
Chirurgie des tumeurs neuro-endocrines du pancréas (TEP) dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)

M. ROTHMUND

Klinik für Viszeral, Thorax und Gefässchirurgie
Klinikum der Philipps Universität
Baldingerstr.
35043 Marburg
DEUTSCHLAND

Correspondance :
rothmund@med.uni-marburg.de

Résumé

Le but de cette étude est d'étudier le résultat d'une approche chirurgicale agressive des tumeurs neuro-endocrines duodéno-pancréatiques (TEP) survenant dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type I (NEM I). Il n'y a pas encore de consensus sur leur traitement. Nous avons pris le parti d'opérer tous les patients atteints de NEM I porteurs de TEP fonctionnelles et aussi de TEP non fonctionnelles visualisées en imagerie d'un diamètre supérieur à 1 cm. Tous les opérés ont été suivis annuellement depuis 1997 par tests biochimiques et imagerie. 26 patients avec NEM I génétiquement confirmée ont bénéficié d'une résection duodéno-pancréatique pour TEP fonctionnelles (n=17) ou TEP non fonctionnelles (n = 9). 10 patients (38%) étaient porteurs des tumeurs malignes définies par la présence d'adénopathies envahies (n=10) et/ou métastases distales (n=2). L'approche chirurgicale a été sélective suivant le type, la localisation et la taille des TEP. 4 patients avec syndrome de Zollinger Ellison (SZE) ont bénéficié d'une duodéno-pancréatectomie céphalique avec préservation pylorique (DPCPP) comme intervention initiale ou réintervention. 20 patients ont bénéficié d'autres types de résection duodéno-pancréatique et deux d'une énucléation d'une TEP solitaire. Après un suivi moyen de 83 mois [extrême 5-241], 24 opérés sont vivants et 2 sont décédés de cause non liée à la maladie pancréatique. Tous les opérés pour insulinome ou vipome et 7 des 11 opérés pour SZE sont biologiquement guéris dont les quatre patients ayant bénéficié d'une DPCPP pour SZE. Néanmoins, 19/26 (73%) ont développé de nouvelles TEP de petite taille, inférieures à 1 cm, dans le moignon pancréatique mais aucun n'a pour l'instant de métastase détectable en imagerie.

En conclusion, la chirurgie précoce et agressive des TEP chez les patients atteints de NEM I prévient le développement de métastases hépatiques qui constituent la plus létale des composantes de la maladie. La DPCPP pourrait bien être le procédé de choix pour le traitement des SZE dans le cadre des NEM I, si d'autres études menées à grande échelle le confirment.

Mots clés : Pancréas / Tumeurs neuro-endocrines / Génétique / Chirurgie

Abstract

Surgical treatment of duodenopancreatic neuroendocrine tumors (PETs) associated with multiple neoplasia type 1 (MEN1).

Objective: To evaluate the outcome of an aggressive surgical approach for duodenopancreatic neuroendocrine tumors (PETs) associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1).

Summary Background Data: The management of PETs is still controversial in the setting of the autosomal dominant inherited MEN1-syndrome.

Methods: MEN1 patients that had either biochemical evidence of functioning PETs or visualized non-functioning PETs larger than 1 cm in size on imaging were operated on. Since 1997 patients were followed annually by biochemical testing and imaging studies.

Results: Twenty six genetically confirmed MEN1 patients underwent duodenopancreatic resection for functioning (n=17) or non-functioning (n=9) PETs. Ten (38%) patients had malignant PETs as characterized by the presence of lymph node (10 patients) and/or distant metastases (2 patients). The surgical approach was selected based on the type, location and size of PETs. Four ZES patients required pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (PPPD) as initial or redo procedure, 20 patients underwent other duodenopancreatic resections and 2 patients had single enucleations of PETs. After median 83 (range 5-241) months 24 patients were alive and 2 patients were deceased of an unrelated cause. All patients with insulinoma or vipoma and 7 of 11 patients with ZES were biochemically cured, including the ZES patients who underwent PPPD. However, 19 of 26 (73%) patients developed new small PETs (<1cm) in the pancreatic remnant, but no patient had yet detectable metastases on imaging.

Conclusion: Early and aggressive surgery of PETs in MEN1 patients prevents the development of liver metastases which are the most life-threatening determinant. PPPD might be the procedure of choice for MEN1-ZES, which has to be proven in large scale studies.

Keywords : Pancreas / Endocrine tumors / Genetics / Surgery

Introduction

Le traitement chirurgical des tumeurs neuro-endocrines du pancréas est controversé tant sur le plan de la technique chirurgicale que sur le moment d'intervenir. D'un autre côté, il est admis que le traitement chirurgical de ces

tumeurs est particulièrement important, puisque la majorité de malades atteints d'une NEM 1 vont mourir des métastases de ces tumeurs neuro-endocrines du pancréas. Dans notre service nous avons opéré ces malades précocement et d'une façon agressive pour prévenir le développement de métastases à distance, et pour éviter

ainsi le décès du patient du fait de la maladie. Dans le texte suivant, notre prise en charge chirurgicale nos résultats sur une période de vingt ans seront expliqués.

Premièrement, les tumeurs neuro-endocrines du pancréas de patients atteints d'une NEM 1 deviennent symptomatiques entre quarante et cinquante ans bien que les anomalies biologiques et la formation de la tumeur surviennent souvent plus tôt. Il a été démontré que le syndrome sécrétoire dû à l'excès d'hormones, correspond à une manifestation tardive de la maladie ; son apparition signe l'existence de métastases à distance chez 30 à 50 % des malades (1). Deuxièmement, les tumeurs neuro-endocrines du pancréas sont la cause la plus fréquente de décès chez les patients atteints d'une NEM 1 (2). Le but de la chirurgie pour ces patients est de prévenir le développement de métastases hépatiques qui sont le facteur de mauvais pronostic le plus important (3, 4).

Les gastrinomes, responsables du syndrome de Zollinger-Ellison, représentent les tumeurs neuro-endocrines du pancréas les plus souvent associées à la NEM 1. Ces tumeurs sont habituellement localisées dans le duodénum et plus rarement dans le pancréas. Les tumeurs neuroendocrines non-sécrétantes sont plus fréquentes que l'insulinome ou le VIPome.

Le traitement des tumeurs neuro-endocrines du pancréas dans le cadre d'une NEM 1 et particulièrement des gastrinomes est un sujet de controverse. Certaines équipes proposent un traitement médical avec des inhibiteurs de pompe à protons pour contrôler l'effet de l'hypergastrinémie. Ils ne proposent un traitement chirurgical que lorsque la taille de la tumeur dépasse 3 centimètres, car au-delà de cette taille le risque d'apparition de métastases hépatiques augmente significativement (5, 6).

D'un autre côté, d'autres équipes dont la nôtre proposent un traitement chirurgical à partir du moment où le diagnostic sur le plan biologique a été établi, même en l'absence d'examen d'imagerie positif (7). Concernant la technique chirurgicale, certaines équipes préfèrent la pancréatectomie gauche avec énucléation des tumeurs de la tête du pancréas, associée à une duodénotomie dans le but de réséquer les microgastrinomes du duodénum. C'est la technique prônée par Thompson (8). D'autres préfèrent la DPC avec conservation pylorique pour réséquer avec le duodénum l'organe à l'origine des microgastrinomes. Le traitement des insulinomes, VIPomes et des autres tumeurs plus rares est moins discuté (9).

Notre préférence pour un traitement chirurgical agressif est basée sur l'observation que les tumeurs neuro-endocrines du pancréas sont souvent malignes et que les manifestations cliniques sont contrôlées de façon efficace par une chirurgie adéquate. Nous avons évalué de manière prospective notre stratégie de prise en charge agressive de patients NEM 1 atteints d'une tumeur neuro-endocrine du pancréas.

La présence de symptômes et l'augmentation de marqueurs biologiques: gastrine, insuline, VIP nous a fait poser l'indication chirurgicale. Pour les tumeurs neuro-endocrines non-sécrétantes, nous avons posé l'indication chirurgicale quand la plus grande tumeur dépassait 1 cm de diamètre. La présence de métastases hépatiques bi-

lobaires et disséminées a été considérée comme une contre-indication à la chirurgie.

Notre expérience

Dans le groupe de 44 malades atteints d'une NEM 1 prouvée génétiquement, 36 malades (86%) avaient des tumeurs neuro-endocrines du pancréas. Vingt-six patients ont été opérés (65%). Les 10 autres malades étaient surveillés régulièrement. L'âge médian était de 38 ans. Onze patients avaient un syndrome de Zollinger-Ellison, 9 patients une tumeur non-sécrétante, 5 un insulinome et un patient un VIPome.

Vingt malades sur les 26 opérés avaient des tumeurs neuro-endocrines multiples du pancréas (77%). Deux des patients avec un syndrome de Zollinger-Ellison avaient une tumeur pancréatique, les 9 autres des tumeurs du duodénum. Chez 10 de ces 26 malades (38%) la tumeur était maligne avec des métastases ganglionnaires ou à distance.

Dans le groupe de 11 malades avec un syndrome de Zollinger-Ellison : 1 patient a bénéficié d'une duodénotomie avec exérèse des gastrinomes duodénaux, 2 ont eu une DPC avec conservation pylorique et 8 ont été opérés selon la technique de Thompson (pancréatectomie gauche, énucléation des tumeurs de la tête du pancréas et curage ganglionnaire).

Quatre patients ont été ré-opérés pour une récurrence du syndrome de Zollinger-Ellison: une DPC avec conservation pylorique a été réalisée chez deux d'entre eux, un patient a bénéficié d'une excision locale d'un gastrinome duodénal et un autre d'une énucléation dans la queue du pancréas. La DPC avec conservation pylorique a été réalisée uniquement dans les cas où l'artériographie avec injection sélective de sécrétine a permis de localiser la source de gastrine dans la tête du pancréas ou dans le duodénum (fig. 1).

Chez les autres malades (insulinome, tumeur non-sécrétante et VIPome), l'opération la plus fréquemment réalisée était une pancréatectomie gauche avec ou sans énucléation des tumeurs dans la tête du pancréas. Une énucléation a été réalisée chez 6 patients et une pancréatectomie médiane chez un patient. Dans ce groupe 4 patients ont été ré-opérés. Le patient atteint du VIPome a été opéré à deux reprises en raison d'une récurrence locale et de métastases hépatiques. Les 3 malades atteints de tumeur non-sécrétante ont bénéficié d'une résection de métastases pulmonaires ou de l'enucléation de nouvelles tumeurs pancréatiques (fig. 2).

Dans les suites de ces 32 interventions sur le pancréas, 12 malades ont développé des fistules pancréatiques (37%). Aucune fistule n'a nécessité une ré-opération. Dans la période post-opératoire immédiate, 3 ré-opérations ont été nécessaires pour abcès intra-abdominal ou hémorragie. La mortalité post-opératoire était nulle. Un patient parmi les 26 a développé un diabète non-insulino dépendant. Aucun patient n'a présenté une insuffisance pancréatique exocrine.

Nous n'avons pas observé de corrélation significative entre la taille de la tumeur et la présence de métastases

ganglionnaires ou à distance. Chez tous les malades atteints d'un gastrinome duodénal, des métastases ganglionnaires ont été découvertes pendant l'opération initiale, indépendamment de la taille de la tumeur primitive. Un patient avec un gastrinome de 2,5 cm de diamètre avait déjà développé des métastases hépatiques.

Les patients atteints d'insulinome n'avaient pas de métastases; mais parmi 4 patients avec une tumeur non-sécrétante, 2 avaient des métastases ganglionnaires. Un patient avait une métastase hépatique avec une tumeur primitive supérieure à 3 cm. Chez un autre malade avec une tumeur primitive de moins de 2 cm est apparue une métastase pulmonaire (fig. 3).

En conclusion nous n'avons pas pu établir une corrélation entre la taille de la tumeur primitive et l'apparition de métastases hépatiques. Néanmoins notre base de données est plutôt réduite. Sept patients parmi les 11 avec un syndrome de Zollinger-Ellison sont guéris sur le plan biologique (63%). Une DPC avec conservation pylorique a été réalisée chez 4 parmi ces 7 patients guéris. Quatre malades avec un taux élevé de gastrine ont développé de nouvelles tumeurs dans le duodénum ou le pancréas. Un malade avec une insulinome a développé une tumeur non-sécrétante du pancréas et tous les malades avec des tumeurs non-sécrétantes ont développé de nouvelles tumeurs dans le pancréas restant (fig. 4).

Conclusion

En conclusion, aucun des 26 malades n'est décédé suite à la NEM 1, cependant 2 d'entre eux sont décédés pour une autre raison. Grâce à notre stratégie agressive, aucun patient atteint d'un syndrome de Zollinger-Ellison, d'un insulinome ou d'une tumeur non-sécrétant n'a développé de métastases à distance. Il n'y a pas de corrélation entre la taille de la tumeur primitive et l'apparition de métastases.

Nos résultats montrent que le traitement chirurgical agressif et précoce des tumeurs neuro-endocrines du pan-

créas chez les malades atteint d'une NEM 1 peut prévenir l'apparition de métastases à distance et particulièrement de métastases hépatiques qui représentent le facteur de mauvais pronostic le plus important.

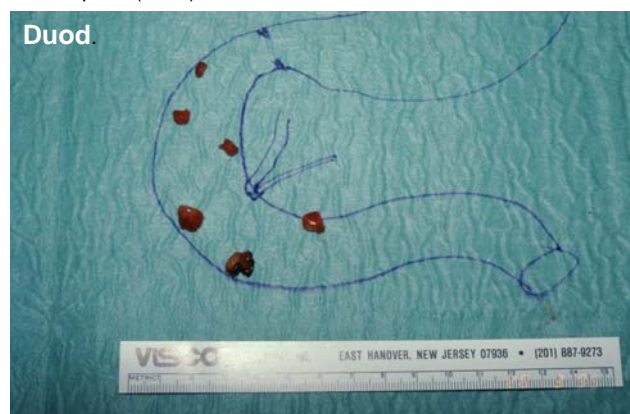
Nous considérons la DPC avec conservation pylorique comme la technique chirurgicale de choix pour les patients avec un syndrome de Zollinger-Ellison dans le cadre d'une NEM 1, car c'est la seule qui permet une survie prolongée.

Références

1. Åkerström G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 558-69
2. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells JA, Norton JA. Lethality of multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1998; 22: 581-7
3. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 615-30
4. Cardiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison Syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999; 116: 286-93
5. Mignon M, Ruzsiewicz P, Podevin P, Sabbagh L, et al. Current approach to the management of a gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia I. *World J Surg* 1993; 17: 489-97
6. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serano J et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635-44
7. Skogseid B, Öberg K, Eriksson B, Juhlin C, Granberg D, Åkerström G, Rastad J. Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1996; 20: 872-7
8. Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results on the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or both. *J Intern Med* 1998; 243: 495-500
9. Delcore R, Friesen SR. Role of pancreaticoduodenectomy in the management of primary duodenal wall gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surgery* 1995; 112: 1016-23

Figure 1. NEM 1 - SZE. Technique chirurgicale

Première opération
- duodénotomie (n = 1)
- DPC cons. pyl. (n = 2)
- Thompson (n = 8)



Ré-opération pour récidence
- DPC cons. pyl. (n = 2)
- duodénotomie (n = 1)
- PG avec énucléation (n = 1)

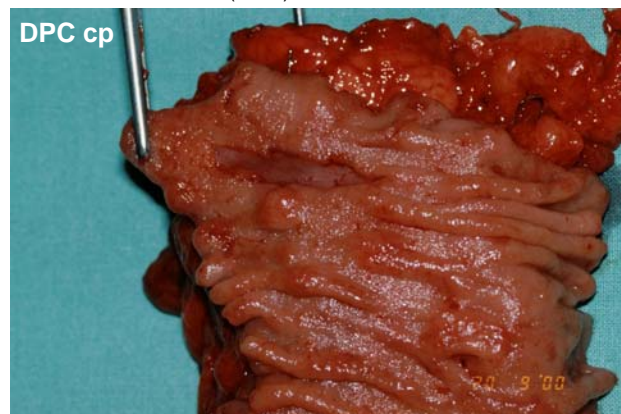


Figure 2. NEM 1 - TNP. Technique chirurgicale

Première opération

- Insulinome + TNS + VIPome (n = 15):
 - Énucléation seule (n = 6)
 - PG seule (n = 4)
 - PG + énucléation (n = 4)
 - pancréatect. méd. (n = 1)



Ré-opération

- VIPome (n = 1):
 - résection récurrence locale
 - résection métastases foie
- TNS (n = 3):
 - résection métastase pulm.
 - énucléation

Figure 3. NEM 1 - TNP. Taille de la tumeur et métastases

SZE			
Taille en cm	Nb patients	ggl	à distance
< 1	4	3	0
³ 1 - < 2	4	2	0
³ 2 - < 3	3	2	1 (foie)
autres TNP			
Taille en cm	Nb patients	ggl	à distance
< 1	2	0	0
≥ 1 - < 2	4	1	1 (poumon)
≥ 2 - < 3	5	0	0
≥ 3	4	2	1 (foie)

Figure 4. NEM 1 - TNP. Survie

Type de tumeur	Nb	Guérison biologique	Nouvelles TNP	Survie (en mois)
SZE	11	7 (4 DPC)	4	123 (38-213)
Insulinome	5	5	1	88 (10-241)
VIPome	1	1	0	175
Non-sécrétantes	9	-	9	43 (5-139)

Discussion

Intervention de JL Peix

1) Pensez-vous qu'il existe des gastrinomes pancréatiques car les études récentes concernant SZE et MEN 1 ne retrouvent que des gastrinomes duodénaux, ce qui amène à penser que beaucoup de lésions jadis considérées comme des gastrinomes étaient en fait des lésions sécrétant d'autres types hormonaux.

2) En raison du risque de carcinoïdes gastriques associés à l'hypergastrinémie, jugez-vous utile de toujours conserver le pylore après DPC même s'il existe de telles lésions, de plus volumineuses ?

Réponse de M Rothmund

1. Dans notre pratique nous n'avons jamais trouvé de tumeur pancréatique sécrétant de la gastrine dans le cadre des MEN1-SZE. Tous les gastrinomes ont été retrouvés dans le duodénum. L'immunohistochimie a montré que les tumeurs pancréatiques étaient non sécrétantes ou sécrétaient d'autres hormones. Dans l'étude plus large menée par le NIH (Weber, H.C. et al., Gastroenterology 1995 ; 109 : 1637-1649), la sécrétion de gastrine a été retrouvée chez très peu de patients : la plupart des tumeurs pancréatiques sécrétaient d'autres hormones ou se révélaient inactives.

2. En cas de volumineuse tumeur carcinoïde gastrique (>1 cm), je réaliserais dans le même temps la résection d'une partie de l'estomac et la DPC, mais ce cas de figure est très rare et je ne l'ai jamais rencontré.

Intervention de C Proye

Je félicite M Rothmund de la démonstration convaincante qu'il nous apporte de l'évolution de la chirurgie des gastrinomes génétiquement déterminés en faveur d'indications préférentielles de la duodéno pancréatectomie céphalique, plutôt que de l'intervention de Ann Arbor.

Je m'étonne que les carcinoïdes gastriques observés par JL Peix dans cette association avec les gastrinomes MEN 1 soient antraux et non pas fundiques, développés aux dépens des cellules entéro-chromaffines, comme il est classique, et comme je l'ai observé dans mon expérience.

Réponse de M Rothmund

Là encore d'après mon expérience, dans le cadre des MEN1-SZE, ces tumeurs neuro-endocrines gastriques sont le plus souvent localisées dans la partie proximale de l'estomac.

Intervention de D Jaeck

Enrichi de votre expérience, pensez-vous qu'il persiste des indications à l'opération décrite par Norman Thompson et si oui lesquelles ?

Réponse de M Rothmund

Je ne pense pas que l'intervention décrite par Norman Thompson soit en fin de compte indiquée dans les MEN1-SZE puisque elle néglige l'organe où se développent presque tous les gastrinomes, à savoir le duodénum. Ce point de vue paraît d'autant plus justifié après la découverte récente, chez les patients atteints de MEN1-SZE, de cellules endocrines précurseurs dans l'ensemble du duodénum (Anlauf, M. et al. Gastroenterology 2005;128:1187).

Par conséquent la DPC représente l'intervention de choix pour les patients qui développent un SZE dans le cadre d'une MEN1 et chez qui le test d'Imamura permet de localiser l'origine de sécrétion de la gastrine dans le duodénum.

Pour les patients jugés à risque pour ce type de chirurgie, une duodénotomie avec résection de microgastrinomes ainsi que l'énucléation des tumeurs volumineuses (>3 cm) dans le pancréas, quelle que soit l'hormone sécrétée, représentent encore la meilleure option pour empêcher le développement de métastases hépatiques..