

4 Discussion

Les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques sont des tumeurs rares et hétérogènes, ce qui rend leur étude difficile. Notre série comprend un échantillonnage très varié de tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles et non-fonctionnelles, tant au niveau de leur grade de malignité qu'à celui de leur taille, de leur caractère fonctionnel ou non, de leur sporadicité ou de leur intégration dans un syndrome génétique.

A la différence des autres carcinomes pancréatiques, nous retrouvons un taux de survie globale à 5 ans très élevé, de l'ordre de 89% tous stades confondus. Ce taux de survie confirme donc un bien meilleur pronostic des tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles ou non fonctionnelles par rapport aux cancers pancréatiques exocrines. Les recommandations actuelles privilégient, selon le grade et l'opérabilité, une prise en charge chirurgicale à chaque fois que possible (43). Les patients ayant eu une réduction tumorale avec métastase hépatique en place, avec une surveillance simple par la suite ont une survie globale à 5 ans de 75%. De manière cohérente avec la littérature, nous mettons en évidence un taux de récurrence à 5 ans de 26% (12) (60), majoritairement par l'apparition de métastases hépatiques métachrones (84%). L'étude est cependant courte par rapport à l'histoire naturelle de la maladie qui s'étend sur de nombreuses années, avec des récurrences fréquentes au-delà de 5 ans de suivi (61).

Notre série présente les biais et limites classiques d'une étude rétrospective. Son caractère uni-centrique limite l'effectif de patients inclus.

4.1 Morbi-Mortalité post-opératoire

Sur notre série de 80 résections pancréatiques chirurgicales, la mortalité post-opératoire était d'un seul patient. Concernant les complications postopératoires spécifiques, nous montrons que 31 patients (38,7%) ont présenté une fistule pancréatique mais parmi eux seulement 9 patients (11,25%) présentent une fistule pancréatique B ou C. Les fistules étaient majoritairement présentes après énucléation ou pancréatectomie gauche. Ces résultats sont similaires aux résultats de la littérature (62) (63), variant selon les articles en fonction de la définition appliquée à la fistule pancréatique selon les centres(64). Classiquement, le taux de fistules après résection pancréatique pour une TNE, par rapport aux autres indications s'explique probablement par la texture du pancréas correspondant à celle d'un pancréas sain, d'un canal de Wirsung rarement dilaté et à un plus grand nombre de chirurgie de type énucléation, présentant un risque de fistules plus élevé (65). Notre série retrouve un taux

global de gastroparésie de 7,5% et d'hémorragie digestive ou intra-péritonéale de 6,25%, des résultats en accord avec la littérature (62). Un biais potentiel de classement existe dans notre série où l'analyse rétrospective sous-estime probablement le taux de gastroparésie de bas grade, sans retentissement majeur dans la prise en charge du patient, qui peuvent parfois ne pas apparaître dans le compte-rendu d'hospitalisation. Ces résultats montrent que la chirurgie pancréatique pour tumeurs neuro-endocrines n'est pas associée à une surmorbidity significative mais soulèvent le problème des risques post-opératoires plus élevés lors de la prise en charge de lésions bénignes ou de petite taille, accessible à une chirurgie d'épargne pancréatique (44).

4.2 Facteurs pronostiques de survie

4.2.1 État général

Dans notre série, contrairement à la série de Bilimoria sur 3851 patients (60), l'âge de la prise en charge n'est pas un facteur significatif de mortalité, par contre, le mauvais état général à la prise en charge (statut OMS) est lui un facteur péjoratif significatif de récurrence et de mortalité, confirmant la nécessité d'une bonne évaluation de l'opérabilité du patient.

4.2.2 NEM 1

Dans notre série, nous ne mettons pas en évidence de différence significative dans le taux de récurrence après chirurgie contrairement à la littérature (34). Ceci peut s'expliquer par la durée de suivi trop courte de notre étude, les récurrences chez les patients atteints de NEM 1 pouvant survenir après 5 ans (34) et d'un effectif trop faible.

4.2.3 Métastases

La présence de métastases synchrones est le seul facteur de risque significatif en analyse multivarié qui est mis en évidence concernant la survie globale du patient. Ce risque existe aussi pour la survie sans récurrence. Ce facteur de mauvais pronostic indépendant est souvent mis en évidence (66). La présence de lésions secondaires est un facteur majeur à prendre en compte lors de la discussion du projet thérapeutique du patient. A la différence des autres carcinomes pancréatiques, la présence de métastases hépatiques de tumeur neuro-endocrine ne présente pas la même valeur pronostique et leur prise en charge représente une part

importante du projet thérapeutique, grâce aux possibilités d'exérèse chirurgicale, d'ablation locale ou de traitement médicaux, permettant un contrôle de ces lésions.

4.2.4 Qualité de résection

Dans notre cohorte, 72 patients (90%) ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète. En analyse uni ou multivariée, nous ne mettons pas en évidence la qualité de résection comme facteur indépendant influençant la survie globale ou sans récurrence. D'autres études conséquentes corroborent cette tendance (60). Ces résultats renforcent l'intérêt de l'énucléation pancréatique qui entraîne, par définition, une absence de marge chirurgicale. Ces résultats renforcent également l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive malgré la présence de lésions secondaires lorsque cela est possible.

4.2.5 Taille

L'incidence des tumeurs neuro-endocrines est en constante augmentation ces dernières années et notamment celle des lésions de petites tailles, de découverte fortuite sur des examens prescrits pour d'autres pathologies ou symptômes. L'étude de Cheema et al. Rapporte un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 86% pour les découvertes fortuites face à un taux de 59% pour les lésions symptomatiques ($p=0,007$) avec un risque de récurrence quatre fois supérieur en cas de lésions symptomatiques (67). Dans notre série, nous ne retrouvons pas de différence significative entre la lésion symptomatique et l'incidentalome pancréatique. Ces résultats peuvent être dus au fait que notre série inclut les tumeurs neuro-endocrines fonctionnelles, symptomatiques précocement et non fonctionnelles dont les symptômes se font plus tardifs dans l'évolution de la maladie.

L'impact de la taille tumorale est également un facteur très souvent discuté. Les études de Bettini et al, sur une population de tumeur non fonctionnelle opérée, retrouvait une taille supérieure à 2 centimètres comme un facteur péjoratif dans le pronostic en analyse univariée et était corrélée au potentiel malin des lésions (46). Dans notre série, nous constatons qu'une taille de la lésion de plus de 2 cm est corrélée en analyse univariée et multivariée au risque de récurrence tumorale.

Depuis quelques années, se pose la question de la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines non fonctionnelles de petites tailles (inférieurs à 2 cm), asymptomatiques et de

découverte fortuite. Plusieurs études ne montraient pas de différence significative dans la survie entre les groupes de patients opérés ou surveillés (47) (68). Notre série comporte uniquement 2 patients présentant cette catégorie de tumeur non fonctionnelle, un seul a été opéré avec curage ganglionnaire car NET G2, ceux-ci n'étaient pas envahis. Ces patients n'ont pas récidivé. Nos résultats sont donc en accord, malgré un très faible effectif, avec ces données. Néanmoins, pour ce type de lésion, une écho-endoscopie avec la réalisation de biopsies pour déterminer le grade tumoral en pré-opératoire nous paraît indispensable, certaines études mettant en évidence 29% d'envahissement ganglionnaire chez ces patients et 10% de lésions à distance (69). Les autres patients opérés d'une tumeur neuro-endocrine de taille inférieure à 2 centimètres étaient symptomatiques. Aucuns d'entre eux n'a récidivé.

4.2.6 Grade tumoral

En 2010, l'OMS proposait une réactualisation de sa classification histo-pronostique en se basant sur les grades de l'ENETS. Le grade NEC G3 de cette classification correspondait aux tumeurs, par définition, peu différenciées avec un Ki67 et un index mitotique > 20%. Or, des lésions présentant ces caractéristiques histologiques mais étant bien différenciées ne pouvaient être clairement classées selon les stades de l'OMS de 2010. Le grade 3, tel que défini selon l'OMS de 2010, représente en réalité un groupe hétérogène de lésions de profils histologiques différents. La nouvelle classification de l'OMS 2017 clarifie ce groupe en le scindant en NET G3 et NEC 3.

Comme dans de très nombreuses études (69) (51) (59), notre série montre que le Ki67, l'index mitotique et le grade tumoral sont des facteurs pronostiques de survie sans récurrence que ce soit en analyse univariée ou multivariée.

En revanche, malgré la différence significative de survie sans récurrence avec un grade histologique faible, notre étude retrouve tout de même deux patients avec des tumeurs de grade 1 récidivant à distance.

4.2.7 Envahissement ganglionnaire

Bien que controversées, certaines études ont mis en évidence l'impact de l'envahissement ganglionnaire sur la survie sans récurrence (10). Mais le nombre de ganglions à analyser pour permettre une stadification correcte de la tumeur reste non résolue dans la littérature (45) (42); Dans notre série, 19 patients opérés ne présentaient pas d'analyse ganglionnaire sur la pièce opératoire et avaient donc un statut ganglionnaire inconnu. Sur ces 19 patients, 14 étaient de

grade 1 et 5 de grade 2. Aucun de ces patients n'a récidivé durant la durée de suivi, aucun n'est décédé durant la durée de l'étude. Sur les 61 patients ayant bénéficiés d'un curage, 9,7 ganglions sont en moyenne retrouvés (1 à 47 ganglions).

Vingt-huit patients (35%) présentaient un envahissement ganglionnaire par l'analyse anatomopathologique de la pièce, 19 (67%) avaient plusieurs ganglions envahis.

Le statut ganglionnaire positif était mis en évidence comme facteur de risque de récurrence en univarié et en multivarié mais pas comme facteur influençant la mortalité.

Au vu de ces résultats, les patients opérés d'une tumeur neuro-endocrine à un stade d'envahissement ganglionnaire constituent un groupe de patients à risque. Il se pose donc la question de la prise en charge et du suivi de ces lésions classées pN1, qui actuellement ne bénéficient pas de traitement adjuvant.

5 Conclusion

Notre étude montre que la prise en charge des tumeurs neuro-endocrines du pancréas expose à une morbidité non négligeable, inhérente aux risques généraux de la chirurgie pancréatique, mais à une mortalité post-opératoire précoce faible. Après analyse univariée, le statut OMS du patient, les fistules post-opératoires de grade élevée, les engainements péri-nerveux et le stade métastatique synchrone sont des facteurs pronostiques de survie globale. Seule la présence de métastases synchrones est retrouvée comme facteur prédictif en analyse multivariée. Pour ce qui est de la survie sans récurrence, la taille de la tumeur supérieure à 2 cm, la présence de ganglions envahis, la présence de métastases synchrones, la faible différenciation tumorale, le Ki67 et le grade tumoral ainsi que l'engainement péri-nerveux et les embolies vasculaires sont des facteurs de risque objectivés en univarié. L'analyse multivariée montre les mêmes facteurs de récurrence à l'exception des engainements et embolies tumorales. Au vu de ces récurrences tardives et de cette évolution pathologique lente, cette étude devrait être poursuivie pour atteindre une durée de suivi d'au moins 10 ans.

Professeur Bertrand SUC
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie Digestive
CHU de Toulouse - Hôpital de Rangueil
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
N° ADEL 311074941
Tél: 05 61 32 27 41 ou 05 61 32 29 33

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

1. McKenna LR, Edil BH. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surg.* nov 2014;3(4):258-75.
2. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* mars 2011;40(1):1-18.
3. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut.* avr 2004;53(4):549-53.
4. Scoazec J-Y, Couvelard A, Monges G, Guyétant S, Bisot-Locard S, Parot X, et al. Professional Practices and Diagnostic Issues in Neuroendocrine Tumour Pathology: Results of a Prospective One-Year Survey among French Pathologists (the PRONET Study). *Neuroendocrinology.* 2017;105(1):67-76.
5. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
6. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol WJG.* févr 2013;19(6):829-37.
7. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* janv 2008;247(1):165-72.
8. Ito T, Igarashi H, Nakamura K, Sasano H, Okusaka T, Takano K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol.* janv 2015;50(1):58-64.
9. Doi R. Determinants of surgical resection for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* août 2015;22(8):610-7.
10. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, Fujino M, Yasui T, Aishima S, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol.* juin 2012;47(6):678-85.
11. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71.
12. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2008;19(10):1727-33.
13. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol.* sept 2013;20(9):2815-21.
14. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* juin 2008;15(2):409-27.
15. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 15 nov 2008;113(10):2655-64.
16. Singh S, Dey C, Kennecke H, Kocha W, Maroun J, Metrakos P, et al. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group. *Ann Surg Oncol.* août 2015;22(8):2685-99.
17. RV L, RY O, G K, J R. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. [cité 28 déc 2017].
18. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al.

- ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):194-202.
19. Verbeek WHM, Korse CM, Tesselaar MET. GEP-NETs UPDATE: Secreting gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours and biomarkers. *Eur J Endocrinol*. janv 2016;174(1):R1-7.
 20. Belousova E, Karmazanovsky G, Kriger A, Kalinin D, Mannelli L, Glotov A, et al. Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades. *Clin Radiol*. févr 2017;72(2):150-8.
 21. Sundin A, Vullierme M-P, Kaltsas G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83.
 22. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. déc 2012;26(6):803-18.
 23. Dromain C, Déandréis D, Scoazec J-Y, Goere D, Ducreux M, Baudin E, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. déc 2016;97(12):1241-57.
 24. Lopez Hänninen E, Amthauer H, Hosten N, Ricke J, Böhmig M, Langrehr J, et al. Prospective Evaluation of Pancreatic Tumors: Accuracy of MR Imaging with MR Cholangiopancreatography and MR Angiography. *Radiology*. juill 2002;224(1):34-41.
 25. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 2005;23(1):70-8.
 26. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard A-S, Bouriel C, et al. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juin 2009;50(6):858-64.
 27. McLean AM, Fairclough PD. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. juin 2005;19(2):177-93.
 28. Fujimori N, Osoegawa T, Lee L, Tachibana Y, Aso A, Kubo H, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):245-52.
 29. He SR, Cui D, Gong H, Zhu YP, Chen L, Hu ST, et al. Accurate grading of pancreatic neuroendocrine tumors with Ki-67 index in fine-needle aspiration specimens: a comparative cytologic and histologic study. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. juin 2017;46(6):393-9.
 30. Chatzipantelis P, Konstantinou P, Kaklamanos M, Apostolou G, Salla C. The role of cytomorphology and proliferative activity in predicting biologic behavior of pancreatic neuroendocrine tumors: a study by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Cancer*. juin 2009;117(3):211-6.
 31. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, Brosens LAA. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol*. juin 2016;11(1):47.
 32. Hadano A, Hirabayashi K, Yamada M, Kawanishi A, Takanashi Y, Kawaguchi Y, et al. Molecular alterations in sporadic pancreatic neuroendocrine microadenomas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. juin 2016;16(3):411-5.
 33. Xie J, Zhu Y, Chen H, Shi M, Gu J, Zhang J, et al. The Immunohistochemical Evaluation of Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas and Pancreatic Neuroendocrine Tumors Reveals ERO1L β as a New Biomarker. *Medicine*. janv 2016;95(2):e2509.
 34. Shen H-CJ, He M, Powell A, Adem A, Lorang D, Heller C, et al. Recapitulation of pancreatic neuroendocrine tumors in human multiple endocrine neoplasia type I syndrome via

- Pdx1-directed inactivation of Men1. *Cancer Res.* mars 2009;69(5):1858-66.
35. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): Background, Pathophysiology, Epidemiology. [cité 28 déc 2017];
 36. Masson E. Tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques : diagnostic, caractérisation clinique, pronostic et traitement. *EM-Consulte.* [cité 27 mars 2018].
 37. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-94.
 38. Koniusz J, Dąbkowski K, Buczek K, Gomółka A, Starzyńska T. Gastroenterological manifestations of von Hippel-Lindau disease. *Pol Merkur Lek Organ Pol Tow Lek.* août 2017;43(254):53-5.
 39. Park TY, Lee SK, Park J-S, Oh D, Song TJ, Park DH, et al. Clinical features of pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease: a retrospective study of 55 cases in a single center. *Scand J Gastroenterol.* mars 2015;50(3):360-7.
 40. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas JM, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. *The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. Gastroenterology.* oct 2000;119(4):1087-95.
 41. Kimura W, Tezuka K, Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Today.* oct 2011;41(10):1332-43.
 42. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg.* févr 2014;259(2):197-203.
 43. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer.* févr 2009;115(4):741-51.
 44. Cauley CE, Pitt HA, Ziegler KM, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, et al. Pancreatic enucleation: improved outcomes compared to resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* juill 2012;16(7):1347-53.
 45. Yoo YJ, Yang SJ, Hwang HK, Kang CM, Kim H, Lee WJ. Overestimated Oncologic Significance of Lymph Node Metastasis in G1 Nonfunctioning Neuroendocrine Tumor in the Left Side of the Pancreas. *Medicine.* sept 2015;94(36):e1404.
 46. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery.* juill 2011;150(1):75-82.
 47. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery.* déc 2012;152(6):965-74.
 48. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Basing treatment strategy for non-functional pancreatic neuroendocrine tumors on tumor size. *Ann Surg Oncol.* sept 2014;21(9):2882-8.
 49. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Arch Surg Chic.* mai 2011;146(5):534-8.
 50. Falconi M, Zerbi A, Crippa S, Balzano G, Boninsegna L, Capitanio V, et al. Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol.* juin 2010;17(6):1621-7.
 51. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? [cité 15 mars 2018].
 52. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal

- metastases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2014;50(2):332-40.
53. DiNorcia J, Lee MK, Reavey PL, Genkinger JM, Lee JA, Schrope BA, et al. One hundred thirty resections for pancreatic neuroendocrine tumor: evaluating the impact of minimally invasive and parenchyma-sparing techniques. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* oct 2010;14(10):1536-46.
 54. Crippa S. Surgical Management of Insulinomas: Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections. *Arch Surg.* mars 2012;147(3):261.
 55. Crippa S, Bassi C, Warshaw AL, Falconi M, Partelli S, Thayer SP, et al. Middle pancreatectomy: indications, short- and long-term operative outcomes. *Ann Surg.* juill 2007;246(1):69-76.
 56. Kang CM, Lee JH, Lee WJ. Minimally invasive central pancreatectomy: current status and future directions. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* déc 2014;21(12):831-40.
 57. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol.* juill 2009;6(7):419-28.
 58. Aoki T, Kubota K. Consensus on determinants of tumor resection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreatology.* août 2016;16(4, Supplement):S6.
 59. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg.* mars 2008;247(3):490-500.
 60. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, Casadei R, Santini D, Nori F, et al. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2005;16(11):1806-10.
 61. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Fujino M, Nakashima H, Aishima S, Ueda J, et al. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* juin 2014;21(6):418-25.
 62. Atema JJ, Jilesen APJ, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Pancreatic fistulae after pancreatic resections for neuroendocrine tumours compared with resections for other lesions. *HPB.* janv 2015;17(1):38-45.
 63. Wellner UF, Kayser G, Lapshyn H, Sick O, Makowiec F, Höppner J, et al. A simple scoring system based on clinical factors related to pancreatic texture predicts postoperative pancreatic fistula preoperatively. *HPB.* déc 2010;12(10):696-702.
 64. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* juill 2005;138(1):8-13.
 65. Pratt WB, Callery MP, Vollmer CM. Risk Prediction for Development of Pancreatic Fistula Using the ISGPF Classification Scheme. *World J Surg.* 1 mars 2008;32(3):419-28.
 66. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Driscoll D, Smith JL, Nava HR, et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol.* nov 2002;9(9):855-62.
 67. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol.* sept 2012;19(9):2932-6.
 68. Rosenberg AM, Friedmann P, Del Rivero J, Libutti SK, Laird AM. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* janv 2016;159(1):302-9.
 69. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol.* oct 2014;21(11):3515-21.

Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques : facteurs de risques de récurrence à 5 ans après résection chirurgicale dans une série de 80 patients.

RESUME EN FRANÇAIS :

Les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques (TNEP) sont rares, mais leur incidence augmente. Il existe des récurrences, même à distance de la chirurgie initiale. Le but de cette étude était de rechercher des facteurs pronostiques de survie sans récurrence dans notre série. C'était une étude monocentrique, rétrospective incluant 80 patients opérés d'une TNEP sur 10 ans.

La médiane de suivi était de 55,20 mois avec une survie sans récurrence à 5 ans de 74% et un délai médian de récurrence de 46 mois. Les facteurs de risques de récurrence en analyse multivariée étaient la taille de la lésion supérieure à 2 centimètres ($p = 0,046$), la présence de métastases synchrones ($p < 0,001$), la faible différenciation cellulaire ($p = 0,016$), le statut ganglionnaire positif ($p = 0,007$) et la score Ki67 supérieur à 3 ($p = 0,044$).

Les facteurs pronostiques de récurrences sont le stade TNM et le grade tumoral selon L'Organisation Mondiale de la Santé 2017.

La médiane de récurrence est tardive, cette étude devrait être poursuivie pour atteindre une durée de suivi d'au moins 10 ans.

TITRE EN ANGLAIS: Neuro-endocrines tumors of pancreas: factors for recurrence after surgical resection.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Médecine spécialisée

MOTS-CLÉS : Tumeurs neuro-endocrines pancréatiques, survie globale, survie sans-récurrence, résection chirurgicale

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de Thèse : Professeur Nicolas CARRERE