



Université
de Limoges



PRISE EN CHARGE DES TUMEURS NEUROENDOCRINES PANCRÉATIQUES NON SÉCRÉTANTES (NF-pTNE)

CHRISTOU NIKI, Service de Chirurgie, Digestive Générale et Endocrinienne

CAPTUR

Contrôle de l'Activation Cellulaire, Progression Tumorale
et Résistance thérapeutique



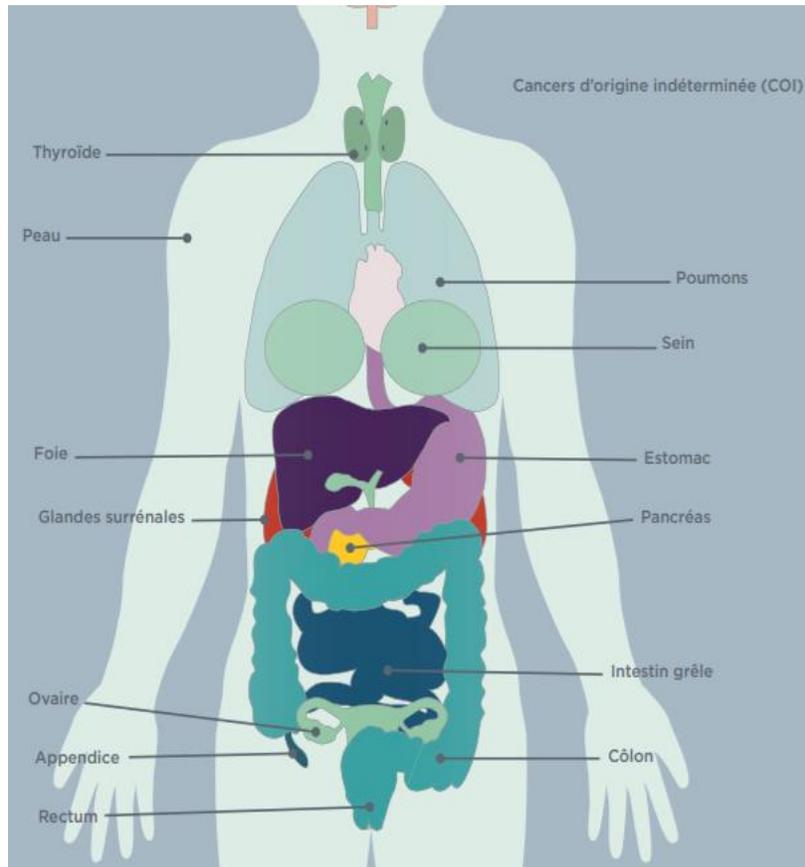
Université
de Limoges



Inserm

INTRODUCTON

■ Néoplasies Neuroendocrines Digestives – NNE digestives



■ Système neuro-endocrine

- Composé de cellules neuro-endocrines réparties dans tout l'organisme
- Participe à la production d'hormones en réponse à des signaux du système nerveux

■ NNE

- Tumeur issue des cellules du système neuro-endocrine
- Pouvant siéger dans différents organes

⇔ **NNE des organes du système digestif**

= NNE DIGESTIVES

INTRODUCTION

■ Hétérogénéité

- Stade au diagnostic,
- Prédilection héréditaire (NEM I),
- Statut fonctionnel et expression des récepteurs de la somatostatine (SST)

■ Pronostic variable

- Différenciation histologique
- Index de prolifération Ki67
- Stade tumoral

⇒ Majorité : survie prolongée (> 5-20 ans)

⇔ ⚠ surveillance

Classification OMS 2019 des néoplasies neuro-endocrines

	Ki67*	Indice mitotique**
Grade 1 (G1)	< 3%	< 2
Grade 2 (G2)	3% – 20%	2 – 20
Grade 3 (G3)	> 20%	> 20
	Grade	Différenciation
TNE G1	G1	Bien différencié
TNE G2	G2	Bien différencié
TNE G3	G3	Bien différencié
CNE***	G3	Peu différencié, à grandes ou petites cellules
MiNEN		Néoplasie mixe neuroendocrine - non neuroendocrine

Classification anatomopathologique et pronostique

prise en charge : guérison, augmentation de la durée de vie, contrôle local, contrôle symptomatique, amélioration de la qualité de vie...

RARETE ⇔ RCP RENATEN

INTRODUCTION

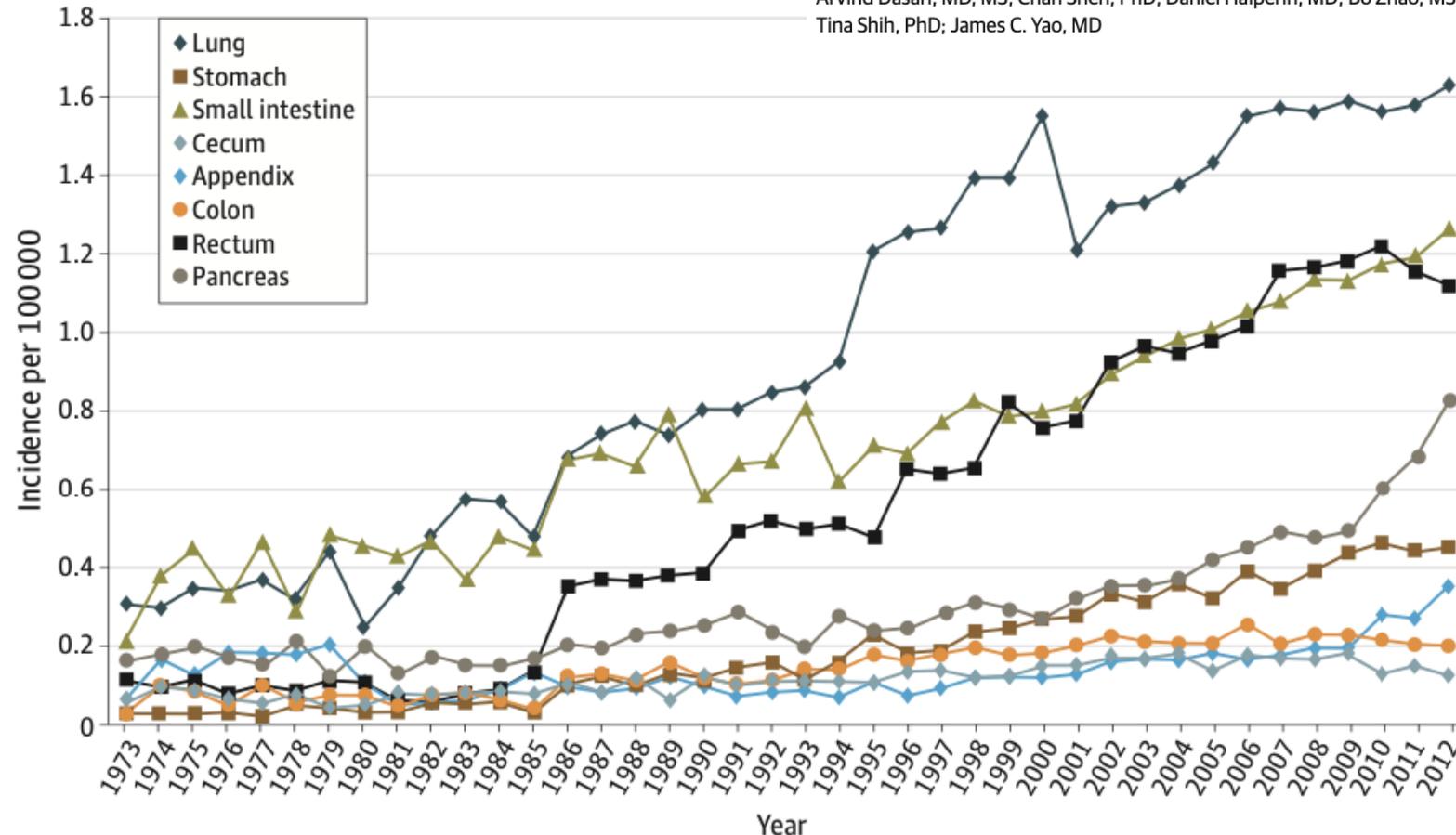
JAMA Oncology | Original Investigation

Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States

Arvind Dasari, MD, MS; Chan Shen, PhD; Daniel Halperin, MD; Bo Zhao, MS; Shouhao Zhou, PhD; Ying Xu, MD; Tina Shih, PhD; James C. Yao, MD

JAMA Oncol, 2017

B NETs by site

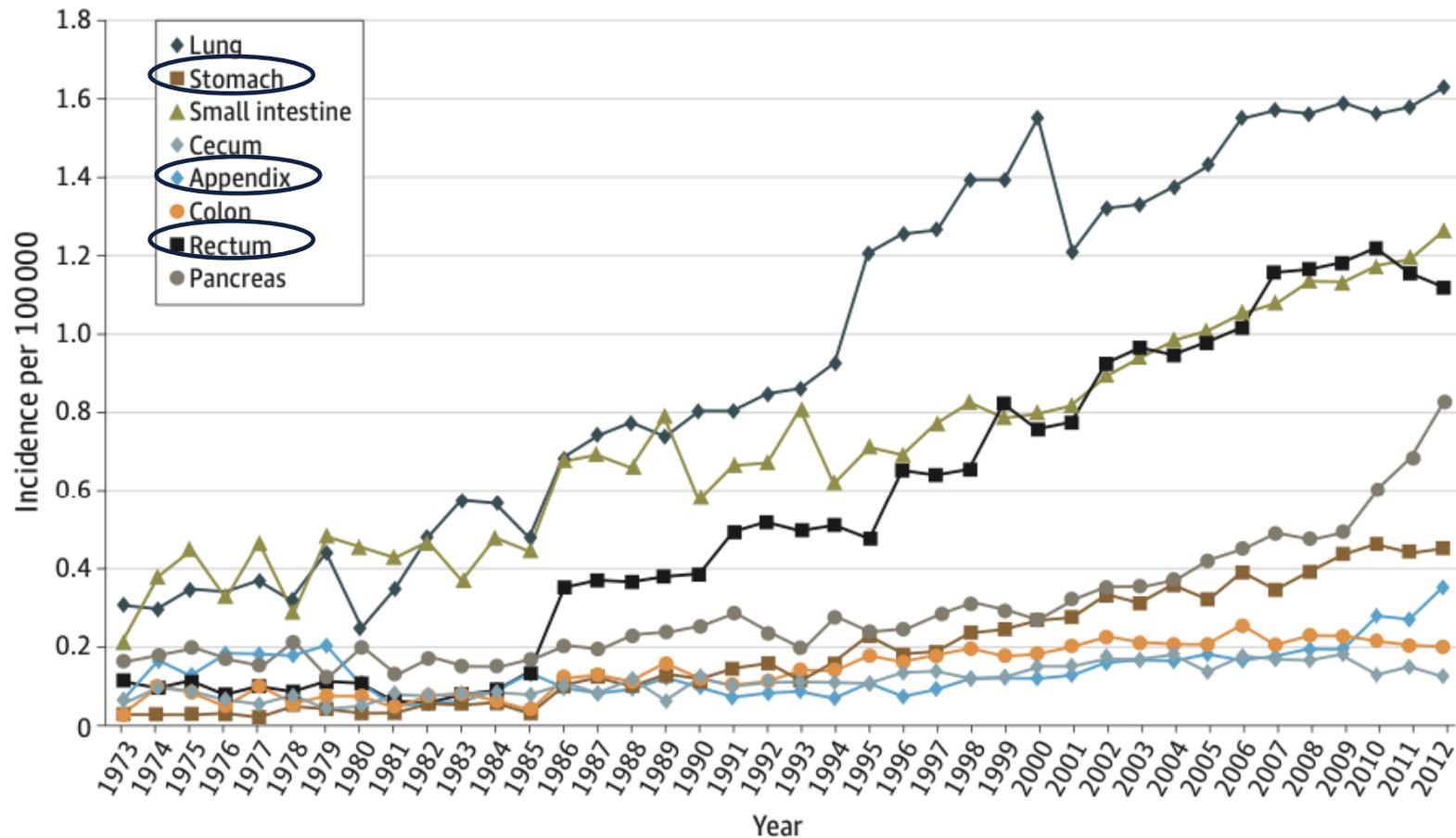


Rares, 1% des tumeurs digestives
 Incidence en France par an :
 •Hommes:1,1/100000
 •Femmes:0,9/100000
 Sex Ratio ~ 1 à 1,5

Walter T. et al, Hepato Gastro 2013

INTRODUCTION

B NETs by site



TNE Rectum et Estomac

- ⇔ Traitement avant tout endoscopique
- ⇔ Question de la chirurgie si RI endoscopique ⇔ indication chirurgicale selon grade

TNE Intestin Grêle

1,2/100 000/an

TNE Appendice

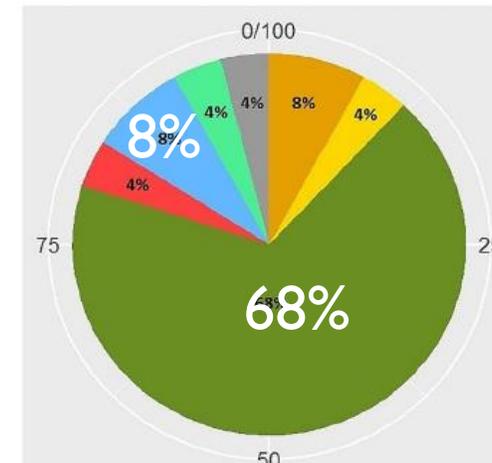
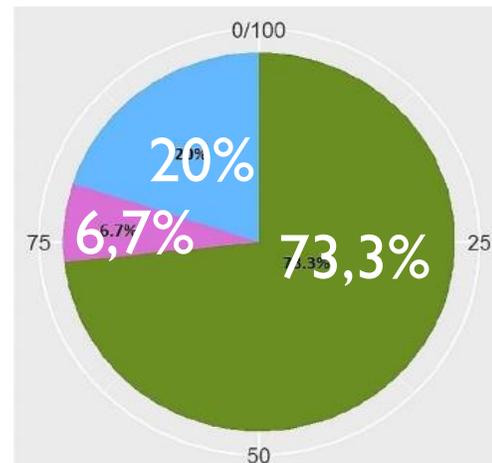
⇔ Découverte fortuite, pièce d'appendicéctomie
environ 0,8/100 000/an

- ⇔ Indication chirurgicale de colectomie droite complémentaire si envahissement mésoappendice ou non retiré

INTRODUCTION

■ Typologie TNE pancréatiques - pTNE

	GpTNE – NEMI (n=63)	SpTNE sporadique (n=145)	p
Taille (cm)	2,44 (± 1,92)	3,88 (± 2,8)	< 0,001
Multifocal	64%	3%	< 0,001
Non Fonctionnelle	76%	83%	0,25
Métastatique (Δ)	22%	55%	< 0,001



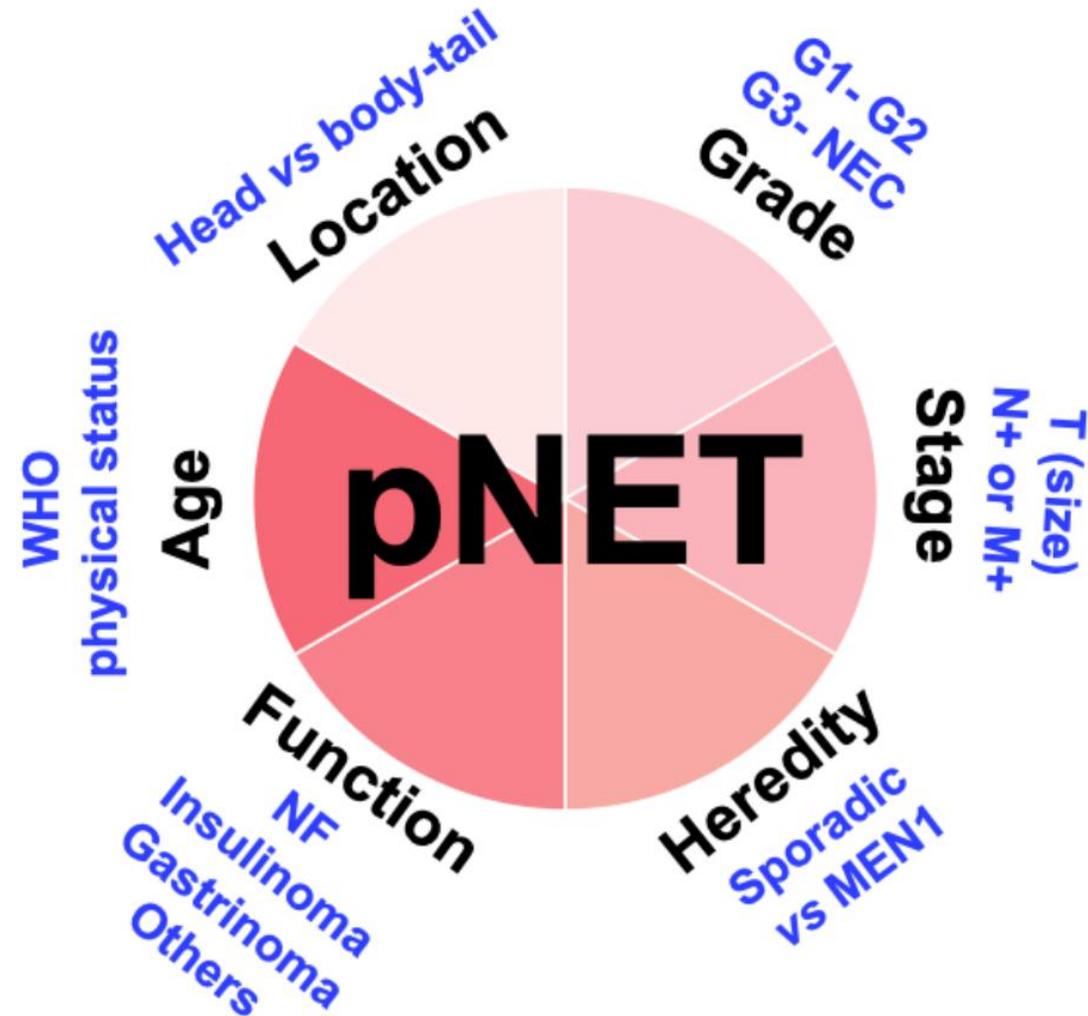
OBJECTIFS

- Connaître le bilan pré-thérapeutique à effectuer devant des TNE pancréatiques non fonctionnelles (NF-pTNE)
- Connaître les indications chirurgicales et les modalités de prise en charge péri-opératoires

PLAN

- Facteurs liés à la maladie et au malade à connaître avant toute prise en charge des NF-pTNE
- Bilan pré-thérapeutique
- Indications chirurgicales et modalités de prise en charge des NF-pTNE localisées
- Indications chirurgicales et modalités de prise en charge des NF-pTNE métastatiques
- Résultats à court et long terme de la chirurgie des p-TNE
- Récidives et surveillance
- Conclusion

FACTEURS A PRENDRE EN COMPTE POUR LA PRISE EN CHARGE DE CES TUMEURS



BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

17/03/2020

Evaluation clinique

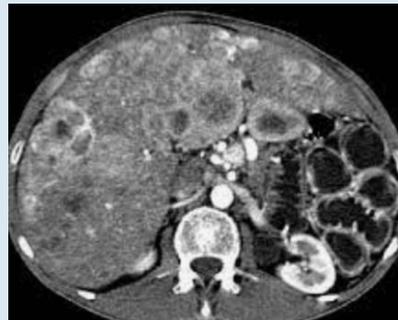
- **Avant traitement**
- Statut OMS
- « Fit »
- **TNE-P non fonctionnelle**
- Asymptomatique / perte poids
- Signes obstructifs (ictère)
- **TNE-P fonctionnelle**
- Hypoglycémie ⇔ insulinome
- Syndrome de Zollinger-Ellison

BIOLOGIE

- **Pour tous** Chromogranine A
- **Pour TNE-P fonctionnelle**
- ⇔ Selon symptômes
- ⇔ Epreuve de jeun 72h
- ⇔ Test sécrétine et mesure gastrinémie

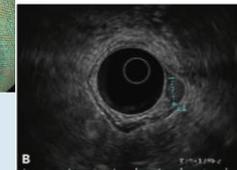
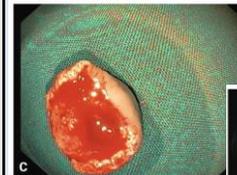
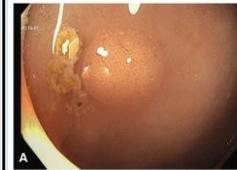
Imagerie morphologique

- TDM dédié avec phase artérielle
- IRM dédiée avec séquences de diffusion



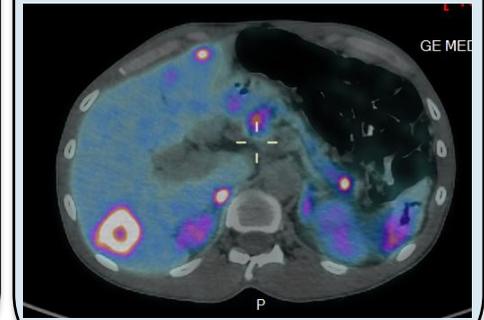
Echo-endo

- +/- prélèvements



Imagerie fonctionnelle

- Octréoscanner
- Si possible : 68GA-DOTA –PET (Se et Sp > 95%)
- Si nécessaire: 18-FDG-PET



- Antécédents familiaux et personnels

INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

17/03/2020

Pas de chirurgie

- Contre-indication technique : cavernome
- Contre-indication liée au patient : statut OMS : fragilité
- Maladie métastatique **extra-hépatique**

Surveillance

- Tumeurs sporadiques asymptomatiques :
NF -pTNE GI < 2cm
ENETS consensus

Chirurgie

- Tous les autres cas

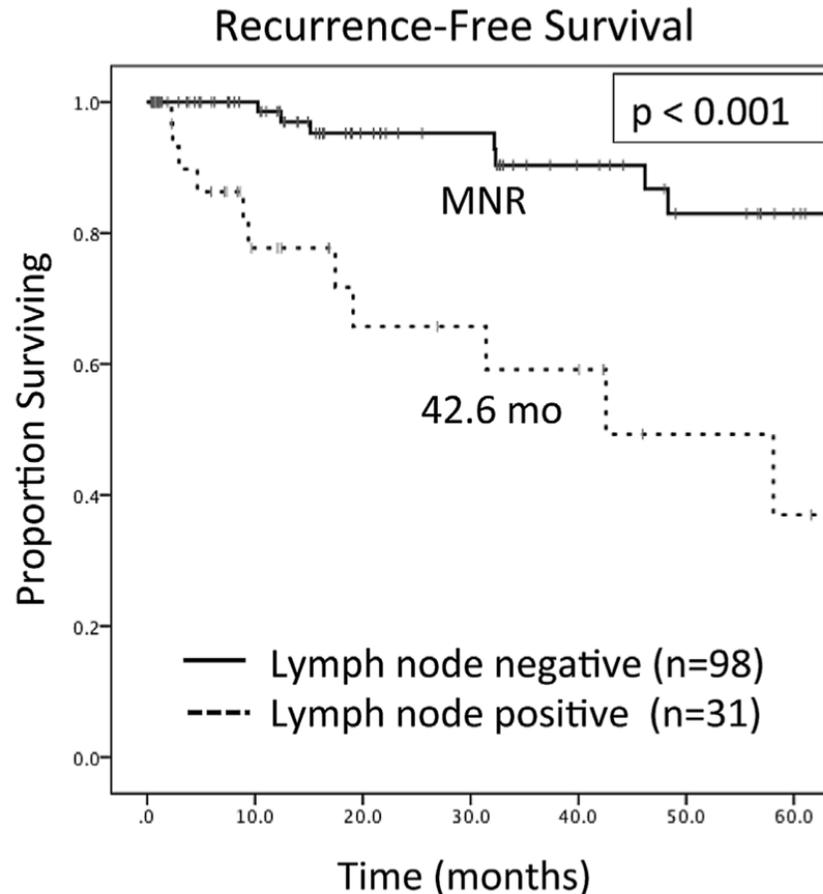
INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

- p-TNE sporadiques > 2 cm, taux d'envahissement ganglionnaire important ⇔ chirurgie seul traitement curateur

Table 1
rate of l

Authc
Hayn
Bettir
Cheri
Chere
Toste
Elliso
Fisch
Sallin

^a Mu



tumor size (≤ 2 cm ou > 2 cm) in NF-PNET.

ses (N+)

> 2 cm

36/100 (36%)

30/87 (34%)

16/38 (42%)

27/75 (36%)

30/81 (37%)

133/249 (53%)

-

Postlewait *et al.*, J Surg Oncol 2016

es on specimen.

INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

- p-TNE sporadiques < 2cm ⇔ risque d'envahissement ganglionnaire ?

SEER 1367 patients, suivi pour 366

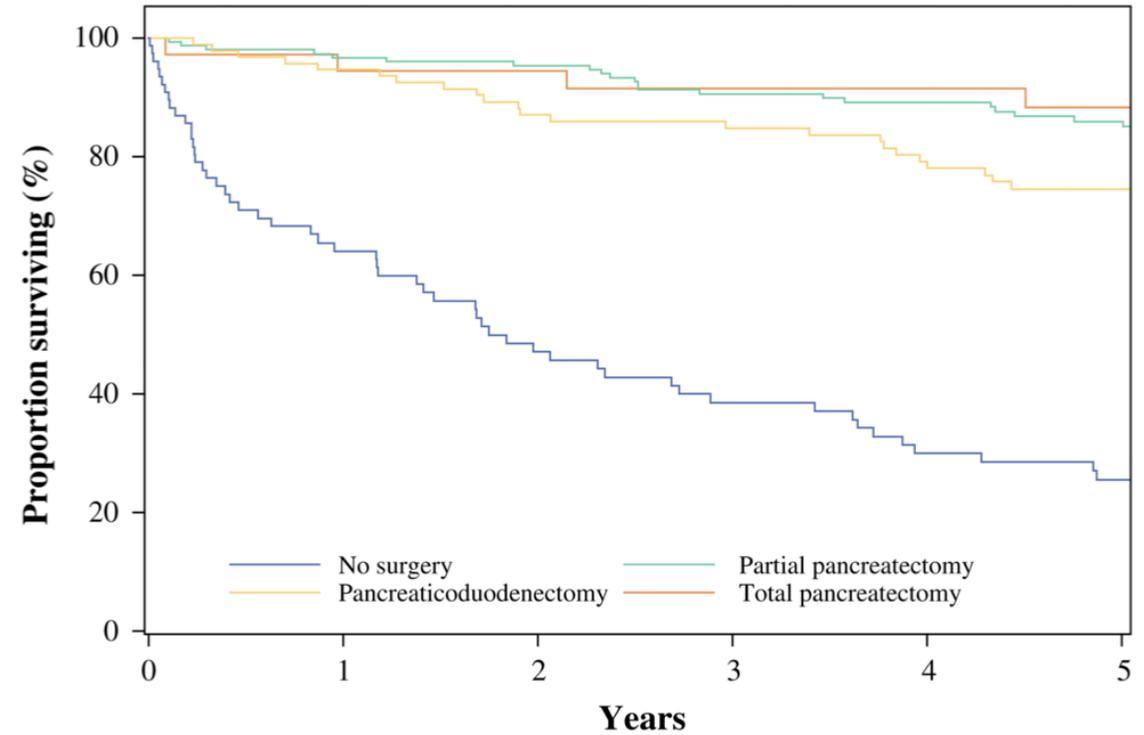
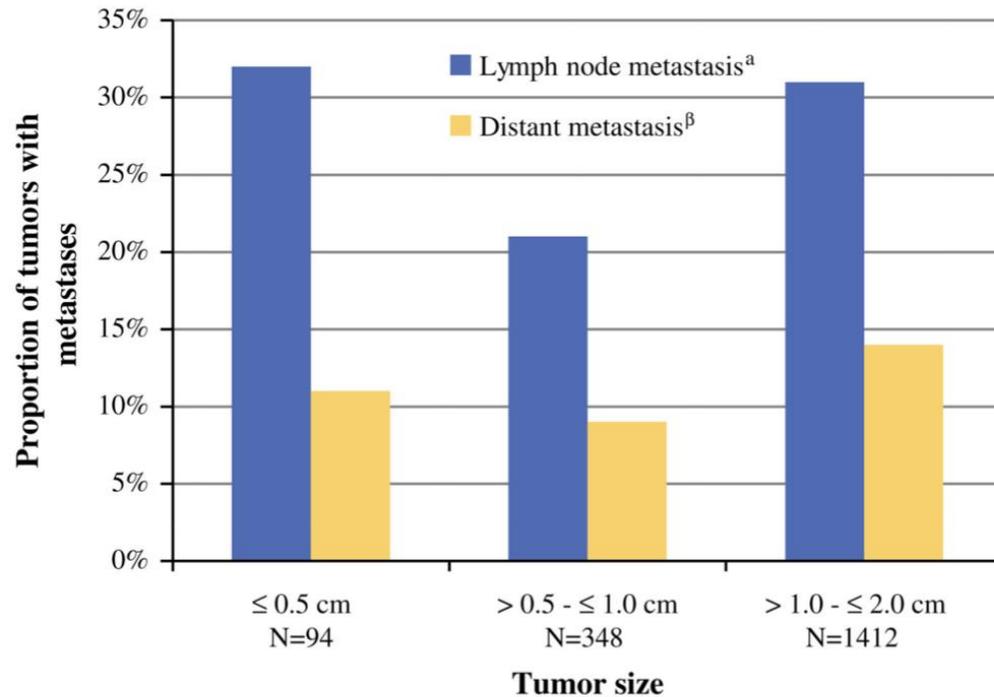


Fig. 2. Rate of metastasis by tumor size for patients with PNETs ≤ 2 cm. ^a $p = 0.02$; variable has $n = 65$ missing. ^β $p = 0.02$; variable has $n = 813$ missing

Fig. 3. OS by surgery type for patients with PNETs ≤ 2 cm

INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors – a multi-institutional study

Ville J. Sallinen^{1,2}, Tessa Y.S. Le Large³, Elke Tieftrunk⁴, Shamil Galeev⁵, Zahar Kovalenko⁶, Sven-Petter Haugvik^{7,8}, Anne Antila⁹, Oskar Franklin¹⁰, Emma Martinez-Moneo¹¹, Stuart M. Robinson¹², Francesco Panzuto¹³, Nicolas Regenet¹⁴, Francesca Muffatti¹⁵, Stefano Partelli¹⁵, Dominik Wiese¹⁶, Philippe Ruszniewski^{17,18}, Bertrand Dousset^{19,20}, Bjørn Edwin^{7,21,22}, Detlef K. Bartsch¹⁶, Alain Sauvanet^{18,23}, Massimo Falconi¹⁵, Güralp O. Ceyhan⁴, Sebastien Gaujoux^{19,20} & on the behalf of the Pancreas 2000 research group

HPB, 2018

WHO 2010 grade

Grade 1	81% (162)
Grade 2	18.5% (37)
Grade 3	0.5% (1)

Lymph nodes

Patients with examined lymph nodes on specimen	62.9% (132)
Lymph nodes examined/patient	6 (3–14)
Patients with positive lymph node on pathology	10.6% (14)

INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

Table I. Demographic results and tumor characteristics of patients managed

	n	80
Operative management (yes/no)	66/14	
Sex ratio (male/female)	32/48	
Age (y), mean ± SD	60 ± 13	
Status at diagnosis, n(%)		
Incidentaloma	62 (78)	
Symptomatic	14 (18)	
Synchronous metastasis	4 (5.0)	
Tumor size (cm), mean ± SD	1.5 ± 0.4	
Location, n(%)		
Head	31 (39)	
Body	22 (28)	
Isthmus	6 (8)	
Tail	21 (27)	
Ki 67, n (%)		
≤2%	51 (64)	
3–20%	16 (20)	
>20%	1 (1)	
Unknown	12 (15)	
Grade ENETS, n (%)		
G1	46 (58)	
G2	19 (24)	
G3	3 (4)	
Unknown	12 (15)	

ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; SD, standard deviation.

Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study

Nicolas Regenet, MD,^a Nicolas Carrere, MD, PhD,^b Guillaume Boulanger, MD,^a Loïc de Calan, MD,^c Marine Humeau, MD,^b Vincent Arnault, MD,^c Jean-Louis Kraimps, MD,^d Murielle Mathonnet, MD, PhD,^c Patrick Pessaux, MD, PhD,^e Giacomo Donatini, MD,^d Aurelien Venara, MD,^g Niki Christou, MD,^f Philippe Bachelier, MD, PhD,^g Antoine Hamy, MD,^f and Eric Mirallié, MD,^a *Nantes, Toulouse, Tours, Poitiers, Limoges, Angers, and Strasbourg, France*

Table II. Characteristics of patients who presented with a malignant NF-PNET

	n, (%)	15 (19)
Status at diagnosis		
Incidentaloma	10 (67)	
Tumor syndrome	1 (6)	
Synchronous metastasis	4 (27)	
ENETS grade		
G1	6 (40)	
G2	7 (47)	
G3	2 (13)	
Status at diagnosis		
N+	3 (20)	
M+	4 (27)	
Follow-up		
Lymph node metastases	0	
Liver metastases	8 (54)	

ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society.

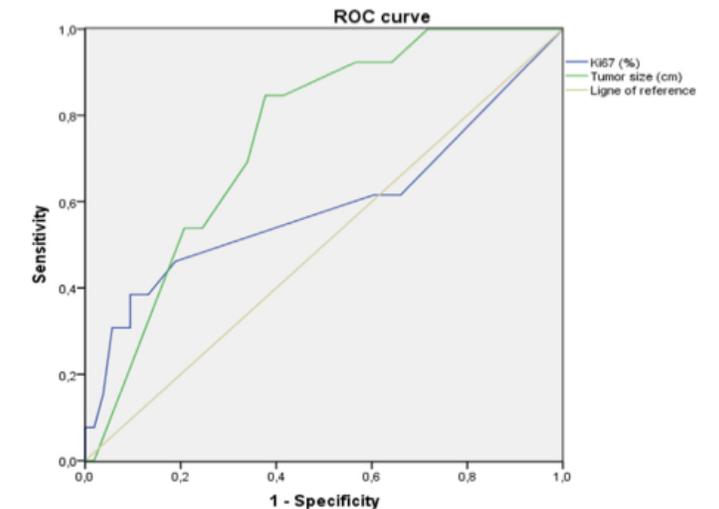


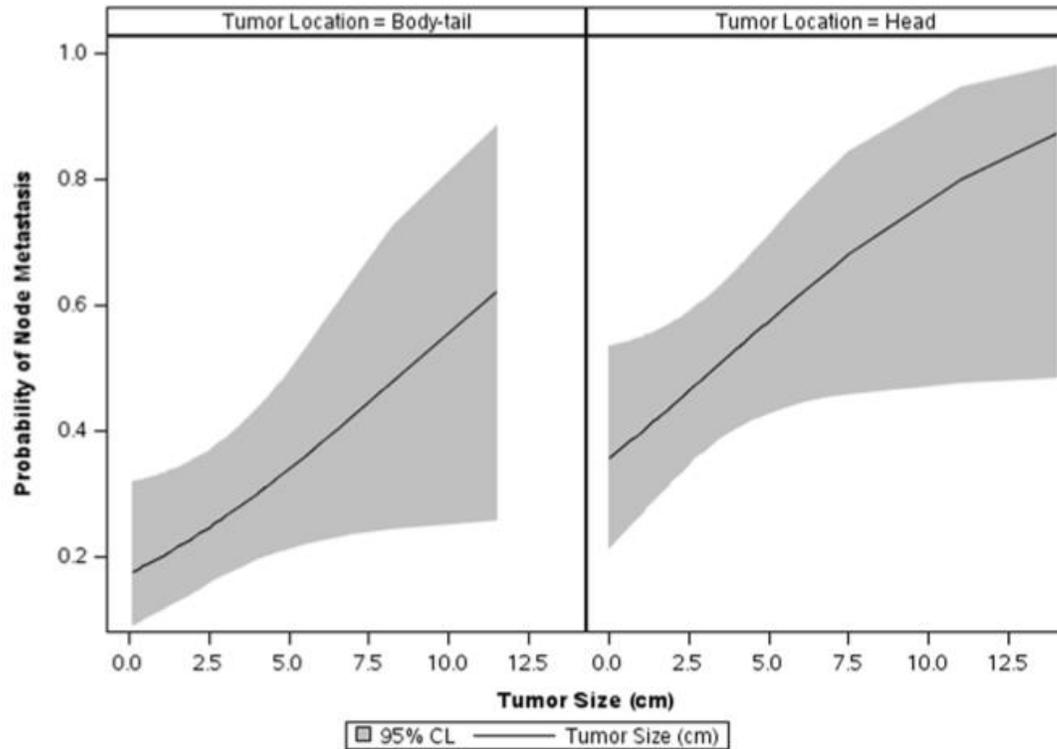
Fig 2. Receiver operating characteristic curve showing the prognostic value of tumor size (green) and Ki-67 (blue). Tumor size was shown to be a significant prognostic factor (area under the curve, 0.75; $P = .03$), but not Ki-67.

INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

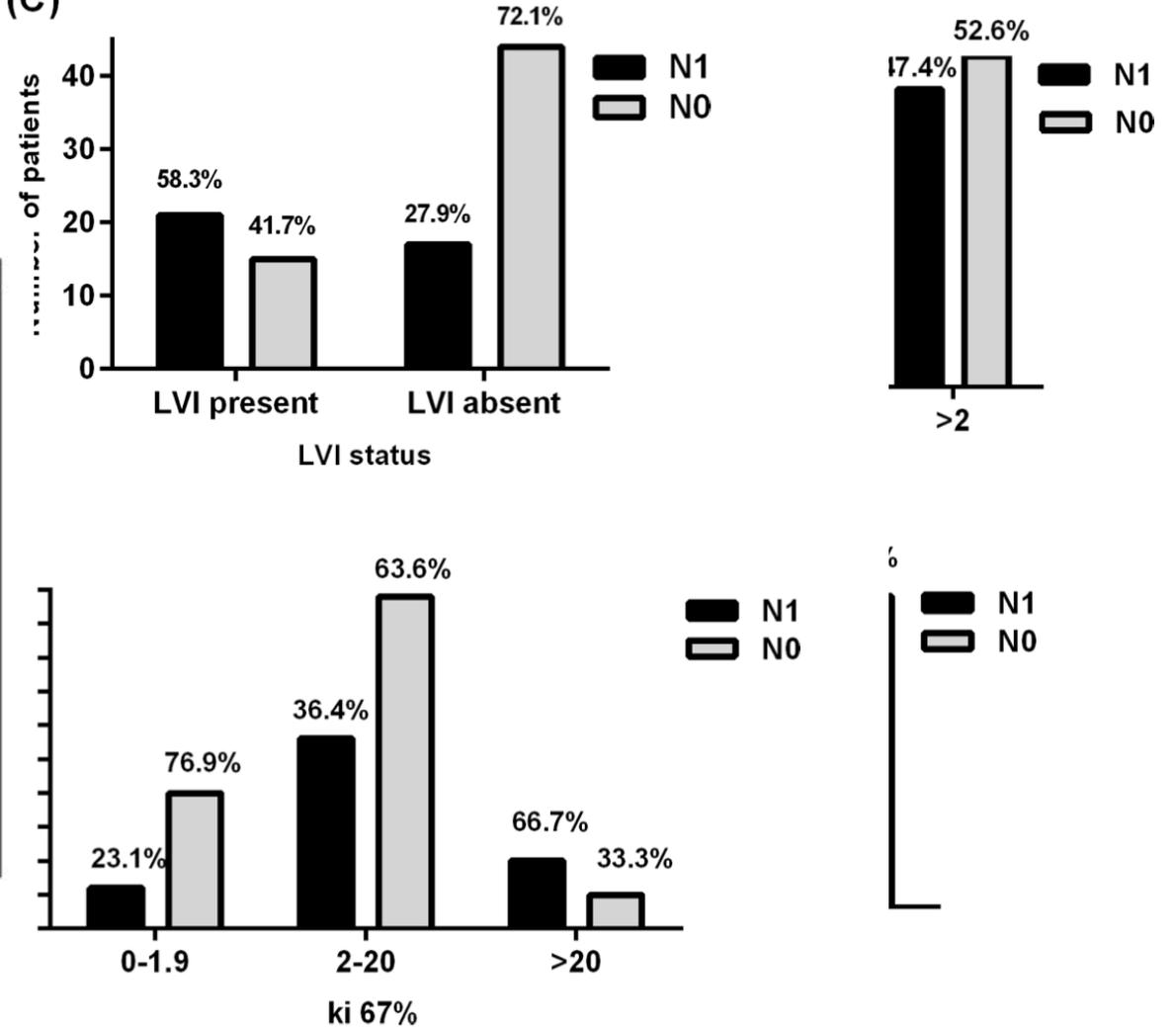
Ann Surg. 2014 February ; 259(2): 197-203. doi:10.1097/SLA.0000000000000348.

Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs)

Hashim YM et al.



(C)



INDICATIONS CHIRURGICALES NF-pTNE LOCALISEES

- **Tumeur < 2cm asymptomatique GI** ⇔ résection d'épargne parenchymateuse associée à la réalisation d'un picking ganglionnaire

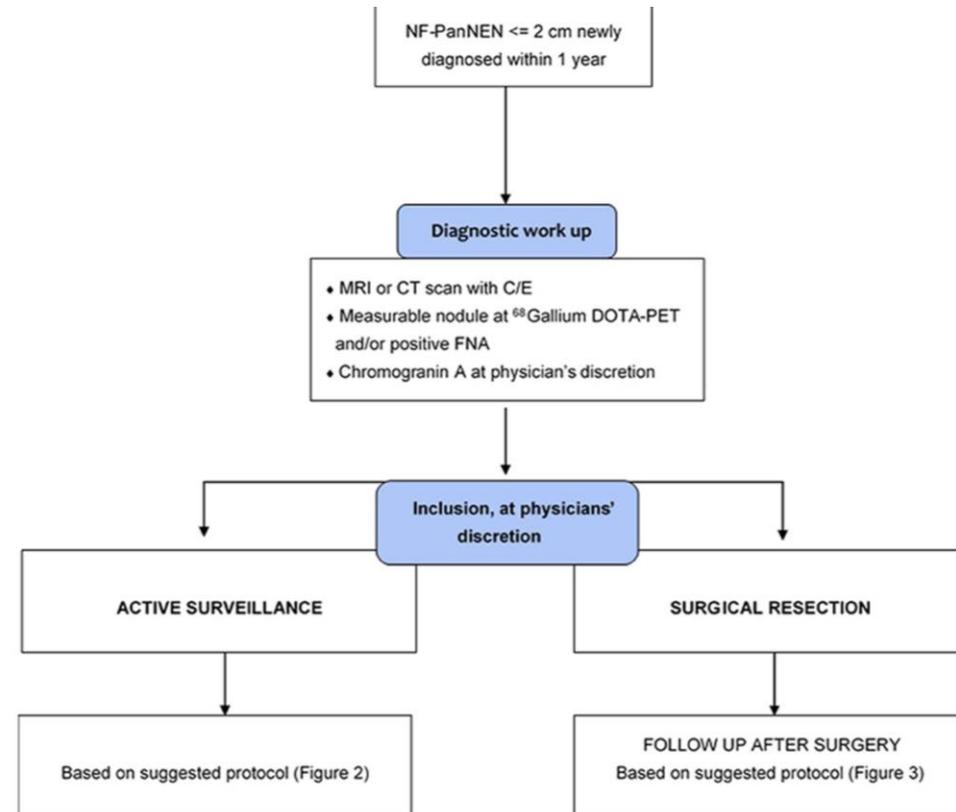
Management of Asymptomatic Sporadic Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (ASPEN) ≤2 cm: Study Protocol for a Prospective Observational Study

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03084770

Recruitment Status ⓘ : Recruiting

First Posted ⓘ : March 21, 2017

Last Update Posted ⓘ : March 7, 2022

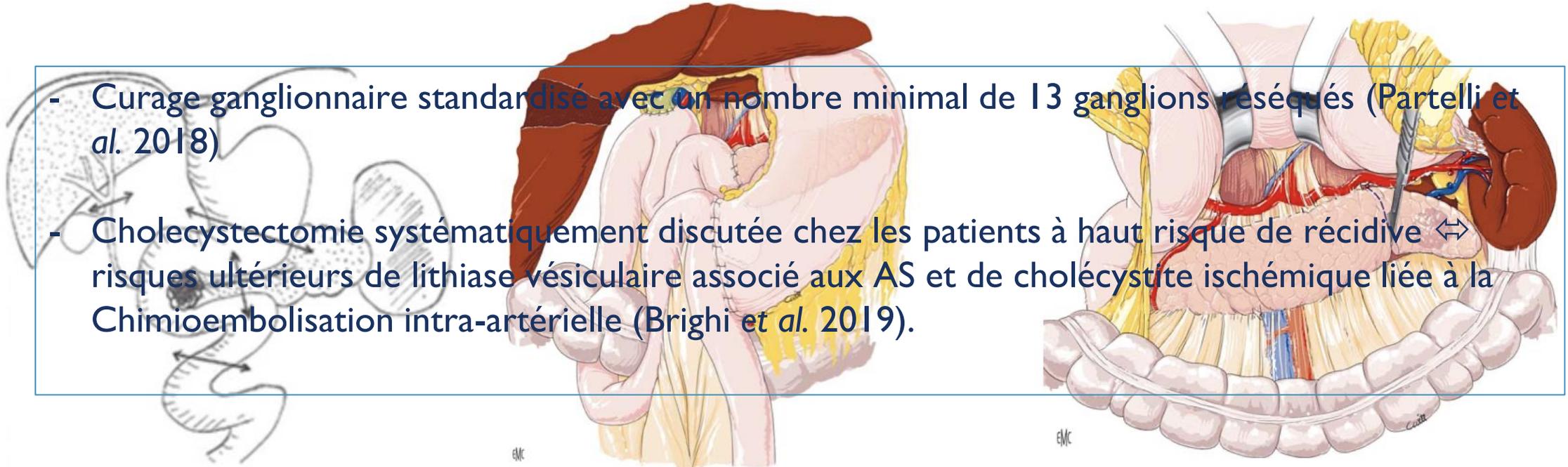


NF-PNEN: non functioning pancreatic neuroendocrine neoplasm, MRI: magnetic resonance imaging, CT: computed tomography, C/E: contrast enhancement, PET: positron emission tomography, FNA: fine needle aspiration

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE LOCALISEES

- Tumeur > 2 cm ou associées à des symptômes et /ou dilatation canaux pancréatiques ⇔ résection pancréatique avec curage ganglionnaire (minimum 13 ganglions)

- Curage ganglionnaire standardisé avec un nombre minimal de 13 ganglions réséqués (Partelli et al. 2018)
- Cholecystectomie systématiquement discutée chez les patients à haut risque de récurrence ⇔ risques ultérieurs de lithiase vésiculaire associé aux AS et de cholécystite ischémique liée à la Chimioembolisation intra-artérielle (Brighi et al. 2019).



Duodéno pancréatectomie céphalique (DPC)
avec reconstruction selon CHILD

Pancréatectomie gauche +/- conservation splénique

CHIRURGIE NF-pTNE localisées

ENETS 2016

NF-pTNE localisées

TNCD 2020

Tumeur < 2cm

Tumeur > 2cm

Selection ⇔ *agressivité maladie et fragilités patients*

- Age
- Comorbidités
- Choix patient
- Localisation : corps/queue
- Atteinte du canal de Wirsung
- Index Ki67

Chirurgie d'épargne pancréatique
et picking ganglionnaire

“Watch and Wait”

Imagerie / CgA

Progression

Ganglions + en per-op

Chirurgie “classique + curage ganglionnaire”

INDICATIONS CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES

■ **NF-pTNE et métastases hépatiques : dans environ 40 à 45 % des cas**

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

17/03/2020

- Si absence d'autres sites métastatiques à l'exception du foie, l'indication de résection chirurgicale est liée au grade de p-TNE et à la résécabilité de la métastase hépatique

⇒ chirurgie initiale recommandée en présence de p-TNE G1-G2 avec métastases hépatiques résécables

- En présence de métastases hépatiques non résécables, une chirurgie palliative de débulking peut être envisagée, notamment dans le cadre de complications engageant le pronostic vital et/ou obstructives (hémorragie, pancréatite aiguë, ictère ou obstruction gastrique)

Envisager une cholécystectomie au cours de la chirurgie des métastases

BENEFICES POTENTIELS DE LA CHIRURGIE– NF-pTNE METASTATIQUES

SEER 9 sites entre 1973-2000

Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival

T. R. Halfdanarson^{1*†}, K. G. Rabe², J. Rubin¹ & G. M. Petersen²

¹Division of Medical Oncology; ²Health Sciences Research, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN, USA

Annals of Oncology, 2008

Stage	Nonfunctional			
	Number	Median OS in months (95% CI)	5-year OS (%)	10-year OS (%)
Overall	1346	26 (23–30)	31.3	17.0
Localized	148	95 (61–124)	59.1	43.1
Regionally advanced	275	65 (52–79)	52.7	33.8
Metastatic	818	16 (13–18)	18.3	6.3
Unstaged	105	38 (22–54)	39	22.9

BENEFICES POTENTIELS DE LA CHIRURGIE– NF- ρ TNE METASTATIQUES

Surgical resection of neuroendocrine tumor liver metastases as part of multimodal treatment strategies: A propensity score matching analysis

Teresa Schreckenbach ^{a,*}, Helga Hübert ^a, Christine Koch ^b, Jörg Bojunga ^b,
Andreas A. Schnitzbauer ^a, Wolf O. Bechstein ^a, Katharina Holzer ^c

European Journal of surgical Oncology, 2018

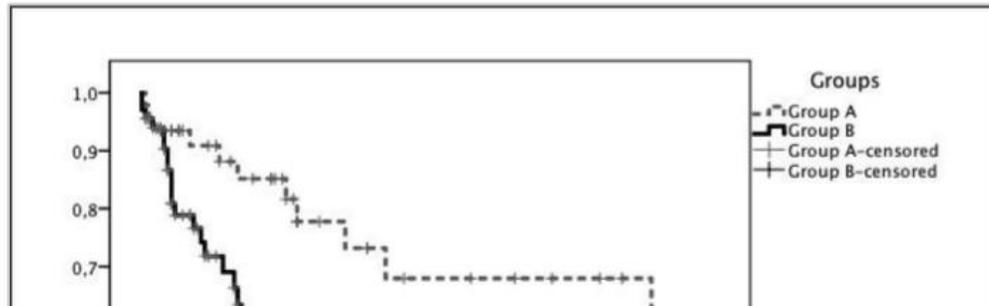


Table 3

Cox proportional hazard model for factors influencing 10-year mortality before and after propensity score matching.

Factors	Before Matching (n = 123)						After Matching (n = 74)					
	Univariate			Multivariate			Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Primary tumor resected no	2.349	0.931–5.927	0.070				4.248	1.659–10.875	0.003	10.464	1.873–58.448	0.007

Fig. 1. Kaplan-Meier survival for unmatched groups of patients who did or did not undergo surgery.

BENEFICES POTENTIELS DE LA CHIRURGIE– NF-pTNE METASTATIQUES

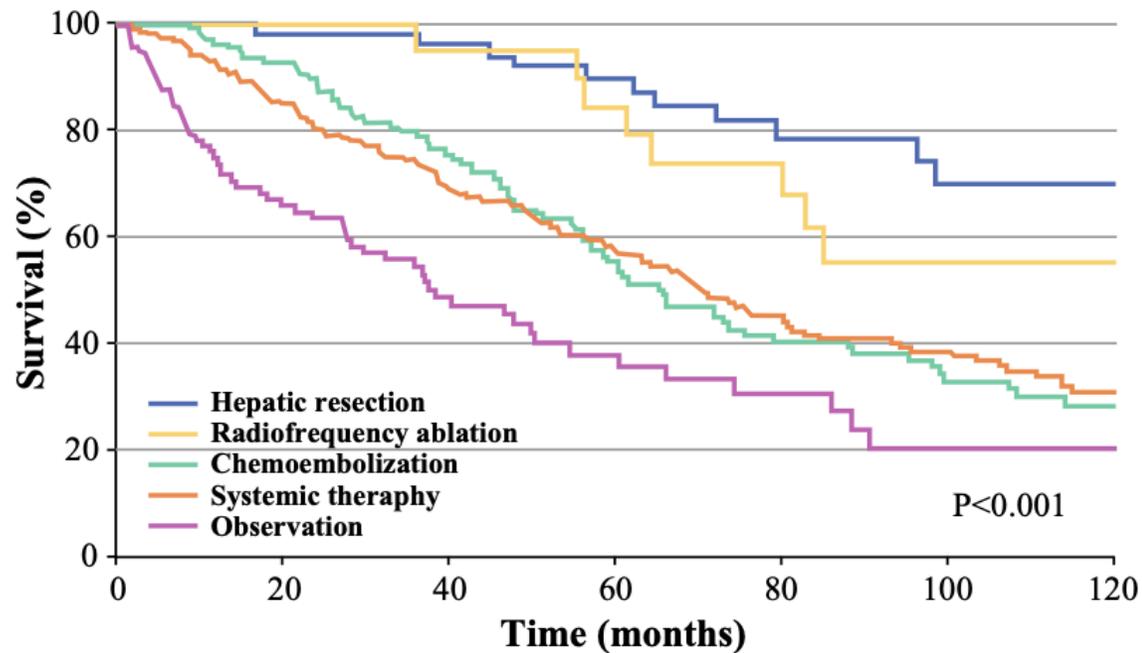


FIG. 1 Kaplan–Meier overall survival curves for patients with neuroendocrine tumor liver metastases ($n = 649$) based on primary treatment modality

Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database

Mark Fairweather, MD¹, Richard Swanson, MD¹, Jiping Wang, MD, PhD¹, Lauren K. Brais, MPH², Trevor Dutton, BA², Matthew H. Kulke, MD², and Thomas E. Clancy, MD¹

Annals of Surgical Oncology, 2017

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables”

Thésaurus National de Cancérologie Digestive®

Néoplasies Neuroendocrines (NNE) digestives

17/03/2020

- “La résection et/ou la destruction (percutanée ou peropératoire) de toutes les métastases visibles doit toujours être discutée, dans la mesure du possible (en combinant éventuellement différentes procédures et différentes modalités) (niveau de recommandation: grade C)”

Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease

A. Frilling, J. Li, E. Malamutmann, K.-W. Schmid, A. Bockisch and C. E. Broelsch

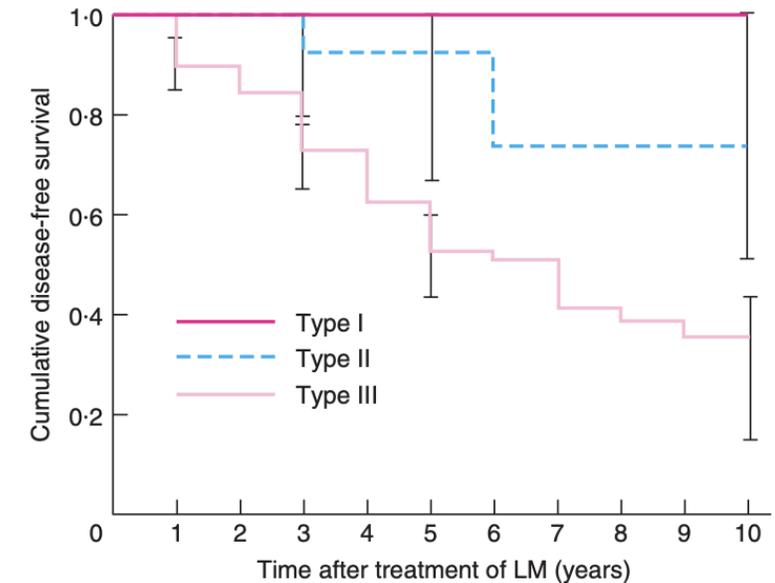
British Journal of Surgery 2009;

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables”

Trois types de croissance de métastases hépatiques identifiés radiologiquement : métastase unique (type I), masse métastatique isolée accompagnée de dépôts plus petits (type II) et propagation métastatique disséminée (type III)

Table 2 Treatment of hepatic metastases in 119 patients in relation to localization type

	Localization type of LM		
	Type I (n = 23)	Type II (n = 18)	Type III (n = 78)
Resection (R0)	23	0	0
Palliative cytoreductive resection	0	2	0
Palliative cytoreduction + radiofrequency ablation	0	2	0
Liver transplantation	0	1	16
Transcatheter arterial chemoembolization	0	9	32
Selective internal radiotherapy	0	0	2
Peptide receptor radionuclide therapy	0	10	23



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Type I	23	21	16	14	5						
Type II	18	15	11	11	3						
Type III	78	69	49	32	8						

Fig. 3 Disease-specific survival according to localization type of hepatic metastatic spread. LM, liver metastases. $P = 0.052$, type I versus type II; $P = 0.019$, type II versus type III; $P = 0.001$, type I versus type III (log rank test)

LM, liver metastases.

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables” Type II

Tumeurs “borderline” ⇔ Type 2 de Frilling et al., BJS, 2009

- Plus de 50 % des NF-pTNE avec métastases hépatiques bilobaires mais charge tumorale hépatique < 50% volume foie

TABLE 2. First-step: Procedures and Results (n = 23)

Midline incision	17 (70%)
Primary tumor resection*	23 (100%)
Distal pancreatectomy with splenectomy	10
Segmental small bowel resection	12
Rectal resection	1
Associated procedures*	8
Left liver metastasectomy	20 (87%) [†]
Right portal vein ligation	20 (87%) [†]
Median (range) No. resected metastases	
In left liver (S1 – S4)	4 (1–9)
In left lobe (S2 + S3)	3 (1–6)
Patients with one or more complications	4 (17%)
Pancreatic fistula	2
Distal mesenteric venous thrombosis	1
Segmental bile duct dilatation (S4)	1
Median in-hospital stay, days (range)	11 (7–26)

*Other procedures included pelvic lymphadenectomy (n = 2), left adrenalectomy (n = 2), partial gastrectomy (n = 2), and limited bowel resection (n = 2).

[†]Three patients did not undergo left liver metastasectomy or portal vein ligation, or any other procedure that resected the primary tumors.

S indicates Couinaud’s liver segment.

Two-step Surgery for Synchronous Bilobar Liver Metastases From Digestive Endocrine Tumors: A Safe Approach for Radical Resection

Reza Kianmanesh, MD, PhD,* Alain Sauvanet, MD,*
Olivia Hentic, MD,[†] Anne Couvelard, MD, PhD,[‡] Philippe Lévy, MD,[†] Valérie Vilgrain, MD,[§]
Philippe Ruszniewski, MD,[†] and Jacques Belghiti, MD*

TABLE 4. Second-step: Procedures and Results (n = 19 patients)

Median time between first and second procedures, weeks (range)	9 (6–13)
J-shaped incision	12 (63%)
Right or extended right hepatectomy	19 (100%)
Median No. resected right liver metastases (range)	7 (4–17)
No. patients with one or more complications	4 (21%)
Pulmonary complications	3
Delayed gastric emptying	1
Median in-hospital stay, days (range)	13 (9–17)

100

-free
or
ine

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables” Type II

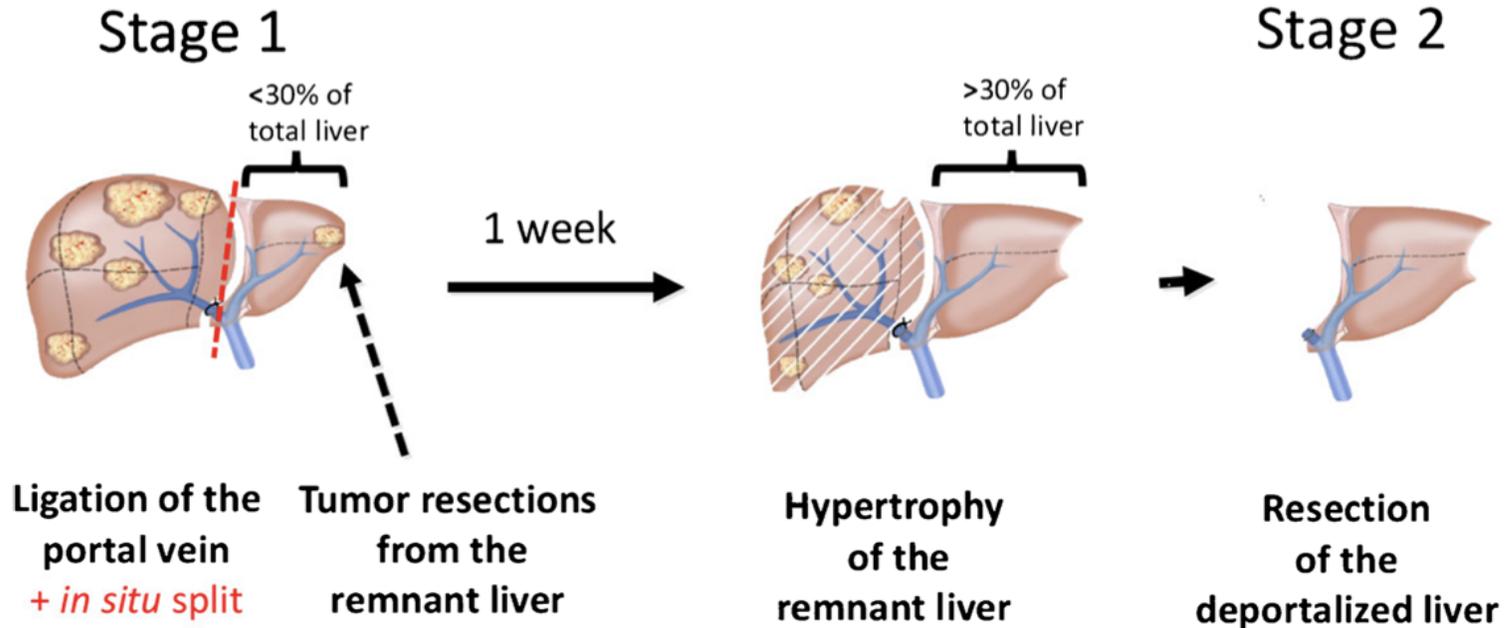
ALPPS in neuroendocrine liver metastases not amenable for conventional resection – lessons learned from an interim analysis of the International ALPPS Registry

HPB 2020

Table 1 Demographics, patient and tumor characteristics

Va Fig. 3 Schematic of ALPPS procedure. The ALPPS procedure is a two-stage hepatectomy. In stage 1, the FLR is “cleaned” of lesions if necessary, the liver parenchyma is transected, and the portal vein is surgically ligated. In stage 2, after a short waiting time of only 10 days and about 80% hypertrophy of the FLR, the deportalized part of the liver is removed

Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS)

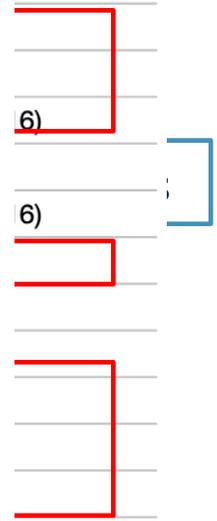


Primary tumor resected, <i>n</i> , %	18 (86)
Synchronous liver metastases, <i>n</i> , %	15 (71)

G3	1 (5)
No viable tumor	1 (5)
Ki67 liver metastases, %	5 (1–15)

³,
^{rot},
^{zyrin}¹³,

with NE
21)



MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables” Type II

-Chirurgie de cytoréduction (CC)

OU

- Thérapies loco-régionales par chimioembolisation, radioembolisation, ablation par radiofréquence (RF) ou destruction par micro-ondes
- Radiothérapie interne vectorisée (RIV)
- Thérapies systémiques : chimiothérapies, thérapies ciblées

OU

- Analogues de la somatostatine (AS)

⇔ Maladie (“résécabilité” / progression / symptomatologie liée au volume tumoral) et Malade

+/- combinées :
Braat et al., Lancet oncol
2020

P
R
O
G
R
E
S
S
I
O
N

Récidive des métastases hépatiques : première année +++ et survient chez jusqu'à 94 % des patients, malgré excellente SG (74 % à 5 et 51 % à 10 ans), Mayo, S.C et al. Ann. Surg. Oncol. 2010 ⇔ Maladie micrométastatique

VOIRE... Transplantation hépatique...

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “résécables” Type II et “non résécables d’emblée” Type III

Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site 2016

Neuro
-endocrinology

Type III – Tumeurs non résécables avec envahissement > 50% volume foie
Critères favorables

Experts recommandent suivi sous traitement systémique pendant au moins 6 à 12 mois et reportent la TH pour une sélection de groupes

Type II- Tumeurs “Borderline” avec envahissement < 50% volume foie
Critères favorables à la transplantation hépatique

- sujets jeunes réfractaires aux traitements précédents

Suite à ces facteurs de sélection favorables pour la TH,
les patients obtiennent une SG à 5 ans jusqu'à 70–90 %, ainsi qu'une SSP à 5 ans d'environ 80 %

MODALITES CHIRURGICALES – NF-pTNE METASTATIQUES “non résécables d’emblée” Type III

- **Métastases hépatiques étendues (>50%) ou maladie extrahépatique ⇔ traitement médical premier**
 - **Essais Contrôlés Randomisés, CLARINET, RADIANT-3 ou NETTER-I** ayant montré survie à long terme chez patients M + recevant thérapies systémiques : Inhibiteur de mTOR, Analogues somatostatine (AS), radiomarqué (radiothérapie interne vectorisée)

	Intervention	N/n (Toutes les tumeurs /dont pTNE)	Grade	Survie sans progression	Survie à 5 ans	Survie médiane (mois)
CLARINET 2014	Lanreotide (Lan) vs. Placebo	204/91	G1-G2 (Ki67 < 10%)	NR vs. 18 #	n/a	n/a
RADIANT-3 2011	Everolimus (Eve)	410	G1-G2	11 vs. 4.6	n/a	44 vs. 37.7
NETTER-I 2017	¹⁷⁷ LuDOTATATE vs. Placebo (continuous SSA)	229/16	G1-G2 (Ki67 < 20%)	28.35 vs. 8.74	n/a	48 vs. 36.3

CHIRURGIE NF-pTNE avec métastases hépatiques

ENETS 2016

NF-pTNE G1-G2 avec métastases hépatiques

TNCD 2020

Métastases hépatiques résécables

Type I

= Résection radicale

Type II

= Traitements loco-régionaux (Embolisation porte/RF) suivis d'une résection chirurgicale
= "Two-steps" chirurgie / ALPPS procedure
= RIV / Thérapies systémiques / AS
= TH ⇔ sujets jeunes réfractaires aux traitements précédents

CC

OUI

Métastases hépatiques NON résécables **Type III**

Traitement médical

Sélection de patients

- Age < 60 ans
- G1/G2 avec Ki 67 < 10%
- Diffusion métastatique < 50% volume total du foie
- Maladie stable aux thérapies pour au moins 6 mois
- Drainage veineux portal de la tumeur primaire

NON

Corps ou queue

Pancréatectomie G

NF-pTNE G3 avec métastases hépatiques

ctère

DPC /
chirurgie de dérivation

Traitement médical premier et réévaluation

Yoshida et al., Ann Surg Oncol, 2019

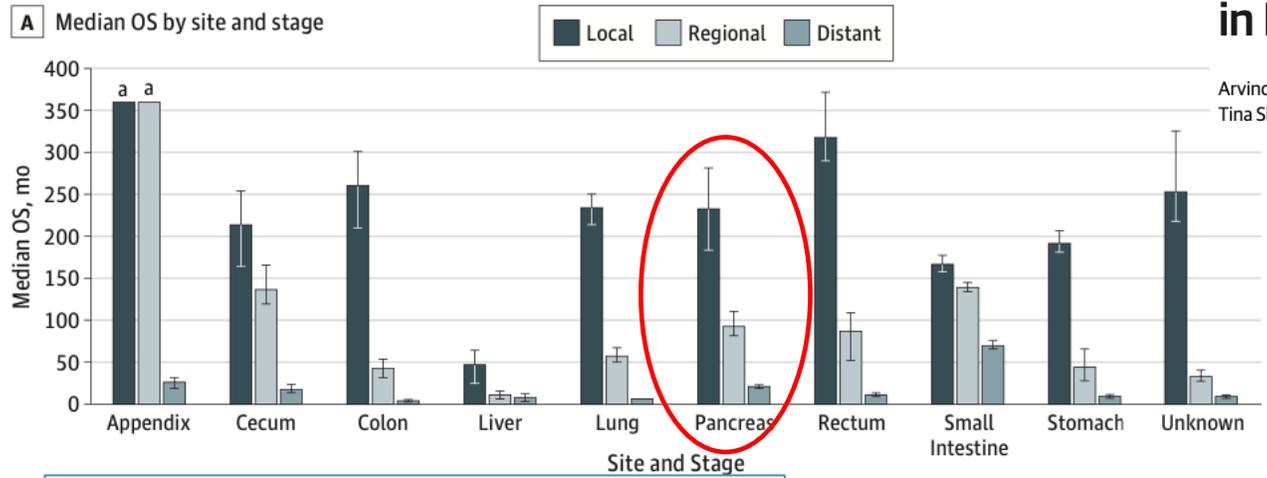
RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE LA CHIRURGIE DES pTNE

JAMA Oncology | Original Investigation

Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States

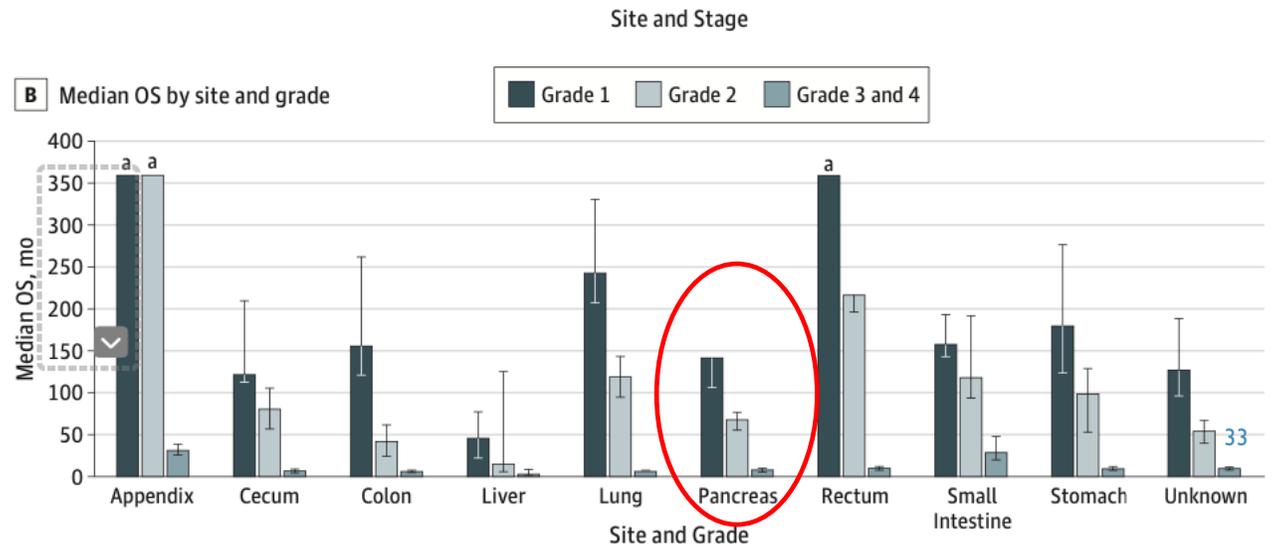
Arvind Dasari, MD, MS; Chan Shen, PhD; Daniel Halperin, MD; Bo Zhao, MS; Shouhao Zhou, PhD; Ying Xu, MD; Tina Shih, PhD; James C. Yao, MD

JAMA Oncol, 2017



Survie à 5 ans TNE-P
 M0 = 93%
 N+ = 77%
 M+ = 27%

RCP PLURIDISCIPLINAIRE
 QUALITE DE VIE PATIENTS ↔ CHOIX
 PARTAGE



RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE LA CHIRURGIE DES pTNE

- **Résection pancréatique : une morbidité à court terme sous-estimée**
 - **Complications post-opératoires dont fistules pancréatiques**
 - ⇔ procédures de Whipple et pancréatectomie distale : 50 % à 30 % des cas
 - ⇔ Procédures d'épargne pancréatique : 43 à 45 % pour l'énucléation

RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE LA CHIRURGIE DES pTNE

■ Résection pancréatique : une morbidité à long terme sous-estimée

		Duodénopancréatectomie	Pancréatectomie gauche
Diabète	postopératoire	30%	14 – 28%
	> 1 an	15%	36%
Insuffisance exocrine	postopératoire	23 – 80%	18 – 80%
	> 1 an	25 – 49%	15 – 18%

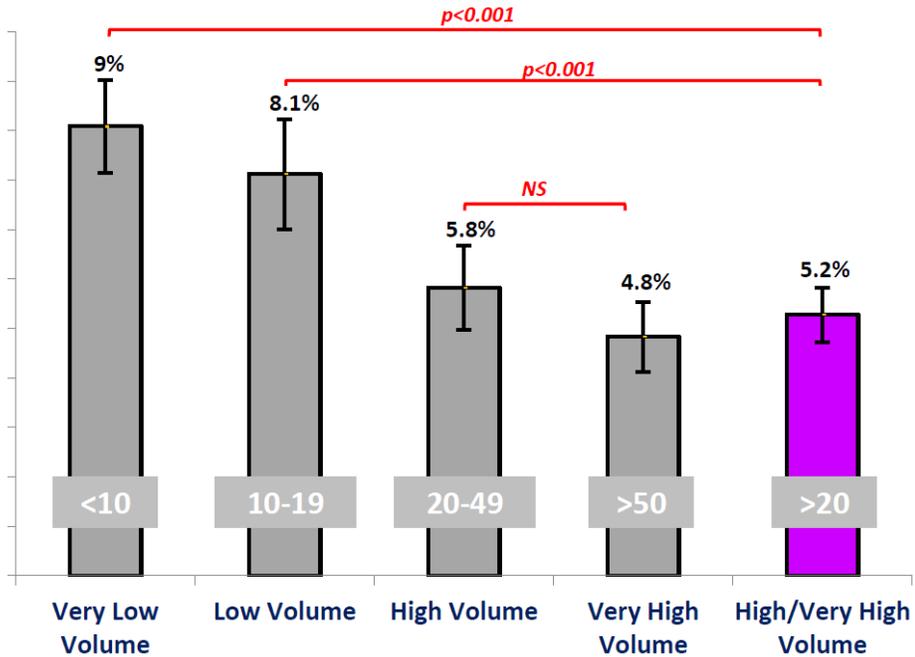
Early postoperative and late metabolic morbidity after pancreatic resections: an old and new challenge for surgeons - A review. Hans G. Beger, Benjamin Mayer
The American Journal of Surgery 216 (2018)



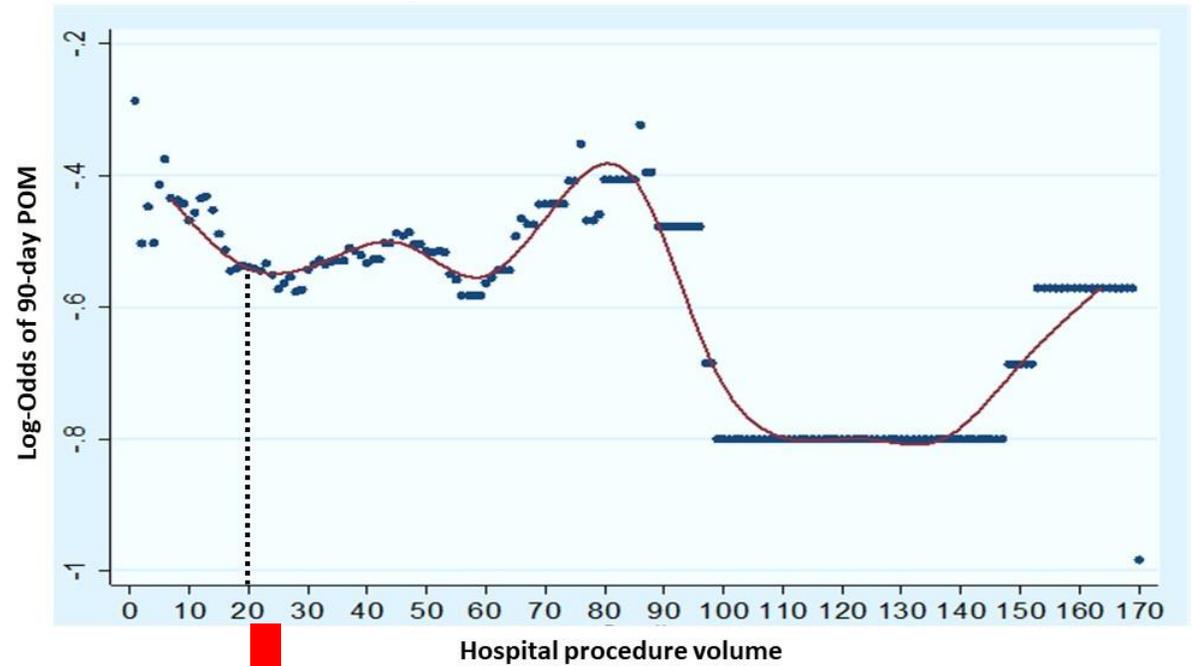
RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE LA CHIRURGIE DES pTNE

■ Résection pancréatique : effet seuil sur morbi-mortalité

Mortalité postopératoire après pancréatectomie



Morbidité postopératoire à 90 jours après pancréatectomie



Pasquer et al. Ann Surg 2016
Farges et al. Ann Surg 2017
El Amrani et al. In Press 2019
Farges et al. Ann Surg 2012

El Amrani et al. Ann Surg 2018

RESULTATS A COURT ET LONG TERME DE LA CHIRURGIE DES pTNE

Prendre en charge une TNE-P = poser la « bonne » indication

Déterminer le but de l'acte chirurgical

- prévenir une dissémination métastatique
- réséquer une tumeur maligne

Choisir l'approche chirurgicale

- risque lié à l'acte vs risque évolutif
- résection oncologique « satisfaisante » vs conséquences fonctionnelles



RECIDIVES ET SURVEILLANCE DES NF-pTNE

- Taux de récurrence après résection : 12 à 25 % à cinq ans
- Récurrences tardives ont été décrites jusqu'à 70 % à 15 ans
- Surveillance étroite avec examen physique, biologie et imagerie en coupe (CT/IRM), 3 à 6 mois chaque année pendant trois ans, tous les 1 à 2 ans par la suite, et jusqu'à 10 ans après la pancréatectomie
- Surveillance à vie

CONCLUSION

- TNE digestives tumeurs rares, incidence en augmentation, de bon pronostic avec survies allongées
- TNE Grêle > Rectum > **PANCRÉAS** > Estomac > Appendice
- Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire - RCP RENATEN
- Prise en charge personnalisée selon
 - Caractéristiques tumorales : localisation, taille, grade, envahissement à distance
 - Etat général du patient
- Chirurgie = pierre angulaire du traitement ⇔ expertise chirurgicale endocrine
- CHOIX PARTAGE AVEC PATIENT ⇔ qualité de vie / "Patient Related Outcomes"
- Surveillance > 10 ans



POINTS TECHNIQUES

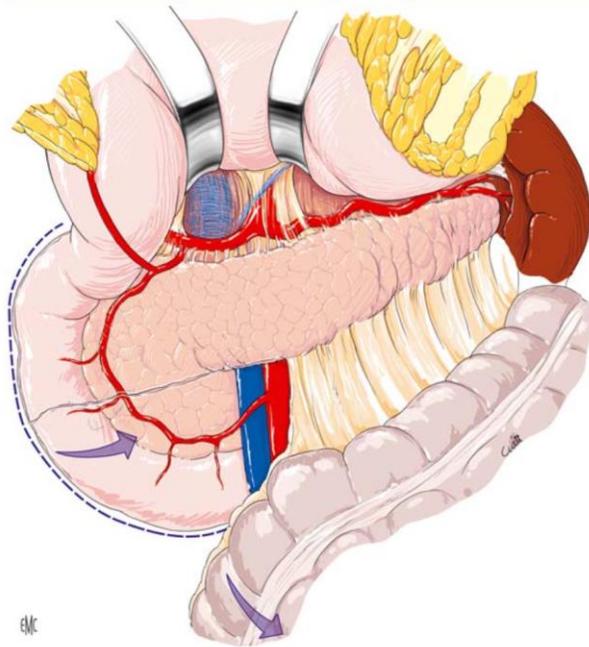


Figure 3. Exposition de la tête et du corps du pancréas, par décollement coloépiploïque, permettant de récliner l'estomac vers le haut, décollement duodéno pancréatique et abaissement de l'angle colique droit.

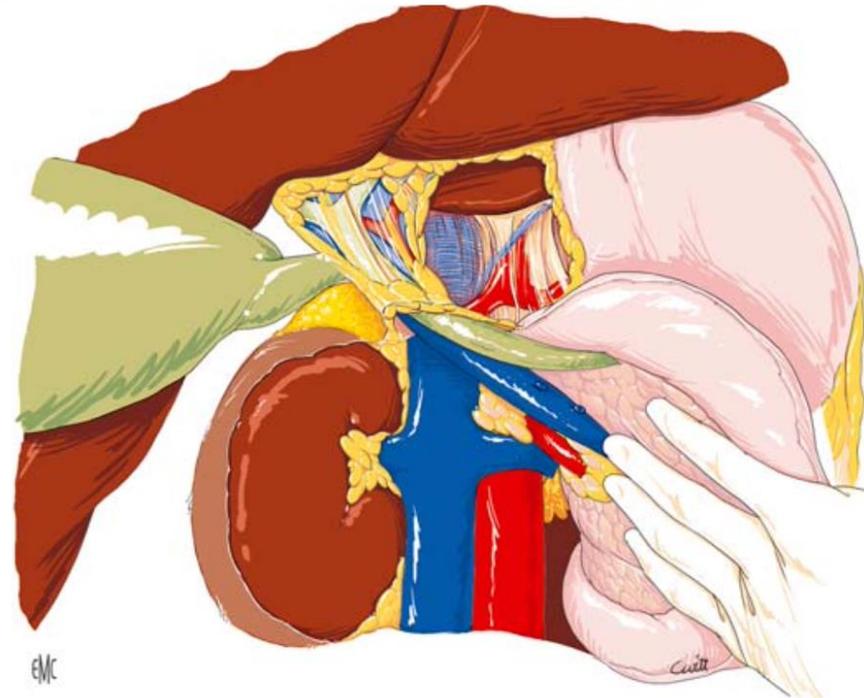


Figure 4. Décollement duodéno pancréatique : celui-ci est poussé jusqu'au bord gauche de la veine cave inférieure, ce qui expose la face postérieure du bloc duodéno pancréatique, ainsi que la veine rénale gauche, l'origine de l'artère mésentérique supérieure et celle du tronc coeliaque.

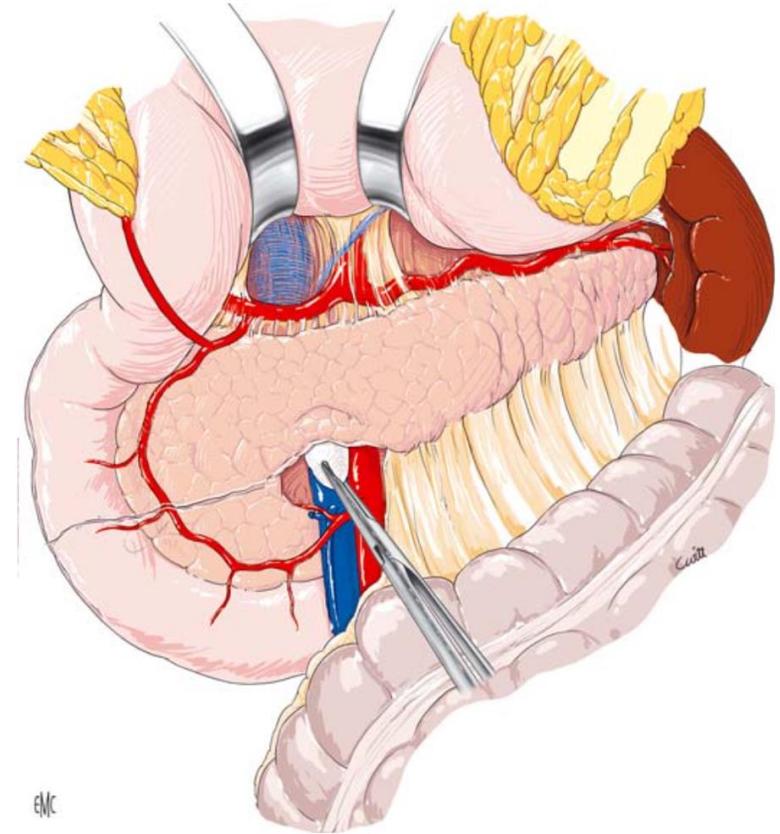


Figure 5. Début de la tunnélisation rétro-isthmique : dissection ascendante à partir de la face antérieure de la veine mésentérique supérieure, dont la découverte a été facilitée par la ligature-section de la terminaison de la veine gastroépiploïque droite et des veines pancréatiques antérieures.

POINTS TECHNIQUES

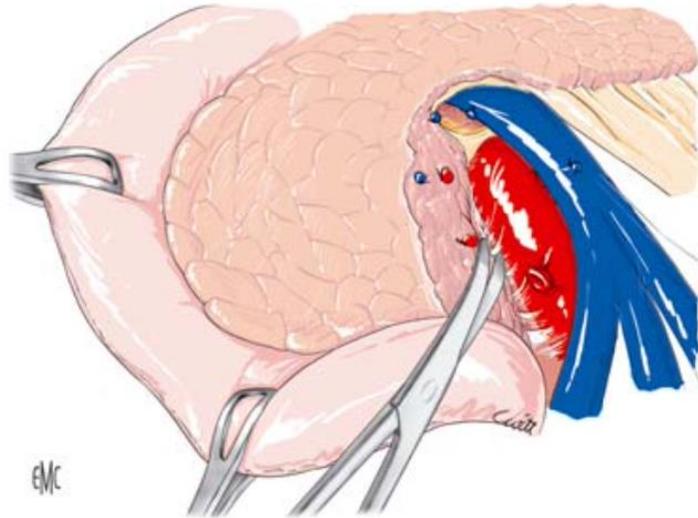


Figure 6. Mobilisation de la veine mésentérique supérieure en avant du crochet : les collatérales à droite de la veine mésentérique supérieure ont été liées et sectionnées. La veine est mobilisée vers la gauche, ce qui permet d'exposer le trajet de l'artère mésentérique supérieure et la lame rétroportale.

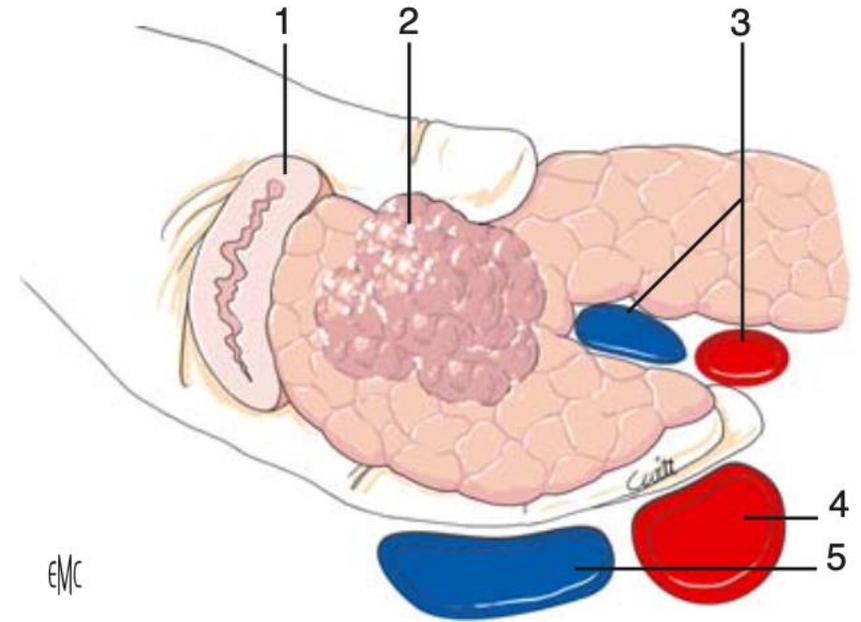


Figure 7. Palpation des limites de la tumeur et de la lame rétroportale par en arrière. Le pouce de la main gauche de l'opérateur repère le bord gauche de la partie antérieure de la tumeur et les autres doigts vérifient qu'elle est à distance du trajet de l'artère mésentérique supérieure. 1. Duodénum ; 2. tumeur ; 3. vaisseaux mésentériques supérieurs ; 4. aorte ; 5. veine cave inférieure.

POINTS TECHNIQUES

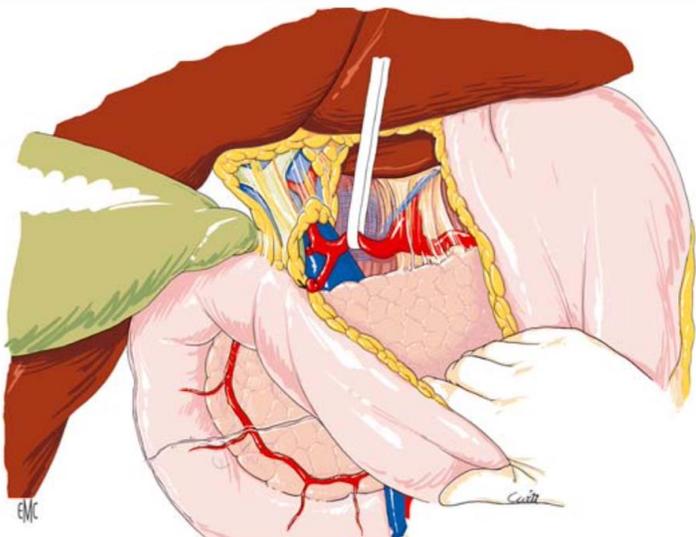


Figure 8. Dissection de l'artère hépatique au pied du pédicule hépatique, incluant la faux de l'artère hépatique commune (découverte après dissection des ganglions homonymes) et l'origine de l'artère hépatique propre et de l'artère gastroduodénale. L'exposition a été améliorée par la ligature-section de l'artère gastrique droite (pylorique). Le tronc porte est visible entre le bord supérieur de l'isthme et la faux de l'artère hépatique commune.

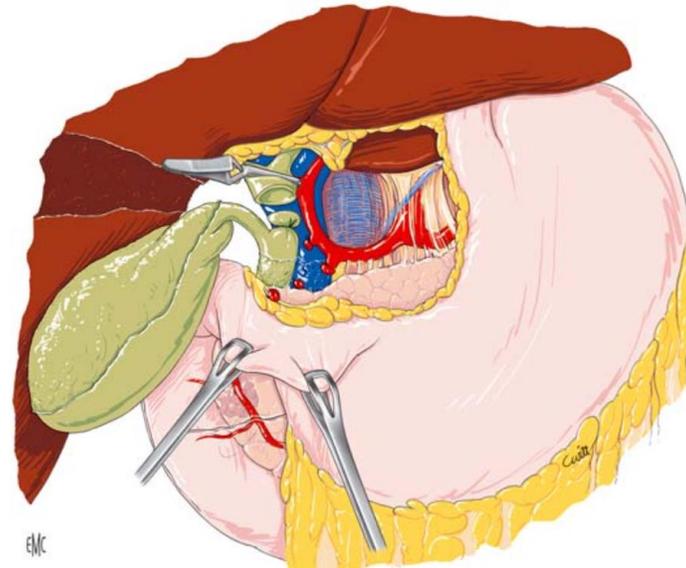


Figure 9. Dissection du pédicule hépatique et section de la voie biliaire principale. La vésicule est détachée, le canal hépatique commun est sectionné et le cholédoque est abaissé. L'abaissement du bloc duodéno-pancréatique nécessite également la ligature-section de l'artère gastroduodénale.

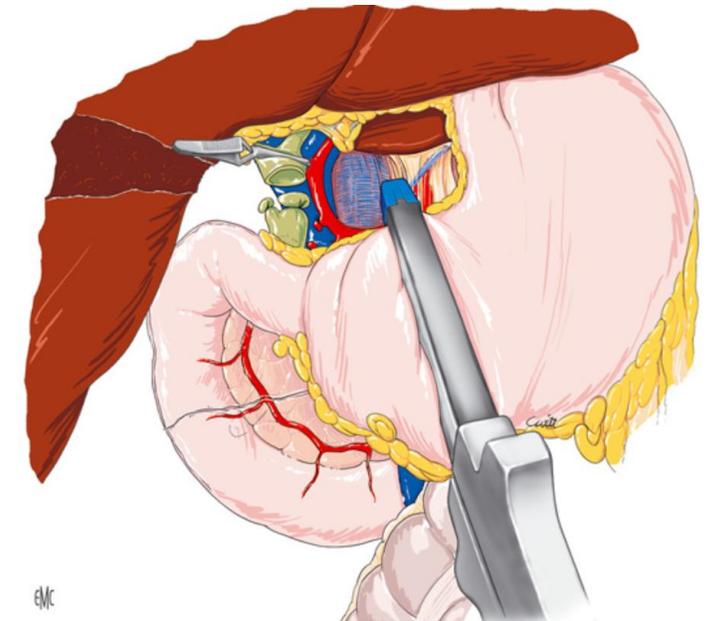


Figure 10. Section gastrique. Après section des arcades de la grande et de la petite courbure, la section gastrique est faite avec une agrafeuse et réalise une antrectomie.

POINTS TECHNIQUES

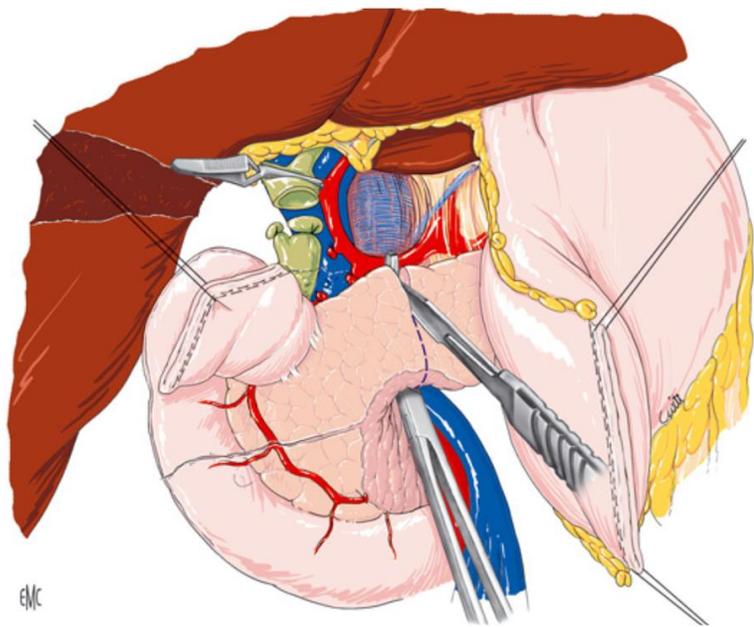


Figure 11. Section isthmique. La section est faite au bistouri froid en protégeant le plan veineux par une pince large.

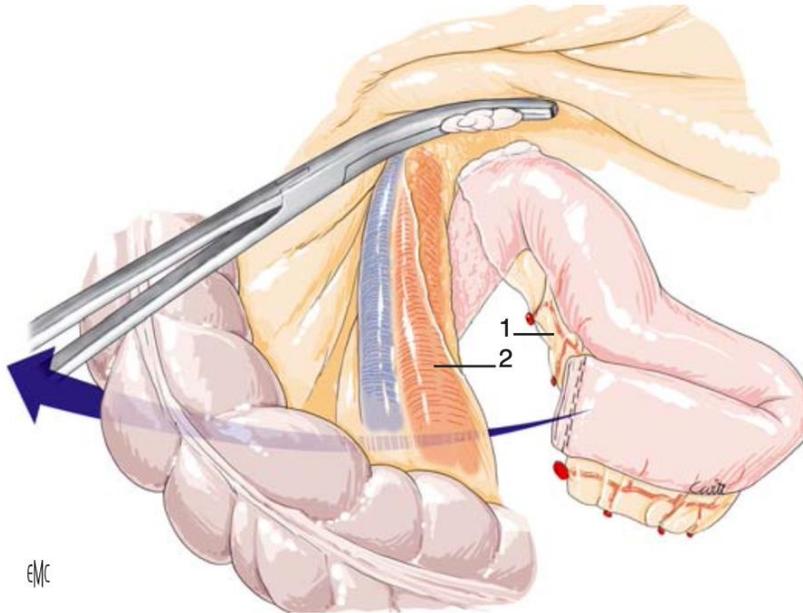


Figure 12. Libération et décroisement de l'angle duodénojéjunal en arrière des vaisseaux mésentériques supérieurs. La première anse jéjunale a été sectionnée suffisamment loin de l'angle duodénojéjunal pour permettre ultérieurement des anastomoses sans tension. Le ligament de Treitz a été sectionné à gauche de l'artère mésentérique supérieure. L'angle duodénojéjunal est mobilisé le plus souvent au contact du grêle (1), sinon en suivant les premiers vaisseaux jéjunaux et le bord gauche de l'artère mésentérique supérieure (2).

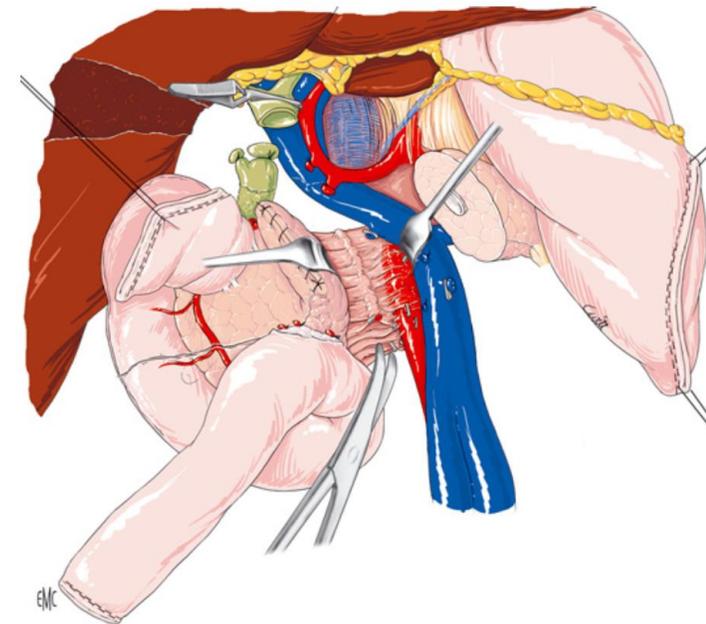


Figure 14. Section de la lame rétroportale. Ce temps met à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure si la duodéno pancréatectomie céphalique est faite pour un cancer et comprend la ligature-section, au ras de l'artère mésentérique supérieure, des artères pancréaticoduodénales postérieures. La traction sur la pièce attire vers la droite l'artère mésentérique supérieure qu'il faut repérer en permanence.

POINTS TECHNIQUES

A - Anastomose conventionnelle PJ sans invagination

⇔ Suture mucomuqueuse affrontant précisément l'ouverture muqueuse jéjunale à la paroi du CPP ne semble pas diminuer le taux de fistule pancréatique

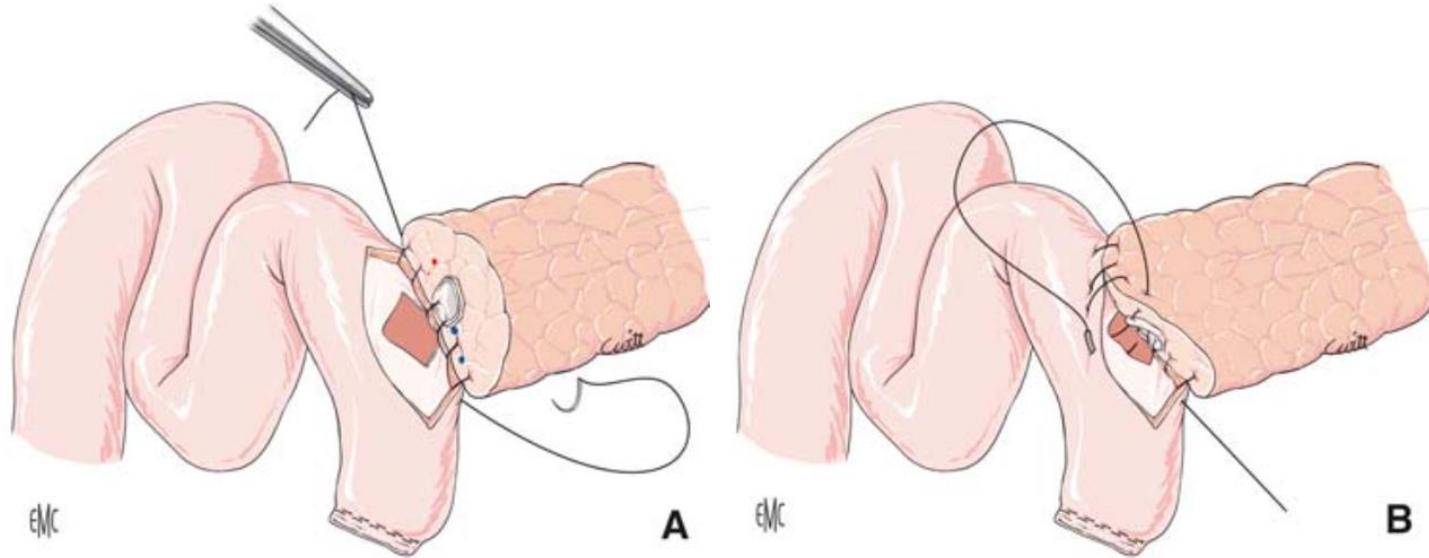


Figure 16. Anastomose pancréaticojéjunale, plan postérieur (A) et plan antérieur (B). Le canal pancréatique principal est chargé par quelques points du surjet postérieur afin de mieux affronter les muqueuses jéjunale et canalaire. On peut utiliser le même procédé sur le plan antérieur si le canal pancréatique principal est un peu dilaté.

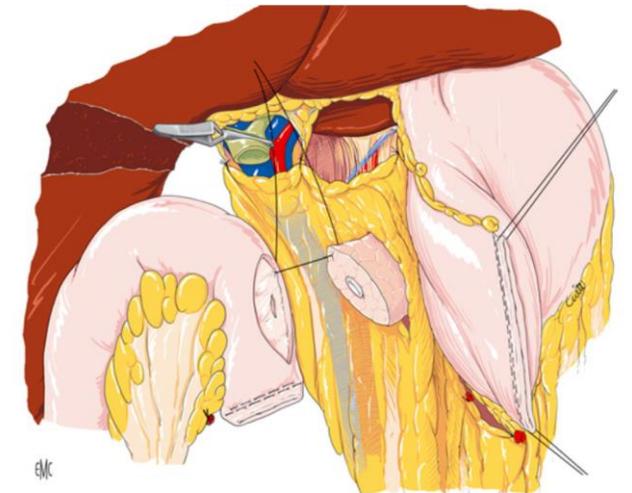


Figure 39. Épiploplastie de couverture complète des vaisseaux entourant circonférentiellement l'isthme pancréatique.

POINTS TECHNIQUES

B- Anastomoses Pj avec invagination

I/TT

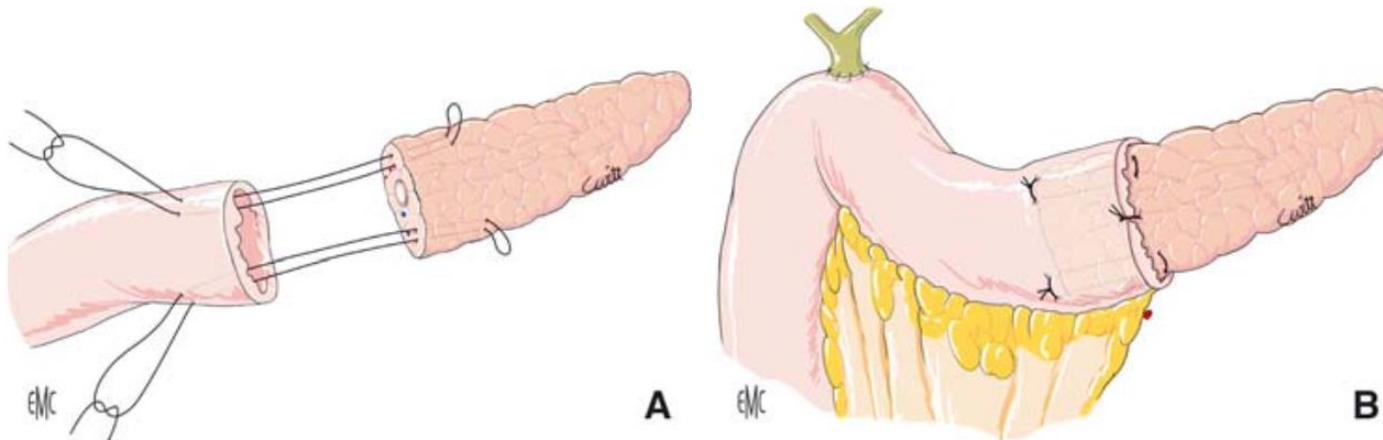


Figure 33. Anastomose pancréatico-jéjunale avec invagination, de type terminoterminal.
A. Détail du passage des points d'invagination.
B. Vue d'ensemble après serrage des points et fixation du bord libre du jéjunum.

POINTS TECHNIQUES

2/ LT

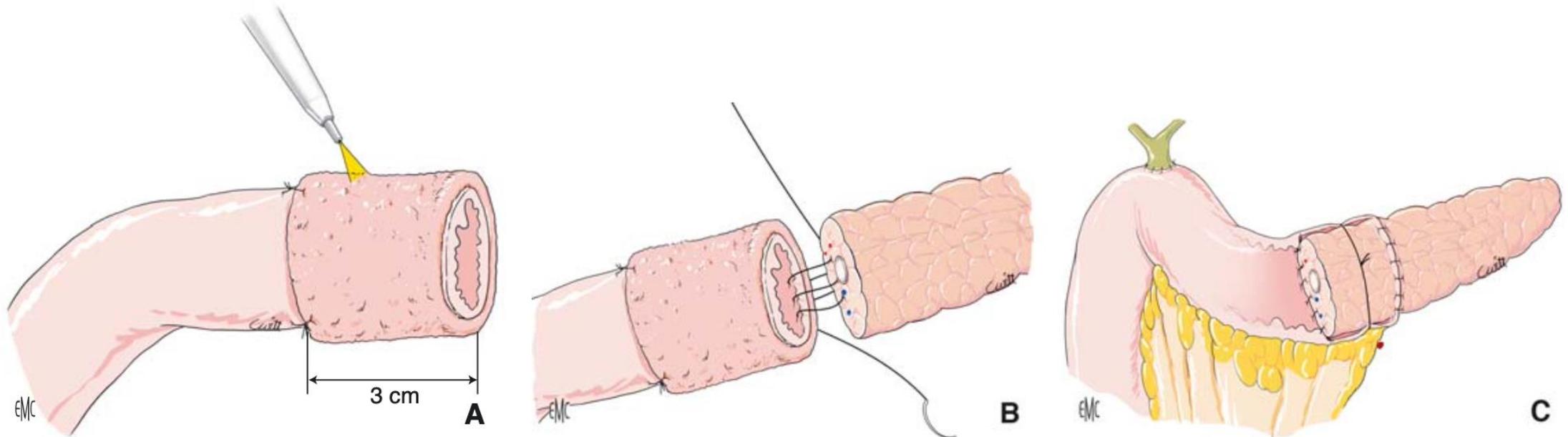


Figure 34. Anastomose pancréaticojéjunale avec **invagination** selon Peng.

A. Éversion du grêle et destruction de la muqueuse sur 3 cm.

B. Anastomose entre la muqueuse du grêle et la capsule pancréatique.

C. Aspect après suppression de l'éversion et suture de l'extrémité jéjunale à la capsule pancréatique.

POINTS TECHNIQUES

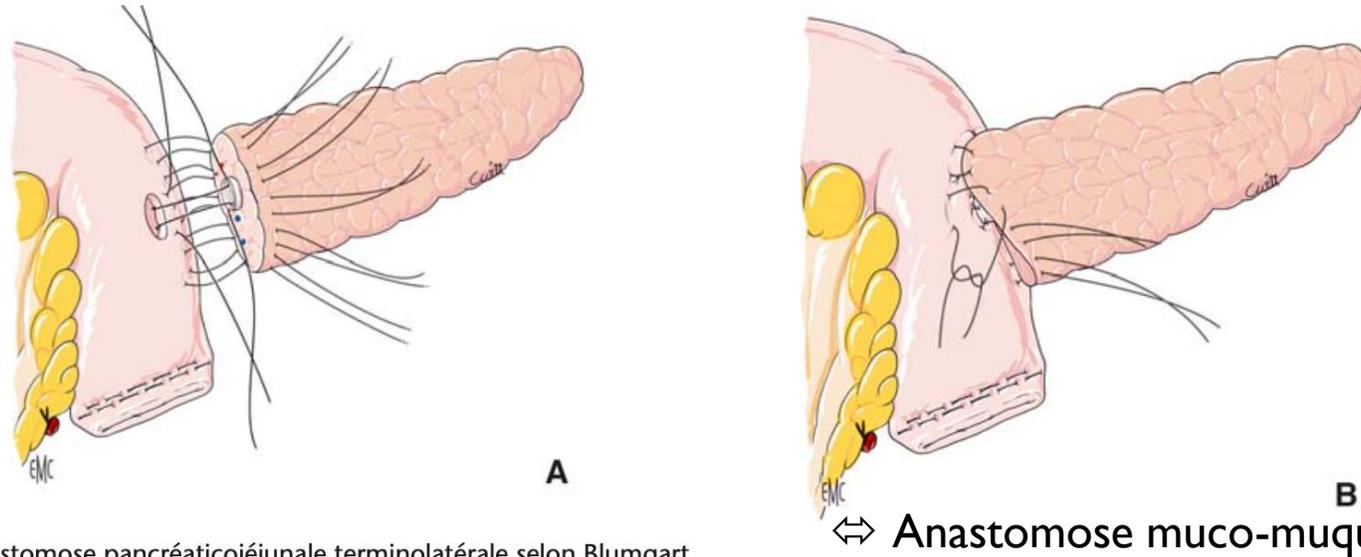


Figure 35. Anastomose pancréaticojuéjunale terminolatérale selon Blumgart.

A. Confection du plan postérieur avec point en U chargeant également toute l'épaisseur de la tranche pancréatique et anastomose muco-muqueuse sur le canal de Wirsung.

B. Les mêmes fils chargent ensuite la paroi du grêle en avant puis sont serrés sur la capsule antérieure ; on adosse ensuite la paroi latérale du grêle sur la capsule pancréatique antérieure pour couvrir le plan précédent.

POINTS TECHNIQUES



Figure 19. Lambeau épiploïque de couverture des vaisseaux coelio-mésentériques.



Figure 15. Reconstruction après duodéno pancréatectomie céphalique : anastomoses pancréatico-jéjunale, hépatico-jéjunale et gastro-jéjunale précolique (montage de Child).