

Quand et avec quelles conséquences opérer une tumeur neuroendocrine du pancréas ou du grêle ?*

When to Operate and What Are the Consequences of a Surgical Resection of a Neuroendocrine Tumour in the Pancreas or Small Bowel

E. Hain · J. Gharios · R. Sindayigaya · S. Gaujoux

Reçu le 30 août 2019 ; accepté le 10 septembre 2019
© Lavoisier SAS 2019

Résumé Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont des tumeurs rares et peuvent survenir dans tout le tube digestif. On distingue les tumeurs fonctionnelles associées à des symptômes secondaires à l'activité sécrétoire de la tumeur et les tumeurs non fonctionnelles. Tout patient présentant une TNE doit être discuté en RCP RENATEN. Concernant les TNE duodéno pancréatiques sporadiques, la chirurgie est nécessaire devant une TNE fonctionnelle ainsi que devant une TNE non fonctionnelle de plus de 2 cm, associées ou non à un retentissement canalaire. Pour les tumeurs supposées peu ou pas agressives, il sera toujours privilégié une stratégie d'épargne parenchymateuse afin d'éviter l'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine. Concernant les TNE du grêle, la chirurgie doit être systématiquement envisagée, y compris en cas de métastases ou de carcinose associée afin d'éviter une complication mécanique telle qu'une occlusion. Un curage ganglionnaire comportant au minimum huit ganglions doit être effectué. Ce curage doit être large tout en préservant une vascularisation suffisante afin d'éviter la survenue d'un syndrome de grêle court.

Mots clés Tumeurs neuroendocrines · Pancréatectomie · Insuffisance pancréatique exocrine · Insuffisance

pancréatique endocrine · Grêle court · Curage mésentérique

Abstract Neuroendocrine tumors (NET) are rare and can occur in all parts of the digestive tract. They can be functional or non-functional. All patients presenting NET should be discussed for the surgical management within the RENATEN tumor board. For sporadic pancreatic NET, surgery is recommended for non-functional lesion >2 cm in size and/or associated with ductal dilatation. For non-aggressive tumor, parenchyma-sparing surgery should be preferred to avoid exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. For small bowel NET, surgery must always be considered to avoid complications such as small bowel obstruction. Lymphadenectomy must include at least 8 nodes. Surgery must avoid short bowel syndrome.

Keywords Neuroendocrine tumor · Pancreatectomy · Exocrine pancreatic insufficiency · Endocrine pancreatic insufficiency · Short bowel syndrome · Mesenteric lymphadenectomy

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) sont beaucoup plus rares que les tumeurs exocrines et peuvent survenir dans tout l'appareil digestif, de l'œsophage à l'anus. L'épidémiologie des TNE a beaucoup évolué au cours des 20 dernières années [1]. Depuis le milieu des années 1980, on note une nette augmentation de l'incidence de ces tumeurs, en grande partie liée à la diffusion de l'imagerie en coupe, avec le diagnostic de nombreuses petites TNE sous forme d'incidentalome. Alors que le dogme était que toute TNE diagnostiquée soit si possible réséquée ; aujourd'hui, les indications chirurgicales se sont affinées avec la possibilité, en particulier pour les TNE pancréatiques (TNEp) non fonctionnelles et asymptomatiques de moins de 2 cm, de proposer une surveillance [2]. Nous nous limiterons dans le cadre de cette revue aux tumeurs sporadiques.

E. Hain · J. Gharios · R. Sindayigaya · S. Gaujoux (✉)
Service de chirurgie pancréatique et endocrinienne,
hôpital Cochin, AP-HP, 27,
rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75679 Paris cedex 14, France
e-mail : sebastien.gaujoux@aphp.fr

E. Hain · S. Gaujoux
Université Paris–Descartes, Paris,
France

* Cet article reflète l'état de l'art à la date de sa validation (2019)

TNE pancréatique

Indications chirurgicales

Quand la chirurgie doit être évitée !

La prise en charge chirurgicale d'une TNEp doit toujours être discutée dans le cadre du Réseau national de référence pour la prise en charge des tumeurs neuroendocrines (RENATEN). Il est cependant évident que chez certains patients la chirurgie doit être contre-indiquée. Ce sont en particulier :

- les patients avec des métastases extrahépatiques ;
- les patients présentant des contre-indications techniques évidentes (cavernome, envahissement hépatique massif...);
- les patients à risque de mortalité postopératoire trop important compte tenu de leurs comorbidités ;
- La plupart des patients présentant des tumeurs de grade 3 (tumeur bien différenciée d'index mitotique >20 et/ou Ki-67 > 20 %) et surtout ceux présentant des carcinomes neuroendocrines (tumeur peu différenciée d'index mitotique > 20 et/ou Ki-67 > 20 %).

Quand la chirurgie est seulement une option parmi d'autres

Pour les TNEP sporadiques non fonctionnelles et asymptomatiques de moins de 2 cm de grade 1, une simple surveil-

lance est aujourd'hui une option validée par les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) (Fig. 1) [3–6]. Cette surveillance ne peut se faire qu'à la condition d'un diagnostic certain soit par une imagerie positive des récepteurs de la somatostatine, soit mieux par une biopsie prouvant le caractère neuroendocrine de la lésion ainsi que son grade 1. Néanmoins, les modalités de cette surveillance ne sont pas encore clairement définies, et les différentes études dont nous disposons n'ont pas encore un recul suffisant au vu de l'histoire naturelle parfois très longue de ces tumeurs. Le risque étant, en effet, de sous-estimer le potentiel métastatique en particulier ganglionnaire de ces lésions.

Dans la plupart des séries chirurgicales de TNEP sporadiques non fonctionnelles et asymptomatiques de moins de 2 cm, il existe un risque ganglionnaire d'environ 10 %, qui est à mettre en parallèle avec la morbidité significative de la chirurgie pancréatique [7]. Il est donc nécessaire d'adapter la stratégie de prise en charge des TNEP sporadiques non fonctionnelles et asymptomatiques de moins de 2 cm de grade 1 à la situation clinique, à l'âge et aux comorbidités du patient ainsi qu'à la localisation de la lésion.

Quand la chirurgie est nécessaire

Une fois définies les tumeurs qui pourraient ne pas être opérées, définir celles qui doivent l'être est simple... ce sont toutes les autres (Fig. 2).

Quelles tumeurs PEUT-ON ne pas opérer

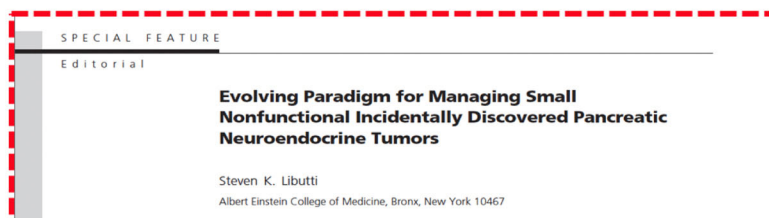
**TNE-NF, non symptomatique, diagnostic certain
< 2cm, grade 1, voir 2 bas**

Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Role for nonoperative management

SURGERY

Observational study of natural history of small sporadic non-functioning PNET

JCEM



Gaujoux, JCEM, 2013
Libutti, JCEM, 2013
Lee, Surgery, 2013

Fig. 1 Quand la chirurgie est seulement une option

Quelles tumeurs FAUT-IL opérer ?

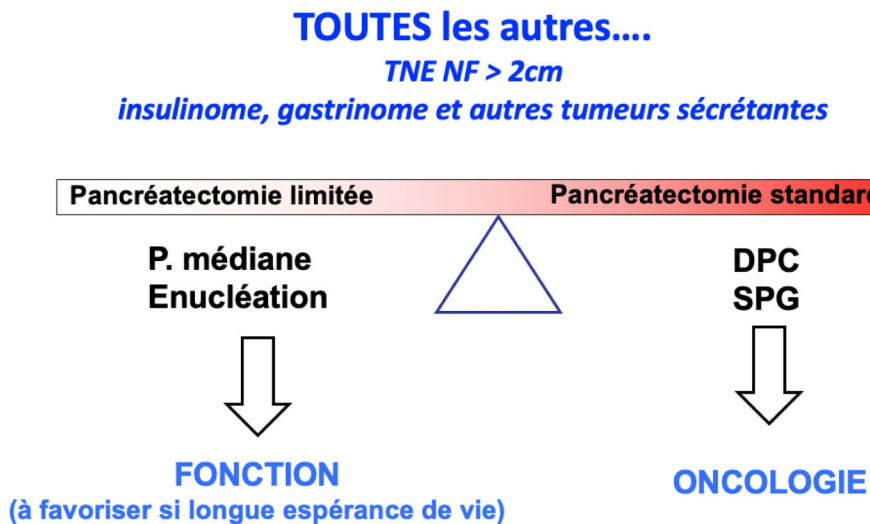


Fig. 2 Quand la chirurgie est nécessaire

Une prise en charge chirurgicale est validée pour :

- les TNE non fonctionnelles de plus de 2 cm, symptomatiques, et/ou associées à un retentissement canalaire. En effet, dans ces situations, le risque de métastase ganglionnaire devient significatif et justifie une pancréatectomie, généralement une duodéno pancréatectomie céphalique ou une spléno pancréatectomie associée à un curage ganglionnaire ;
- les TNE sécrétantes : insulinome, glucagonome, VIPome, somatostatinoles, gastrinome (les gastrinomes sporadiques, tumeurs la plupart du temps duodénales, ne seront pas abordées ici). Les insulinomes [8] sont dans plus de 90 % des cas des tumeurs bénignes, uniques, sporadiques, pancréatiques et de petite taille. Dans ce contexte, leur traitement de référence, lorsqu’il est techniquement possible est l’enucléation par laparotomie ou laparoscopie. La difficulté de leur prise en charge réside dans la localisation

préopératoire de la lésion, qui se fait aujourd’hui le plus souvent après échoendoscopie et scanner pancréatique. Les glucagonomes, VIPome, somatostatinoles contrairement aux insulinomes sont des tumeurs agressives souvent métastatiques, justifiant une chirurgie carcinologique plus radicale (DPC ou SPG avec curage ganglionnaire lorsque cela est possible).

Conséquences fonctionnelles des pancréatectomies

Le sacrifice parenchymateux expose après pancréatectomie à un risque d’insuffisance pancréatique exocrine et endocrine (Tableau 1).

Les pancréatectomies standards, DPC ou pancréatectomies gauches (avec ou sans splénectomie) représentent plus de 85 % des 3 700 résections pancréatiques réalisées chaque année en France [7]. Elles sont associées à une

Tableau 1 Conséquences fonctionnelles des pancréatectomies				
	Duodéno pancréatectomie céphalique	Pancréatectomie gauche	Duodéno pancréatectomie totale	Pancréatectomie limitée
Mortalité en France	± 9 %	± 6 %	± 4 %	± 1 %
En centre à haut volume	< 4-5 %	< 2-3 %	-	-
Insuffisance pancréatique exocrine	± 30	± 30 %	100 %	< 5 %
Insuffisance pancréatique endocrine	± 5 %	± 25 %	100 %	< 5 %

morbimortalité importante et à de mauvais résultats fonctionnels, avec des taux d'insuffisance pancréatique exocrine évalués dans la littérature de 9 à 20 % et d'insuffisance pancréatique endocrine entre 7 et 15 % [9].

En alternative à ces interventions se sont développées des techniques dites d'épargne parenchymateuse ou pancréatectomie limitées, comprenant énucléation [10], crochectomie [11] pancréatectomie médiane [12] ou pancréatectomie caudale. Ces interventions permettent de limiter au maximum la résection de parenchyme pancréatique sain et donc de préserver le capital endocrine et exocrine pancréatique, au prix d'un compromis carcinologique sur la radicalité de l'exérèse. Ces interventions sont donc à réserver pour des lésions bénignes ou à très faible risque évolutif comme les TNEp sporadiques non fonctionnelles et asymptomatiques de moins de 2 cm de grade 1 pour lesquelles une option chirurgicale a été prise. Il faut cependant garder en tête qu'elles exposent à une surmortalité, et qu'elles doivent être réservées à des patients qui peuvent la supporter et qui bénéficieront sur le long terme de l'amélioration de la qualité de vie liée à la préservation des fonctions pancréatiques.

TNE du grêle

Indications chirurgicales

Les TNE du grêle représentent environ 30 à 40 % des TNE digestives [13], la localisation la plus fréquente étant l'iléon. Dans environ 40 % des cas, les patients présentant une TNE du grêle sont d'emblée métastatiques, le plus souvent au foie et, dans 20 % des cas, la TNE du grêle se manifeste dans un

contexte d'urgence, le plus souvent par un épisode occlusif ou de perforation. D'autres manifestations cliniques peuvent être inaugurales d'une TNE du grêle, à savoir : un syndrome carcinoïde ou des symptômes liés à la masse tumorale [14].

Avant toute chirurgie, le bilan morphologique initial doit comporter :

- un scanner thoracoabdominopelvien comprenant un temps artériel et un temps portal afin de pouvoir localiser la lésion primitive qui peut être une masse hypervasculaire et/ou calcifiée, souvent de petite taille. D'autres signes caractéristiques des TNE peuvent être présents : fibrose avec mésentérite rétractile, volumineuses adénopathies du mésentère sous forme de complexes mésentériques... [15,16] Ceux-ci sont importants à noter, car ils vont déterminer la résecabilité de la lésion en fonction de ses rapports avec l'axe mésentérique. Des reconstructions vasculaires 2D/3D peuvent être utiles pour apprécier le niveau de l'atteinte de l'axe mésentérique supérieur par les lésions [17] (Fig. 3) ;
- une iléocoloscopie qui peut permettre de localiser/biopsier une tumeur iléale de la dernière anse. Elle permet aussi de dépister des lésions coliques exocrines associées dont l'incidence semble être augmentée chez les patients atteints de TNE iléale ;
- une scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan[®]) permet de compléter le bilan d'extension. Aujourd'hui, sa sensibilité est largement dépassée par celle de la TEP à la 18F-FDOPA [18] ;
- en cas de suspicion de métastases hépatiques, il est indiqué de compléter les explorations par une IRM hépatique avec séquence de diffusion.

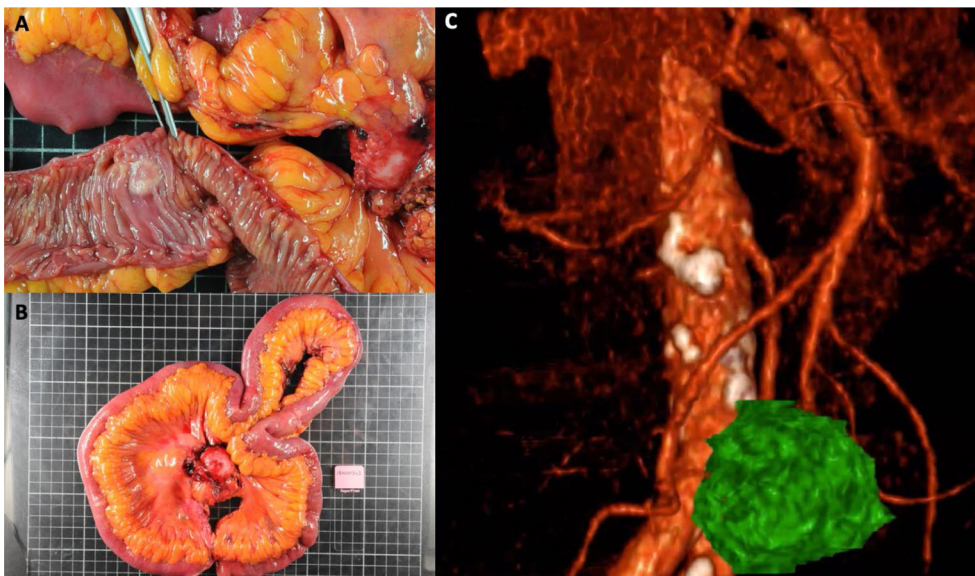


Fig. 3 A. Tumeur iléale primitive. B. Complexe mésentérique ayant nécessité la résection de 140 cm de grêle. C. Reconstruction 3D des rapports entre le complexe mésentérique et l'artère mésentérique supérieure

La chirurgie de la tumeur primitive doit systématiquement être envisagée en cas de TNE du grêle, y compris pour les formes métastatiques ou associées à une carcinose péritonéale résecable. En effet, la résection chirurgicale permettrait d'éviter la survenue de complications mécaniques telles que les occlusions et serait associée à une augmentation de la survie globale [19–21]. Avant de réaliser cette chirurgie, il est indispensable de contrôler les éventuels symptômes en rapport avec une sécrétion hormonale pouvant correspondre à un syndrome carcinoïde, et de dépister et traiter une éventuelle atteinte valvulaire cardiaque.

L'objectif de la chirurgie est l'exérèse complète de la tumeur et de ses localisations secondaires si possible. Le grêle doit être réséqué avec son mésentère correspondant. La résection complète est un facteur de bon pronostic [22]. Le curage ganglionnaire doit comporter au minimum huit ganglions [22,23] bien que d'autres *cut-off* aient pu être proposés [24].

Les principaux temps de la chirurgie comportent :

- une laparotomie médiane avec exploration systématique de l'ensemble du grêle à la recherche d'une ou de plusieurs lésions synchrones. En effet, dans 10 à 20 % des cas des lésions multiples sont retrouvées. Si la voie laparoscopique a pu être étudiée sur de petites séries, elle n'est aujourd'hui pas un standard de soins ;
- un curage ganglionnaire doit être systématiquement réalisé. Il correspond à l'exérèse du territoire de drainage mésentérique associée à la TNE. Il peut être rétracté par une fibrose extensive associée aux adénopathies mésentériques. Il constitue le facteur limitant du geste chirurgical, car il peut être associé à une résection pour des raisons vasculaires d'une grande longueur de grêle, et donc est associé au risque de « grêle court ». En cas de curage ganglionnaire comportant moins de huit ganglions, notamment lorsque la chirurgie a été pratiquée hors centre expert ou en urgence, une rediscussion en RCP RENATEN est nécessaire afin de discuter au cas par cas de l'intérêt d'une reprise chirurgicale pour compléter le curage ganglionnaire. Concernant l'extension du curage ganglionnaire, ce curage doit être large, avec une dissection proche des vaisseaux mésentériques parfois poussés jusqu'à leur origine et leur portion rétropancréatique afin de prévenir une éventuelle récurrence locorégionale due à des *skip metastases* [25].

Conséquences fonctionnelles

La réduction de longueur du grêle et/ou la perte de la valvule iléocœcale s'accompagnent d'une accélération du transit, qui est le plus souvent bien tolérée cliniquement. En revanche, si pour des raisons vasculaire et oncologique, la longueur restant de grêle postduodéal est inférieure ou égale à 150–

200 cm [26], il existe un risque important de syndrome de grêle court (SGC) qui est à l'origine d'une insuffisance intestinale. Après une résection intestinale étendue menant à un grêle court, il peut être constaté une augmentation des sécrétions gastriques acides conduisant à une augmentation des pertes fécales (diarrhée motrice et osmotique) associées à des troubles hydroélectrolytiques et à la survenue d'ulcères gastroduodénaux plus importants [27]. Le SGC a également pour conséquence une nette diminution de la surface d'absorption des nutriments et des électrolytes. Cette absorption est également péjorée par un transit accéléré observé dans le SGC. Le degré de cette malabsorption dépend de plusieurs facteurs : l'étendue de la résection, la localisation de la résection, l'état du grêle restant (grêle sain ou grêle pathologique), la présence d'un côlon intègre ou non [28]. Ce SGC peut véritablement mener à des conséquences nutritionnelles sévères, à savoir une dépendance à la nutrition parentérale (NP) quotidienne. Par ailleurs, la NP quotidienne au long cours est également associée à de multiples complications liées à l'administration par abord veineux : infection, thrombose ; et est également associée à des complications métaboliques, à savoir : la survenue d'une hépatopathie, la survenue de lithiase oxalique (lithiase vésiculaire, lithiase rénale), la survenue d'encéphalopathies [29,30].

La gravité du SGC contre-indique donc toute résection digestive laissant moins de 150 cm de grêle, toute la difficulté de la prise en charge des TNE du grêle avec métastase ganglionnaire mésentérique réside donc dans la balance que doit faire le chirurgien entre une résection carcinologique large et ses conséquences fonctionnelles.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al (2017) Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 3:1335–42
2. Libutti SK (2013) Evolving paradigm for managing small nonfunctional incidentally discovered pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4670–2
3. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al (2013) Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 98:4784–9
4. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al (2012) Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 152:965–74
5. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al (2011) Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 150:75–82
6. Sallinen VJ, Le Large TTY, Tiefertunk E, et al (2017) Prognosis of sporadic resected small (≤ 2 cm) nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors — a multi-institutional study. *HPB (Oxford)*

7. Farges O, Bendersky N, Truant S, et al (2017) The theory and practice of pancreatic surgery in France. *Ann Surg* 266:797–804
8. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al (2008) Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 247:165–72
9. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al (2008) Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 95:85–91
10. Crippa S, Bassi C, Salvia R, et al (2007) Enucleation of pancreatic neoplasms. *Br J Surg* 94:1254–9
11. Sharma MS, Brams DM, Birkett DH, Munson JL (2006) Uncinectomy: a novel surgical option for the management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Dig Surg* 23:121–4
12. Goudard Y, Gaujoux S, Dokmak S, et al (2014) Reappraisal of central pancreatectomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg* 149:356–63
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al (2008) One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26:3063–72
14. Ruzsniowski P, O’Toole D (2002) Clinical spectrum of digestive neuroendocrine tumors. *Rev Prat* 52:262–7
15. Modlin IM, Tang LH (1997) Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). *Gastroenterology* 112:583–90
16. Hellman P, Lundstrom T, Ohrvall U, et al (2002) Effect of surgery on the outcome of midgut carcinoid disease with lymph node and liver metastases. *World J Surg* 26:991–7
17. Lardiere-Deguelte S, de Mestier L, Appere F, et al (2016) Toward a preoperative classification of lymph node metastases in patients with small intestinal neuroendocrine tumors in the era of intestinal-sparing surgery. *Neuroendocrinology* 103:552–9
18. Norlen O, Montan H, Hellman P, et al (2018) Preoperative (68)Ga-DOTA-somatostatin analog-PET/CT hybrid imaging increases detection rate of intra-abdominal small intestinal neuroendocrine tumor lesions. *World J Surg* 42:498–505
19. Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8,305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79:813–29
20. Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, et al (2012) Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Br J Surg* 99:1480–6
21. Bertani E, Falconi M, Grana C, et al (2015) Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: prognostic factors for decision-making. *Int J Surg* 20:58–64
22. Landry CS, Lin HY, Phan A, et al (2013) Resection of at-risk mesenteric lymph nodes is associated with improved survival in patients with small bowel neuroendocrine tumors. *World J Surg* 37:1695–700
23. Motz BM, Lorimer PD, Boselli D, et al (2018) Optimal lymphadenectomy in small bowel neuroendocrine tumors: analysis of the NCDB. *J Gastrointest Surg* 22:117–23
24. Chen L, Song Y, Zhang Y, et al (2018) Exploration of the exact prognostic significance of lymphatic metastasis in jejunoileal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 25:2067–74
25. Pasquer A, Walter T, Rousset P, et al (2016) Lymphadenectomy during small bowel neuroendocrine tumor surgery: the concept of skip metastases. *Ann Surg Oncol* 23:804–8
26. Amiot A, Messing B, Corcos O, et al (2013) Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 32:368–74
27. Buchman AL, Scolapio J, Fryer J (2003) AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 124: 1111–34
28. Cosnes J (2000) Short bowel, operated bowel. *Gastroenterol Clin Biol* 24:B31–B8
29. Nightingale JM (1994) The Sir David Cuthbertson medal lecture. Clinical problems of a short bowel and their treatment. *Proc Nutr Soc* 53:373–91
30. Messing B, Badran A, Messing B, et al (2005) In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M (eds). *Conséquences des résections intestinales : physiopathologie, clinique, traitements diététique et médicamenteux*. Gastroentérologie. Ellipses, Paris