

# TUMEURS ENDOCRINES PANCREATIQUES METASTATIQUES BIEN DIFFERENCIEES

**Bertrand DOUSSET**

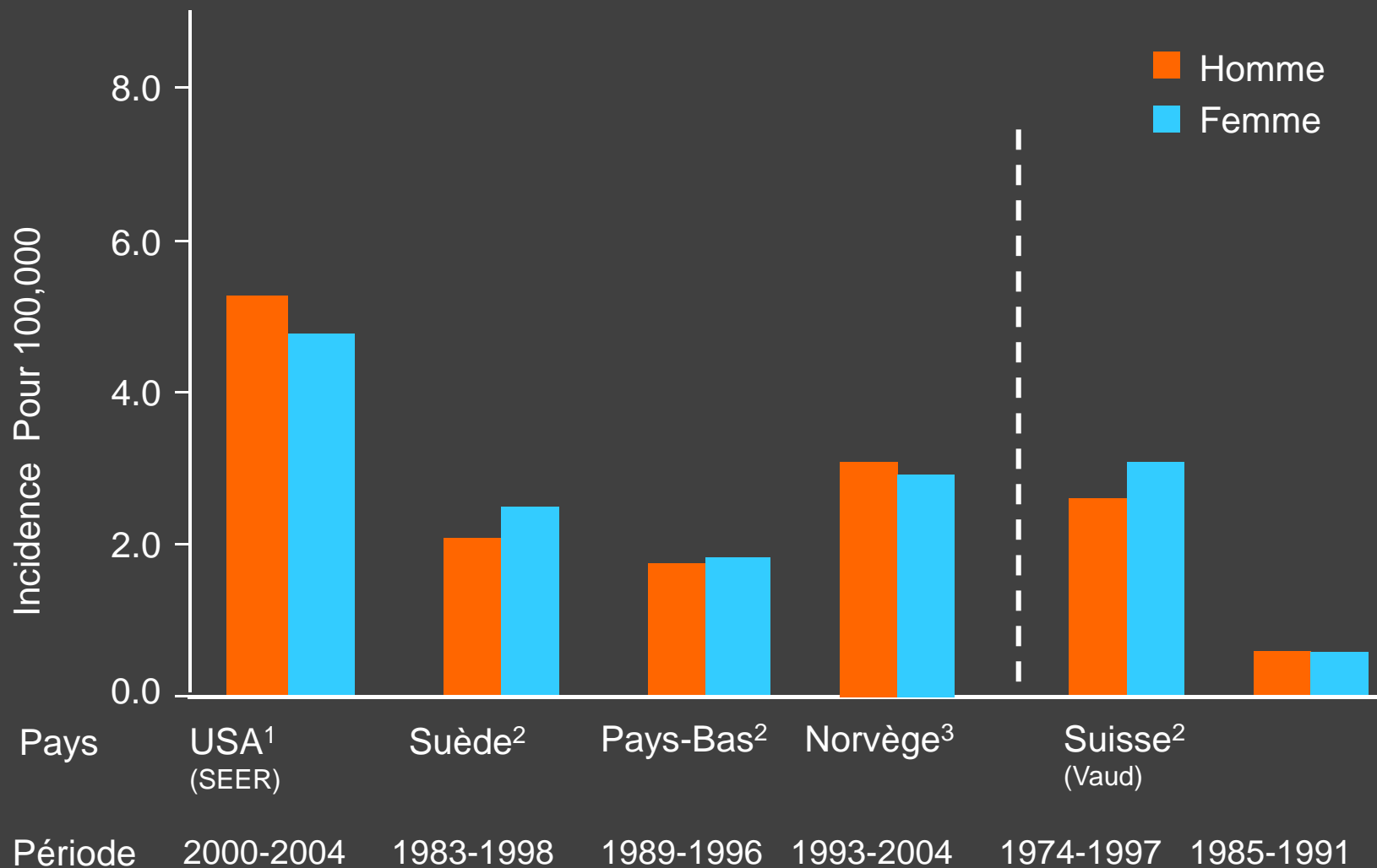
**Service de Chirurgie Digestive, Hépto-biliaire et Endocrinienne  
Hôpital Cochin**

# INTRODUCTION

## Tumeurs endocrines pancréatiques métastatiques

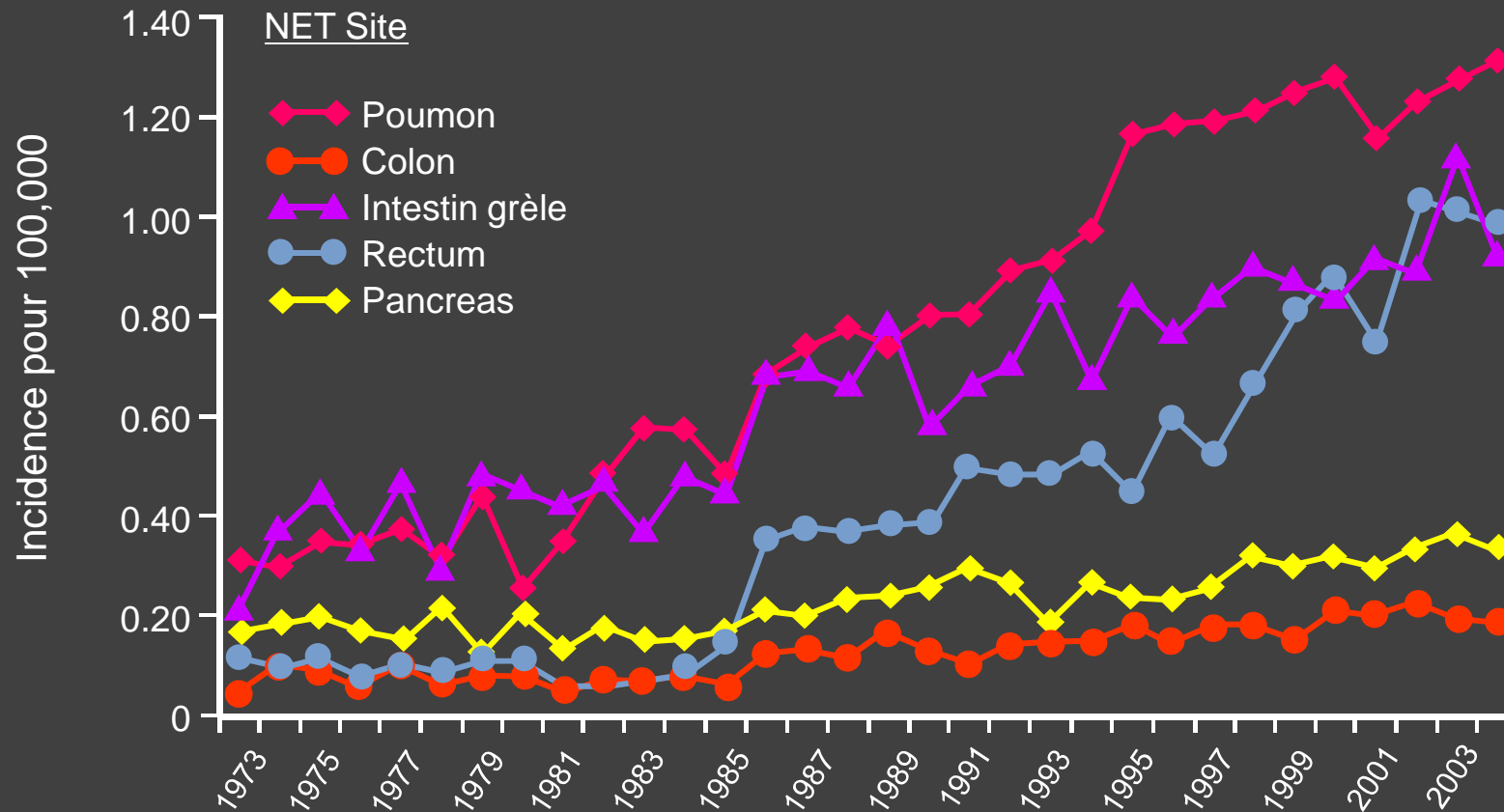
- **TEP fonctionnelles**
  - Insulinome, Gastrinome
  - Vipome, Glucagonome
- **TEP non fonctionnelles**
- **TE digestives (ex tumeurs carcinoïdes)**

# EPIDEMIOLOGIE DES TNE



1. Yao J, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072. 2. Taal BG, Visser O. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1):3-7. 3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. *Cancer*. 2008;113:2655-2664.

# EPIDEMIOLOGIE DES TNE



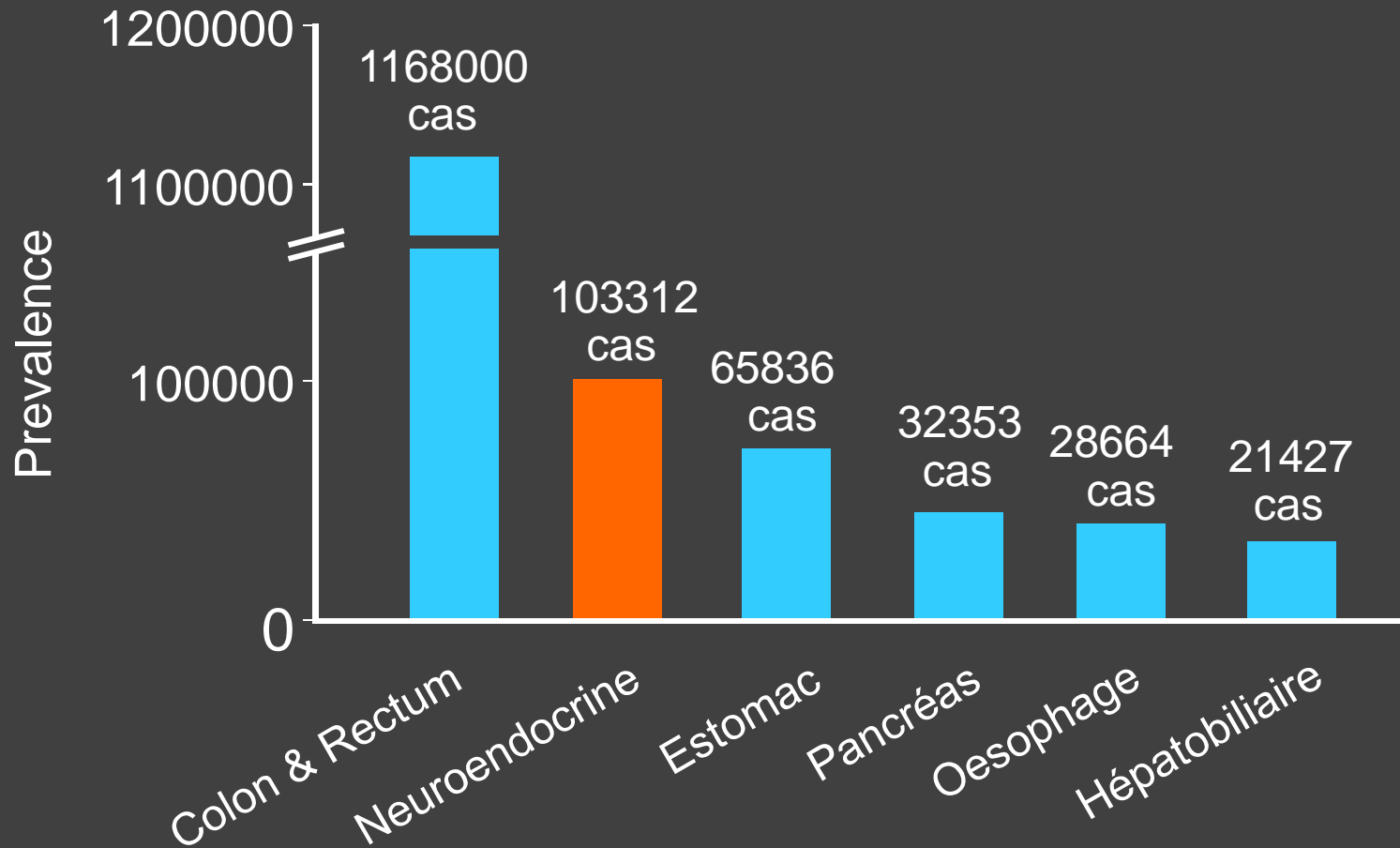
**Incidence multipliée par 5 entre 1975 et 2004**

**Incidence multipliée par 7 dans le registre norvégien**

SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results (for malignant NET)

Yao J, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-3072.

# EPIDEMIOLOGIE DES TNE



1. Yao J, Hassan M, Phan A, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072. 2. Taal BG, Visser O. *Neuroendocrinology*. 2004;80(suppl 1):3-7. 3. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. *Cancer*. 2008;113:2655-2664.

# CLASSIFICATION DES TUMEURS ENDOCRINES PANCREATIQUES

	Tumeur endocrine bien différenciée		Carcinome endocrine	
	Bénigne	Malignité Incertaine	Bien différencié	Peu différencié
<b>Type</b>	Insulinome Microadénome non fonctionnel (< 0,5 cm) Glucagonome Somatostinome Gastrinome VIPome Autres (non fonctionnelles, fonctionnelles)	Glucagonome Somatostinome Gastrinome VIPome Autres (non fonctionnelles, fonctionnelles) Insulinome	Glucagonome Somatostinome Gastrinome VIPome Insulinome Production de sérotonine avec syndrome carcinoïde Production d'ACTH avec syndrome de Cushing Tumeurs non fonctionnelles	Carcinome à petites cellules
<b>Nécrose</b>		Possible	Possible	Fréquente
<b>Invasion vasculaire ou périneurale</b>	Non	Possible	Possible*	
<b>Taille</b>	< 2 cm	≥ 2 cm	Habituellement > 3 cm*	En moyenne 4 cm
<b>Index mitotique</b>	< 2 mitoses / 10 champs	2-10 mitoses / 10 champs	> 2 mitoses / 10 champs*	> 10 mitoses / 10 champs
<b>Index de prolifération (KI67)</b>	< 2 %	> 2 %	habituellement > 5 %*	10 % souvent > 50 %
<b>Invasion locale</b>	Intra-pancréatique	Intra-pancréatique	Extra-pancréatique*	Extra-pancréatique
<b>Métastases</b>	Non	Non	Possibles*	Habituelles

Solcia E et al., Endocrine tumors of the gastrointestinal tract. Histological typing of endocrine tumors. Berlin; Springer Verlag 2000: 56-68.  
De Lellis RA et al., World Health Organisation Classification of tumours : Pathology and genetics tumours of endocrine organs. Lyon, France, IARC Press. 2004

# CLASSIFICATION DES TUMEURS ENDOCRINES PANCREATIQUES

T- Tumeur primitive	
TX	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur limitée au pancréas et taille < 2 cm
T2	Tumeur limitée au pancréas et taille de 2-4 cm
T3	Tumeur limitée au pancréas et taille > 4 cm ou envahissant le duodénum ou le canal biliaire
T4	Tumeur envahissant les organes adjacents (estomac, rate, côlon, surrénale) ou la paroi de vaisseaux importants (axe coeliasque ou artère mésentérique supérieure)
N- Ganglions lymphatiques régionaux	
NX	Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
N0	Pas de métastases ganglionnaires lymphatiques régionales
N1	Métastases ganglionnaires lymphatiques régionales
M- Métastases à distance	
MX	Métastases à distance non évaluables
M0	Pas de métastases à distance
M1*	Métastases à distance

Stades de la maladie			
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T2	N0	M0
Stade IIB	T3	N0	M0
Stade IIIA	T4	N0	M0
Stade IIIB	Tout T	N1	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Grade	Index mitotique (10HPF*)	Index Ki67 (%**)
G1	< 2	≤ 2
G2	2-20	3-20
G3	> 20	> 20

\* 10 HPF (high power field) = 2 mm<sup>2</sup>, au moins 40 champs évalués dans les zones de plus haute densité mitotique.

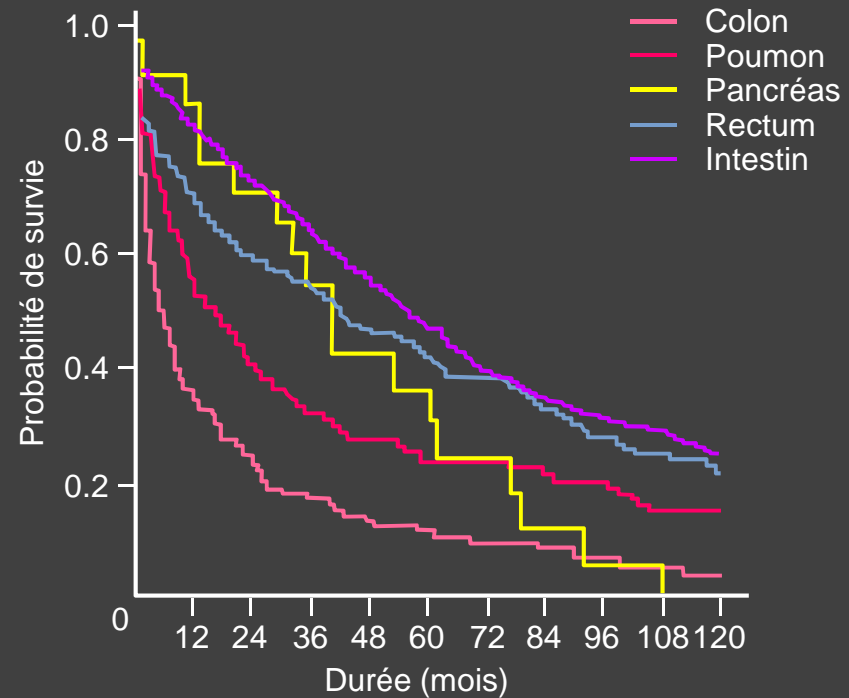
\*\* Anticorps MIB1 ; % sur 2000 cellules tumorales dans les zones de plus haute densité de cellules avec marquage nucléaire.

# PRONOSTIC DES TUMEURS ENDOCRINES

## Facteurs pronostiques

- Localisation tumeur primitive
- Stade de la tumeur
- Degré de différenciation/  
index de prolifération (PI)
- Grade de la tumeur
- Age et statut PS
- Présence de symptômes
- Tumeurs fonctionnelles

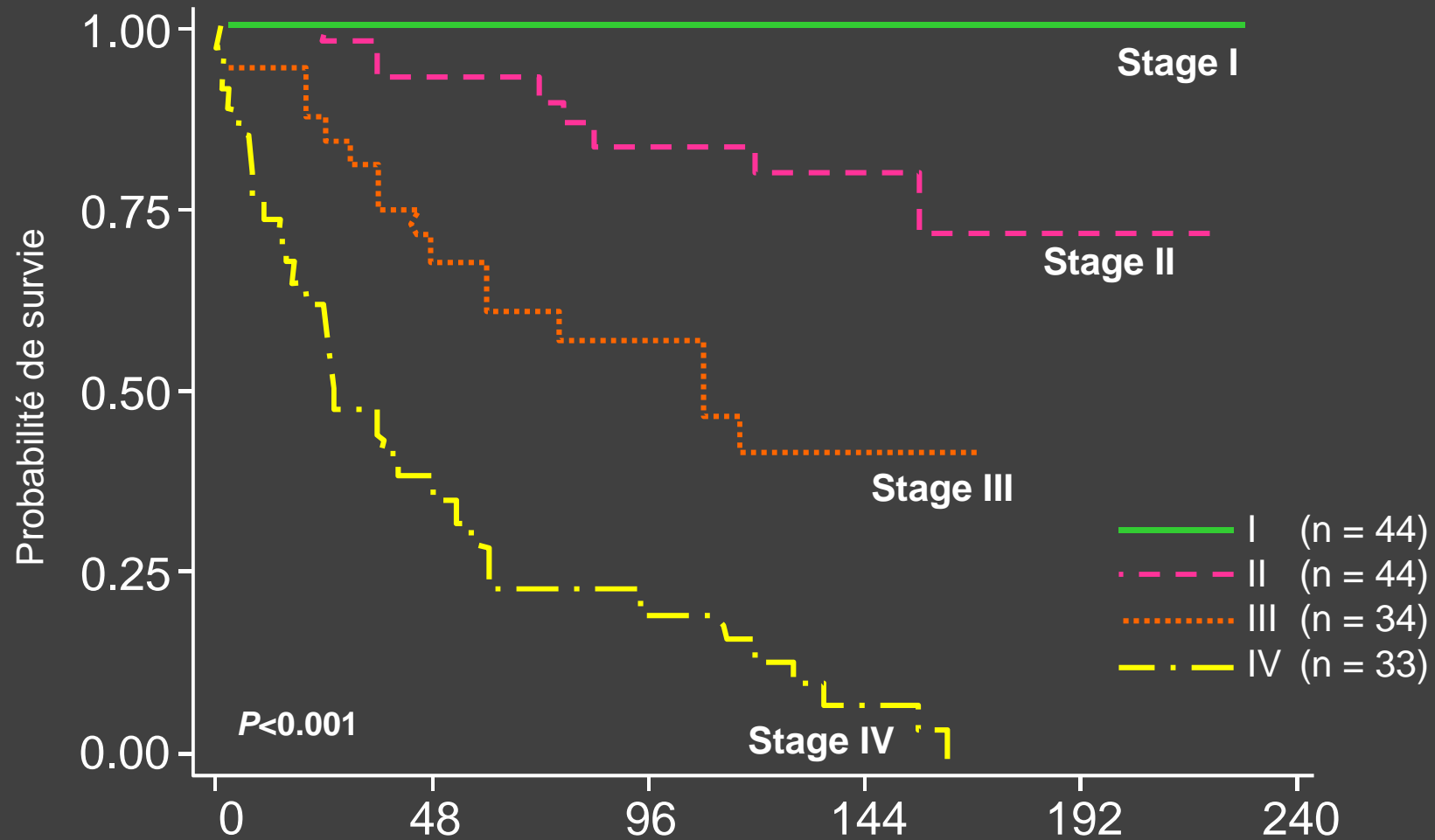
## Maladie métastatique



**65% des patients avec une TNE métastatique ne seront pas vivants à 5 ans**

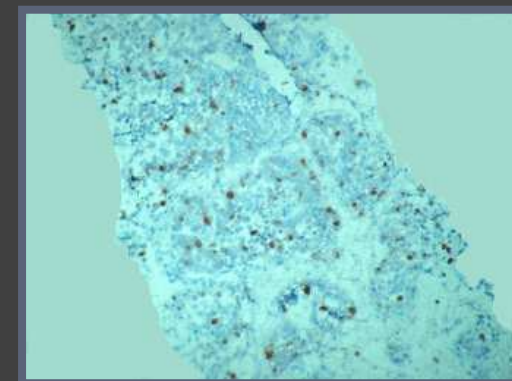
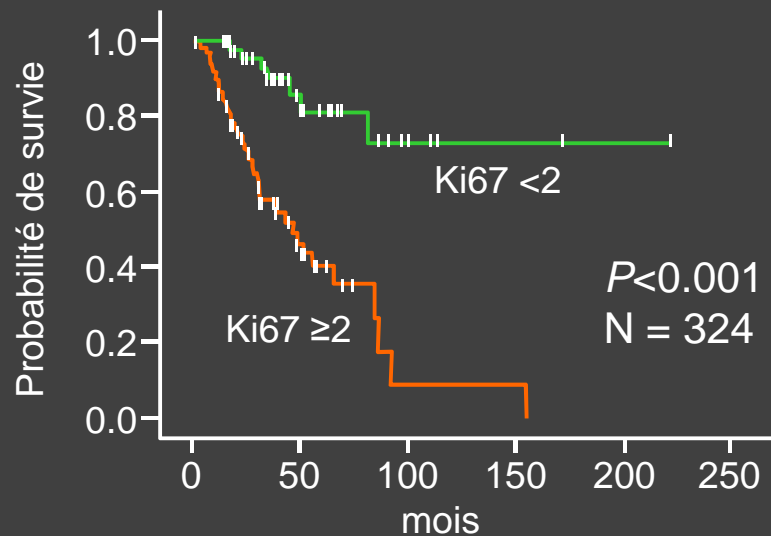
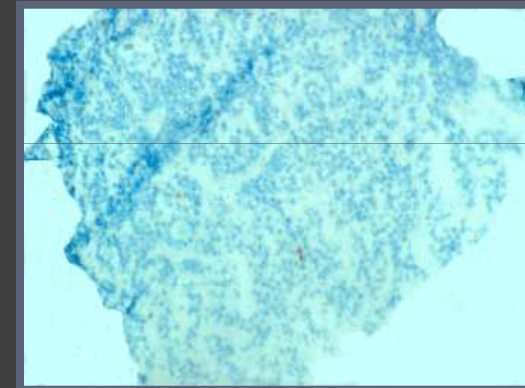
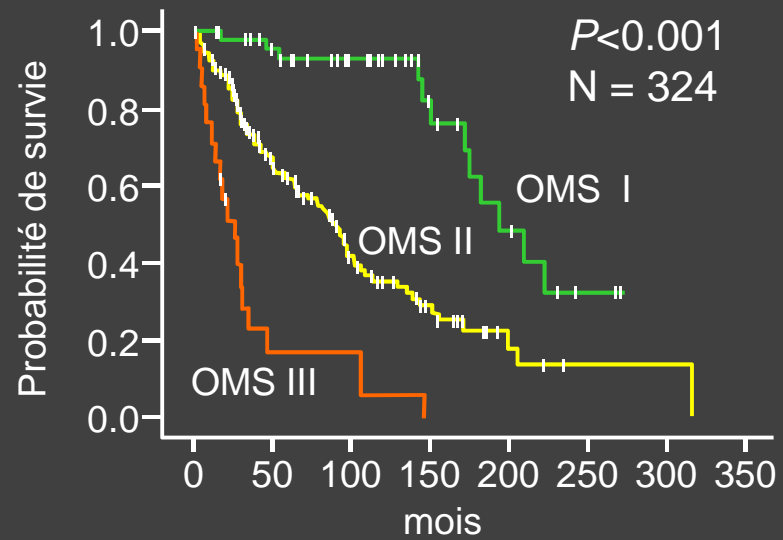


# PRONOSTIC DES TNE PANCREATIQUES : STADE



# PRONOSTIC DES TNE PANCREATIQUES

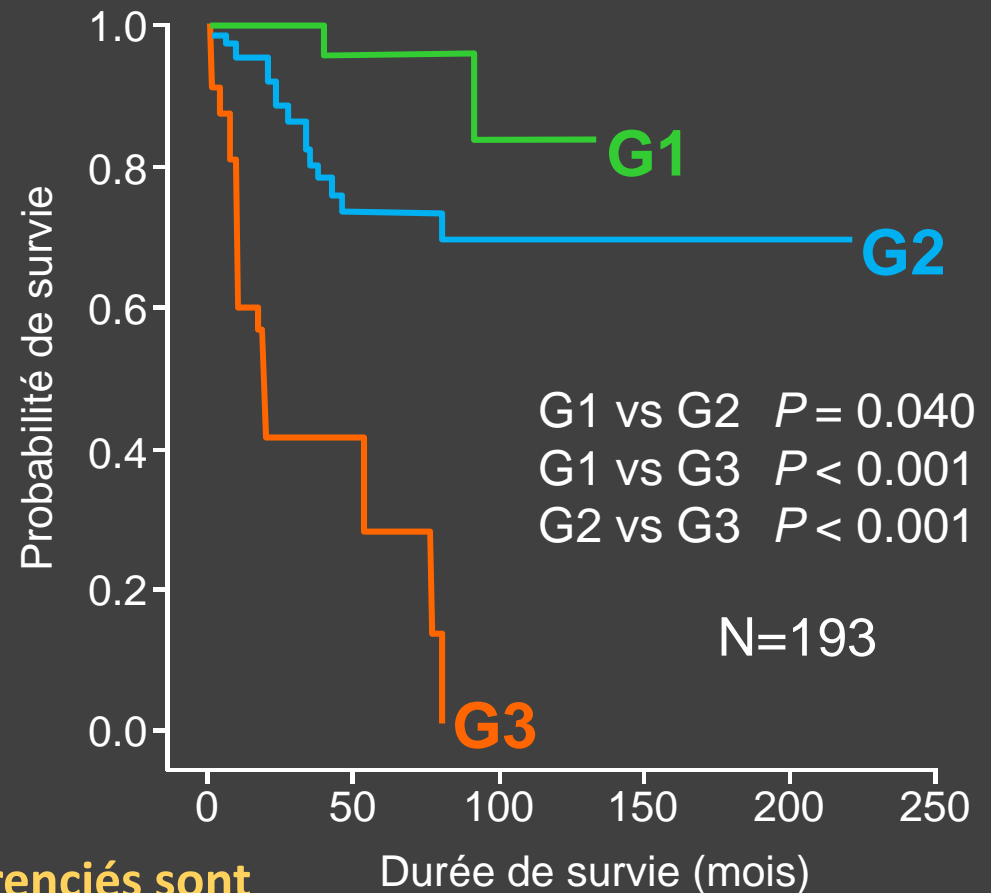
## DIFFERENTIATION ET INDEX DE PROLIFERATION



# PRONOSTIC DES TNE PANCREATIQUES

## GRADE DE LA TUMEUR

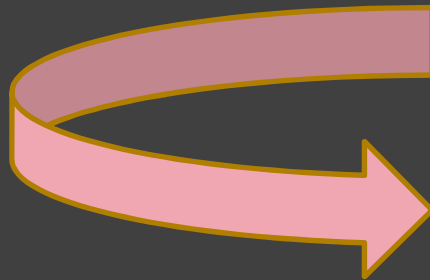
Grade	Grade des TNE	
	Index mitotique (10 HPF)	Index Ki67 (%)
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20



- Les carcinomes endocrines peu différenciés sont toujours de grade 3
- Les tumeurs de grade 3 ne sont pas toujours peu différenciées

# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

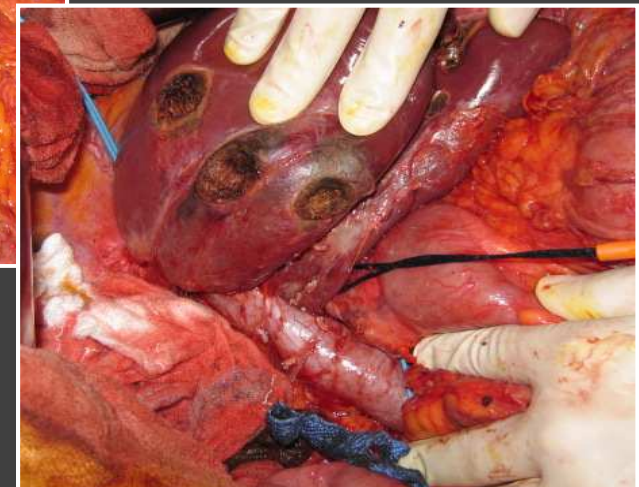
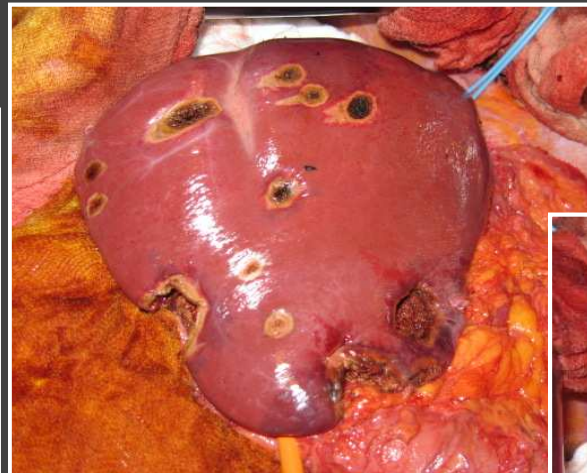
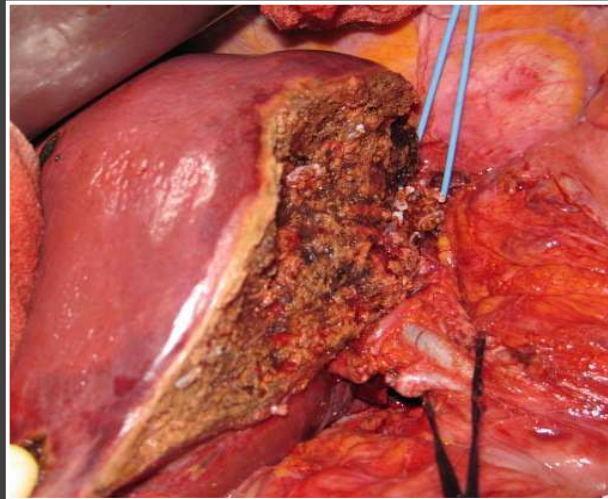
- Résécabilité
- Traitement chirurgical séquentiel ou combiné des MH synchrones (75%)
- Bilan lésionnel : imagerie des métastases hépatiques endocrines



**Chirurgie : Traitement de référence**

# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES RESECABILITE

- Technique
  - Volumétrie hépatique, embolisation portale
  - Thermoablation par radiofréquence, tumorectomies
  - hépatectomie sans clampage
- Exérèse hépatique en deux temps opératoires



# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## RESECABILITE

- Résultats
- Pas d'exérèse combinée pancréas + foie car morbi-mortalité augmentée
- Chirurgie en deux temps incluant le primitif

<i>Authors</i>	<i>Year</i>	<i>n</i>	<i>Curative resection (%)</i>	<i>Operative mortality (%)</i>	<i>Survival</i>
Que et al <sup>14</sup>	1995	74	38	3	73% at 4 y
Dousset et al <sup>15</sup>	1996	17	70	6	46% at 4 y
Chen et al <sup>16</sup>	1998	15	100	0	73% at 5 y
Chamberlain et al <sup>17</sup>	1999	34	44	6	76% at 5 y
Yao et al <sup>18</sup>	2001	16	100	0	70% at 5 y
Present series*	2002	47	53	5	71% at 5 y

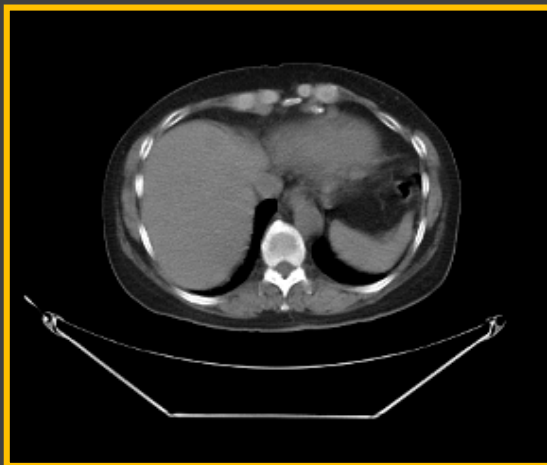
\*Does not include functional pancreatic endocrine tumors.

# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## BILAN LESIONNEL

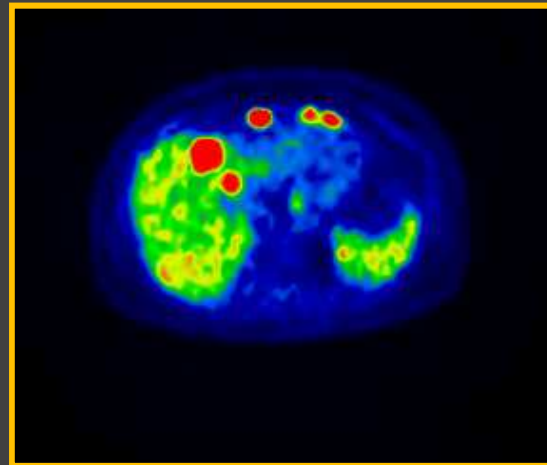
- **Imagerie**
  - IRM > TDM > SRS
  - Imagerie fonctionnelle FDG-PET > SRS
- **Imagerie fonctionnelle : l'avenir**
  - Seuil de détection
  - DOPA-PET, DOTATOC,  $^{11}\text{C}$ -5 HTP-PET

TDM



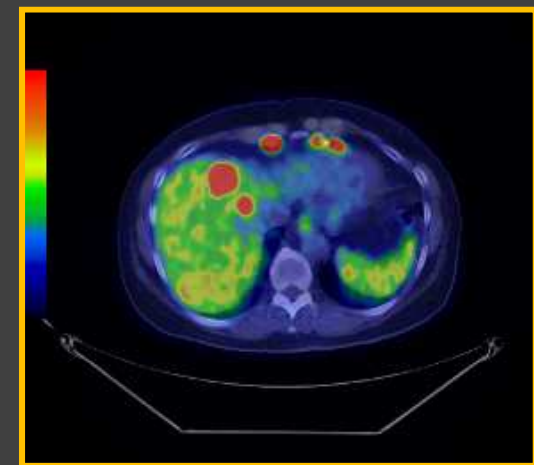
Imagerie  
anatomique

PET



Imagerie  
fonctionnelle

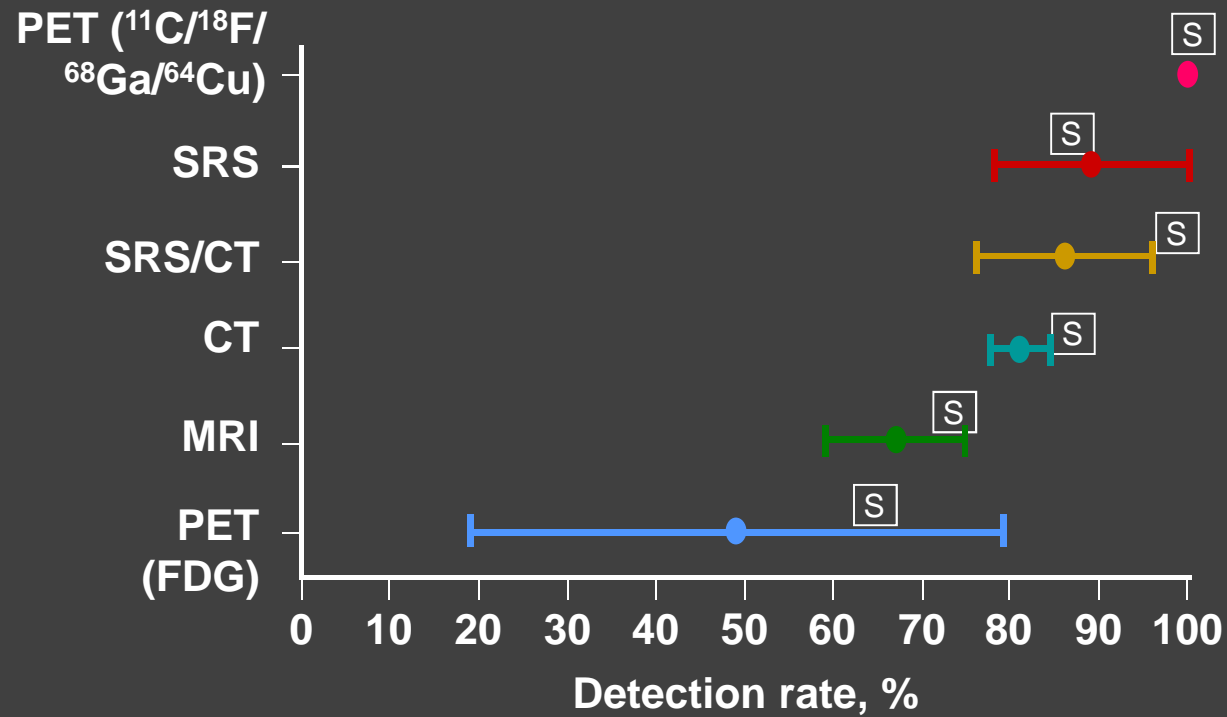
PET/TDM



Imagerie  
couplée

# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## BILAN LESIONNEL

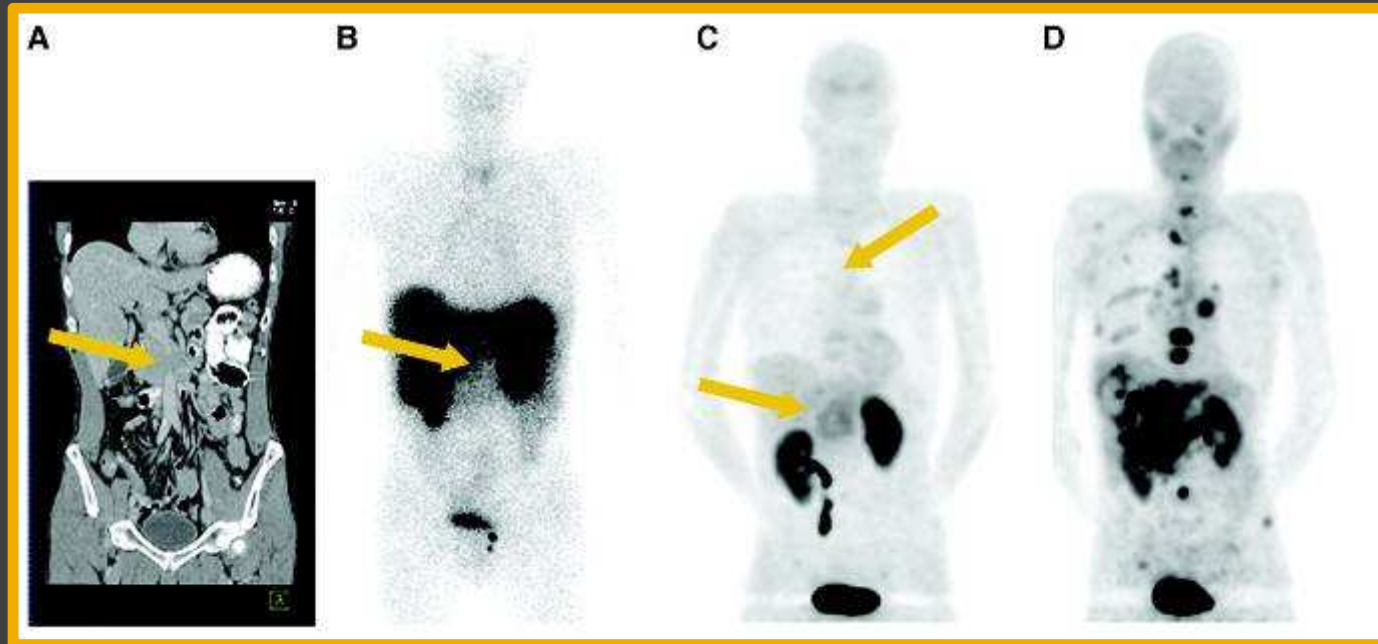


S = calculated sensitivity, PET = positron emission tomography, SRS = somatostatin receptor scintigraphy, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging, FDG = fluorodeoxyglucose



# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## BILAN LESIONNEL



Sensibilité  
faible

Sensibilité  
Forte

(A) TDM

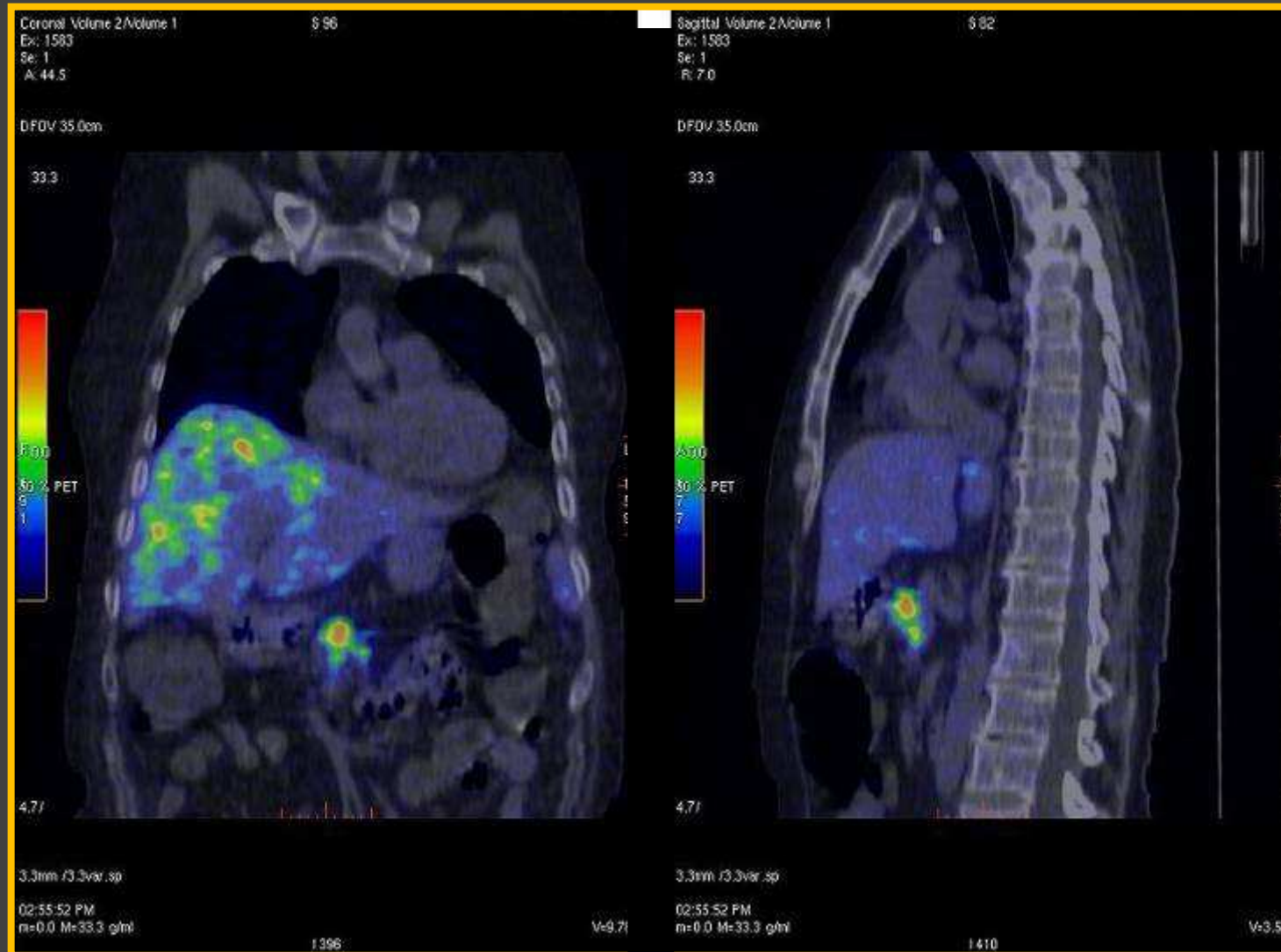
(B) Somatostatin-receptor Scintigraphy (SRS)

(C)  $^{18}\text{F}$ -dihydroxy-phenyl-alanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) positron emission tomography (PET)

(D)  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxy-tryptophan ( $^{11}\text{C}$ -5-HTP) PET

# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## BILAN LESIONNEL $^{68}\text{Gallium}$ DOTA-Octreotide



# TRAITEMENT CHIRURGICAL DES TEP METASTATIQUES

## Corrélations Anato-mo-Radiologiques



### Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors With a “Thin Slice” Pathological Examination

*They are Many More Than You Think . . .*

*Dominique Elias, MD, PhD,\* Jérémie H. Lefevre, MD,\* Pierre Duvillard, MD,† Diane Goéré, MD,\*  
Clarisse Dromain, MD,‡ Frédéric Dumont, MD,\* and Eric Baudin, MD§*

**TABLE 2.** Mean Accuracy of Each Examination in Detecting Liver Metastasis in 11 Patients With a Neuroendocrine Tumor

Examination	Accuracy (Mean $\pm$ SD-[min-max])
US	38.4% $\pm$ 23.7% (0%–80%)
US with contrast	38.2% $\pm$ 26% (9%–80%)
CT	37.6% $\pm$ 22.8% (2.3%–80%)
MRI	48.8% $\pm$ 26.5% (6.8%–100%)
SRS	23.9% $\pm$ 23.9% (0%–77%)
Intraoperative	51.9% $\pm$ 27.3% (9%–100%)

# CONCLUSIONS

## Tumeurs endocrines pancréatiques métastatiques

- **Traitement chirurgical séquentiel**
  - Exérèse pancréatique + foie gauche
  - Hépatectomie droite
- **Imagerie**
  - 30 à 50% des lésions non vues
  - Imagerie combinée (DOPA-PET, DOTATOC)
- **Avenir : radiothérapie métabolique par analogues marqués de la SMS**
- **Analogues retards de la sandostatine**