

HOPITAL PAUL BROUSSE
CHB – HOPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS SUD – FRANCE



AMBASSADE DE FRANCE AU VIET NAM
FRANCE

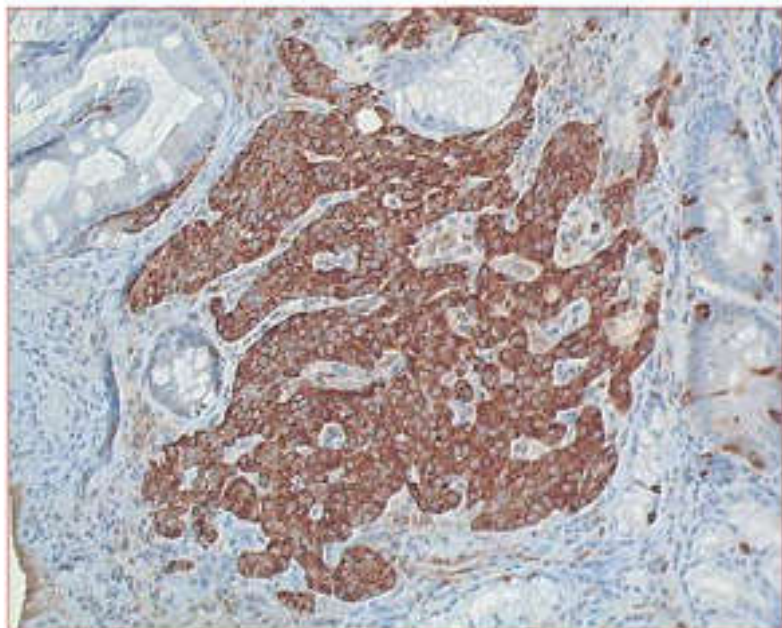


**DIPLÔME INTERUNIVERSITAIRE
DE CHIRURGIE DIGESTIVE, CANCÉROLOGIQUE ET CŒLIOSCOPIQUE
Module: HÉPATO-BILIO-PANCREATIQUE**

Métastases Tumeurs neuroendocrines

U thần kinh-nội tiết di căn

U thần kinh-nội tiết: Định nghĩa đơn giản



Hình thái học tuyến nội tiết
Chromogranine
A/Synaptophysine/ CD 56...
dương tính

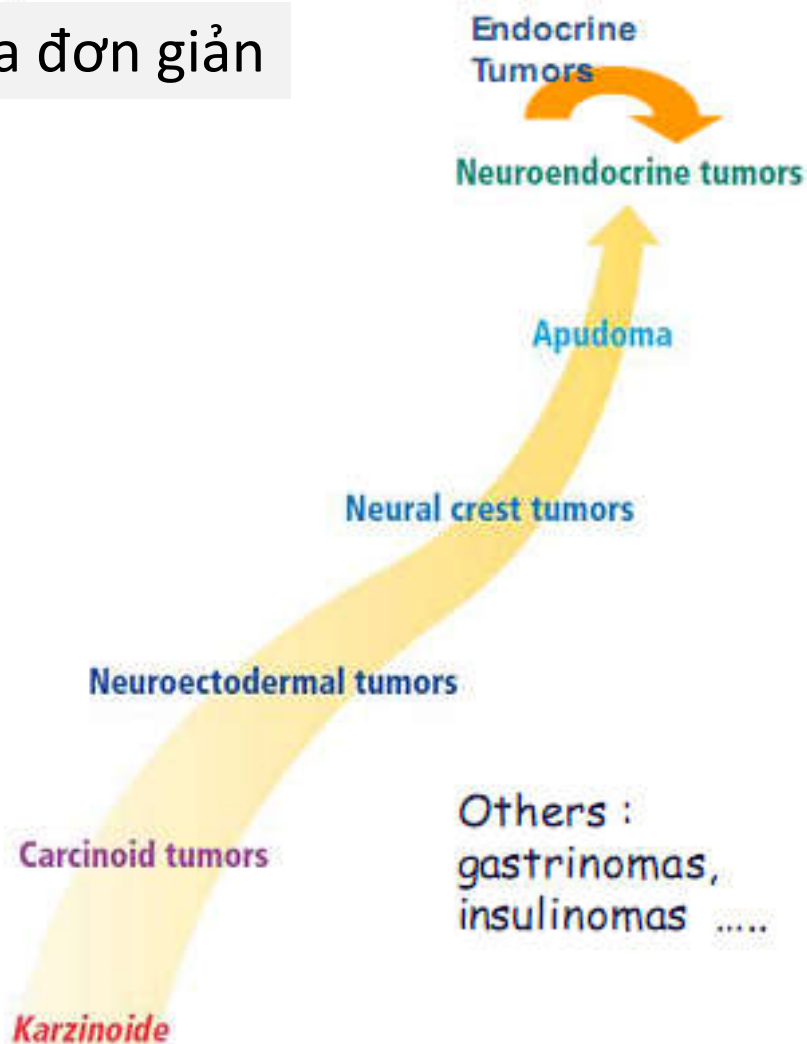


Figure 5. Evolution of the terminology applied to neuroendocrine tumors

Đặc điểm của khối u

Caractérisation

Đặc tính của khối u

PRIMARY PREVALENCES

EMBRYOLOGICAL ORIGIN

LARYNX <2%-1%

THYROID 2%-7%

PANCREAS 3%-5%

GASTRIC 5%-11%

DUODENUM 2%-6%

PANCREAS 2%-5%

ESOPH 11%-23%

COLON 2%-7%

APPENDIX 7%-9%

RECTUM 1%-4%

• Malade

- Bệnh:
 - Bệnh đồng thời?
 - Tình trạng thể trạng?
- Khối u
 - Triệu chứng tiết hormone?
 - Nồng độ Chromogranine A?
 - Bảng xếp loại WHO ENET 2010, Grade ENET 2006-7?
 - pTNM ENET 2006-7, UICC 2010?
 - Độ SRS
 - Đơn độc hoặc hội chứng di truyền?
 - Bệnh sử tự nhiên
- Nguyên ủy

-7

Gastro-enteropancreatic NET

Khối u thần kinh-nội tiết

Hội chứng	Bệnh trạng	Nguyên ủy
Insulinoma	Hạ đường huyết	Tụy
Glucagonoma	Huyết khối, suy mòn, ban hoại tử	
Gastrinoma	Loét sau hành tá tràng viêm thực quản, tiêu chảy	Tá tràng>tụy
VIPoma	Tiêu chảy, rối loạn chuyển hóa	Tụy>Pheochromocytoma, Neuroblastoma
SMStatinoma	ĐTĐ, sỏi mật, tiêu phân mỡ	Tụy=phế quản, tá tràng, CMT, Pheo...
HC Carcinoid	Tiêu chảy, bệnh tim do u carcinoid hen, xơ hóa	Hồi tràng, phế quản...
HC Cushing	Nhiễm khuẩn, suy mòn, THA, ĐTĐ	Tuyến ức, phế quản, Tụy...

GHRH, hypercalcémie ...

U TK-NT: Xếp loại theo WHO 2010

- Nhắc lại xếp loại khối u như đã định nghĩa trong bảng xếp hạng của Châu Âu

- Grade 1:

- Khối u nội tiết biệt hóa tốt với chỉ số phân bào dưới 2 và chỉ số tăng trưởng Ki67 dưới hoặc bằng 2%

- Grade 2:

- Khối u nội tiết biệt hóa tốt với chỉ số phân bào nằm giữa 2 và 20 và chỉ số tăng trưởng Ki67 nằm giữa 3 và 20%

U TK-NT: Xếp loại theo WHO 2010

- Nhận biết 4 dạng khối u:

- U TK-NT G1
- U TK-NT G2
- Carcinoma TK-NT

Carcinoma TK-NT loại tế bào nhỏ

Carcinoma TK-NT loại tế bào lớn

- Carcinoma kết hợp adeno-neuroendocrine

U TK-NT: Xếp loại WHO 2010

WHO 2010

WHO 2000

U TK-NT G1

U TK-NT biệt hóa “lành tính”

U TK-NT biệt hóa không rõ ràng với ít hơn 2 phân bào và Ki67 dưới hoặc bằng 2%

Carcinoma nội tiết biệt hóa với ít nhất 2 phân bào và Ki67 dưới hoặc bằng 2%

U TK-NT G2

U TK-NT biệt hóa không rõ với chỉ số
phân bào giữa 2 và 20 và/hoặc Ki67 giữa 3 và 20%

Carcinoma nội tiết biệt hóa với chỉ số phân bào giữa 2 và 20 và/hoặc Ki67 giữa 3 và 20%

Carcinoma TK-NT TB nhỏ

Carcinoma kém biệt hóa TB nhỏ

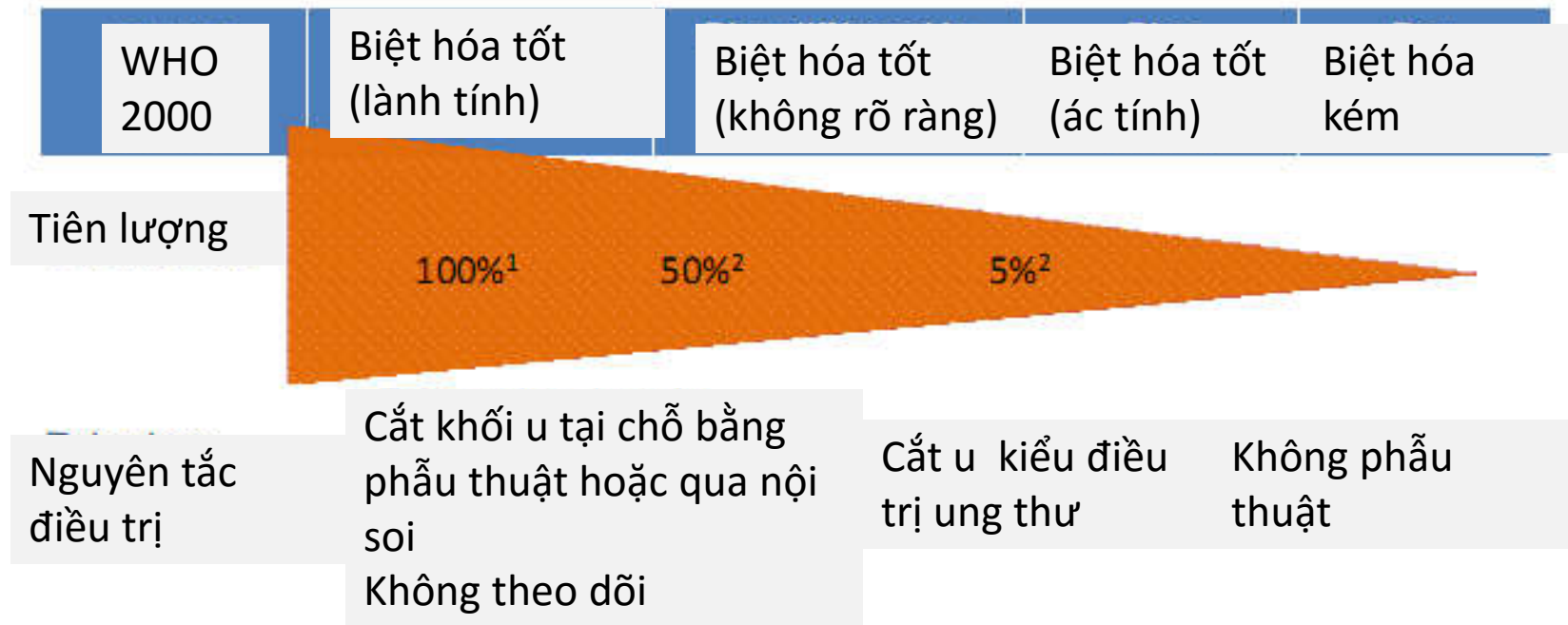
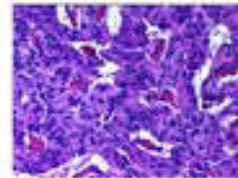
Carcinoma TK-NT TB lớn

Không có xếp loại liên quan

Carcinoma hỗn hợp adeno-neuroendocrine

U dạng hỗn hợp

Tiên lượng u TK-NT



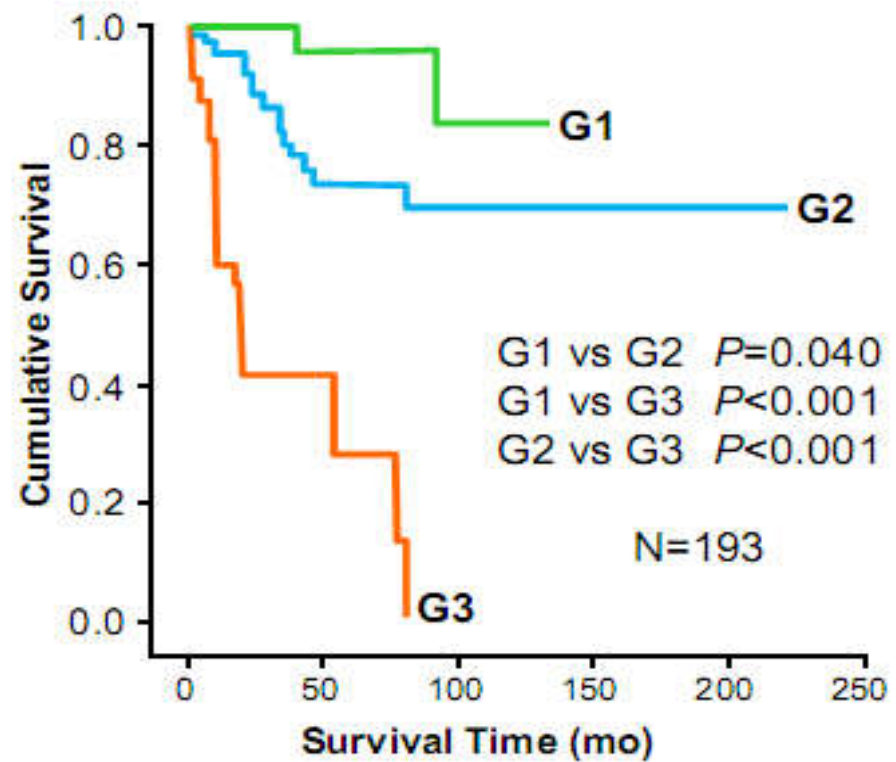
Pape et al. cancer 2008

Lepage et al. Gastroenterology 2007.

Tiêu lượng u TK-NT

Grade*	Mitotic count (10 HPF)	Ki67 index (%)
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

*ENETS and AJCC grading system



- 1 Rindi G. *Virchows Arch.* 2006.
- 2 Rindi G. *Virchows Arch.* 2007.
- 3 Pape UF. *Cancer.* 2008.

Tiên lượng u TK-NT

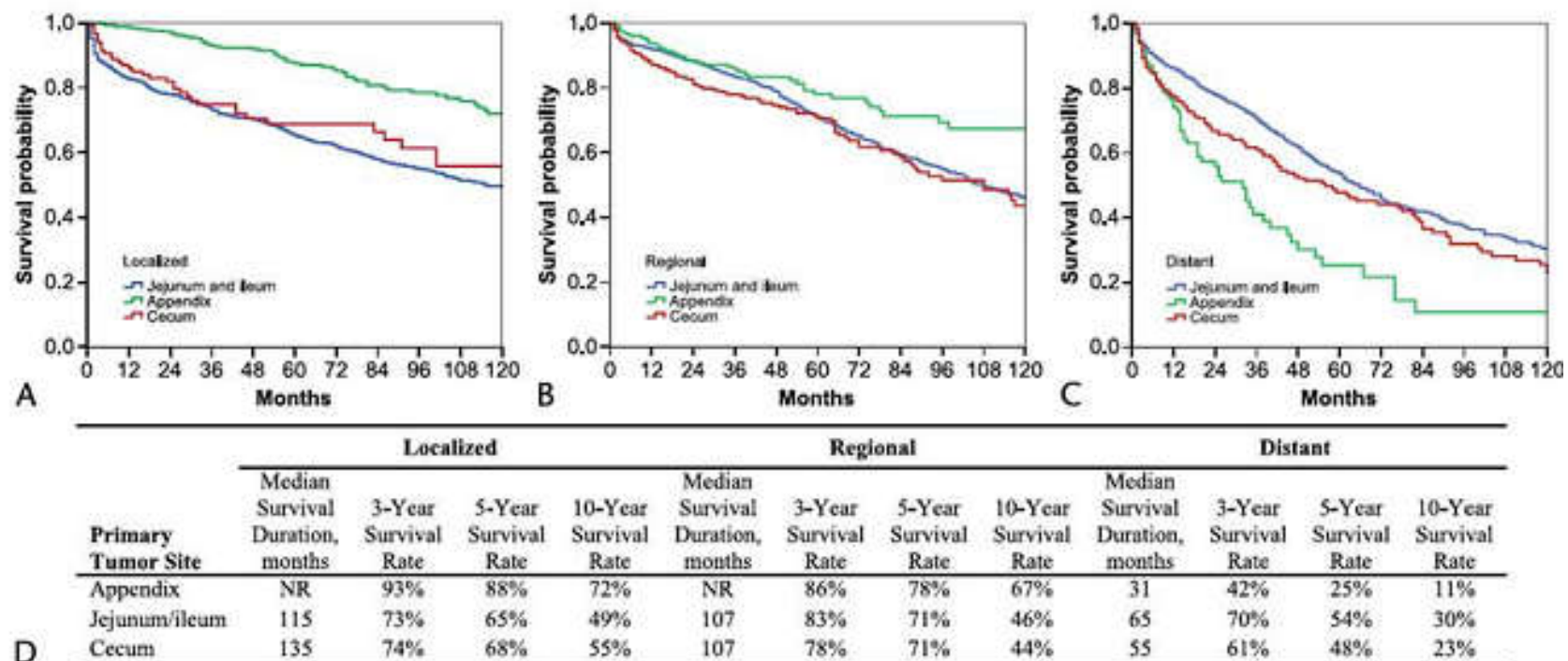
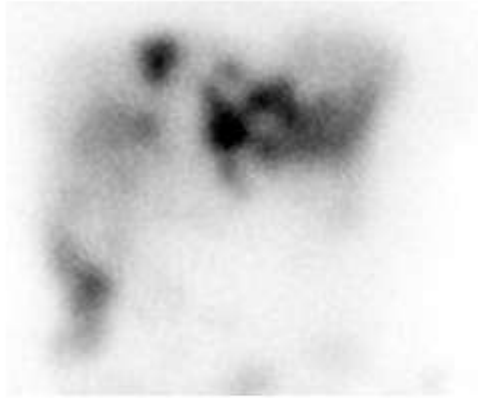


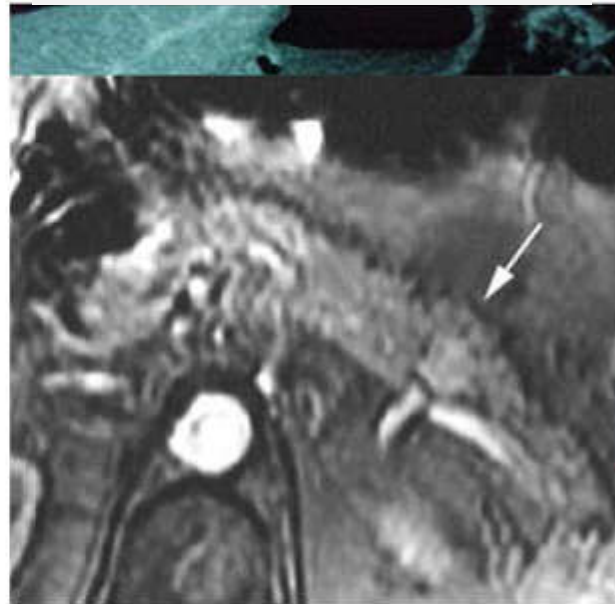
FIGURE 2. Overall survival among patients with midgut NETs. Survival by stage and primary site in patients with G1/G2 NETs diagnosed from 1988 to 2004. Cases were selected from SEER database (1973–2004) using International Classification of Diseases for Oncology third edition histology codes 8150–8157, 8240–8246, and 8249. Localized disease (A), regional disease (B), distant disease (C), survival by disease stage and primary tumor site (D).

Bilan u TK-NT

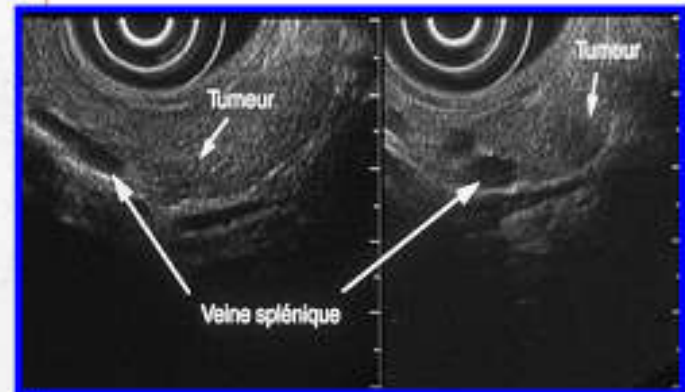
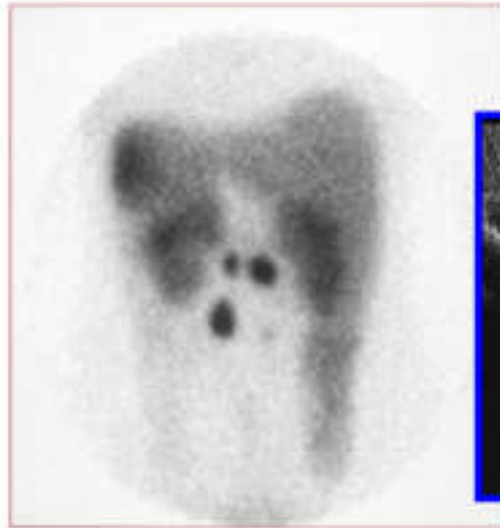
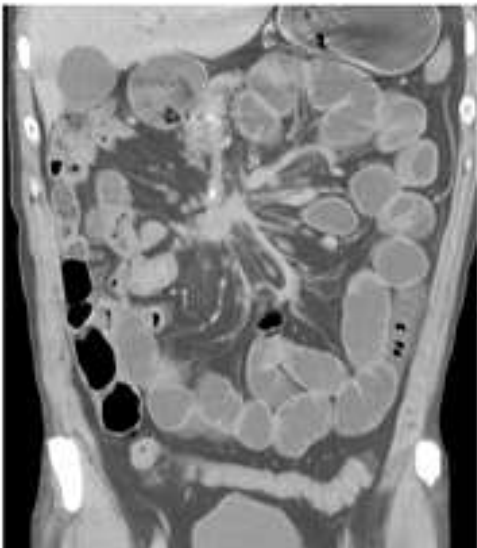
Thụ thể với somatostatin



Tổn thương tăng mạch máu



Bilan truy t  m khối u nguy  n ph  t



>50% des TNE d  pist  es au stade m  tastatiques
sauf insul  nome, appendice, rectum, estomac

Bilan mở rộng

TABLE 1. Stage Distribution at Time of Diagnosis Based on SEER Program Database (1973–2004)

Primary Site	Stage		
	Localized	Regional	Distant
Jejunum/ileum	29%	41%	30%
Cecum	14%	42%	44%
Appendix	60%	28%	12%

Adapted from Journal of Clinical Oncology.¹

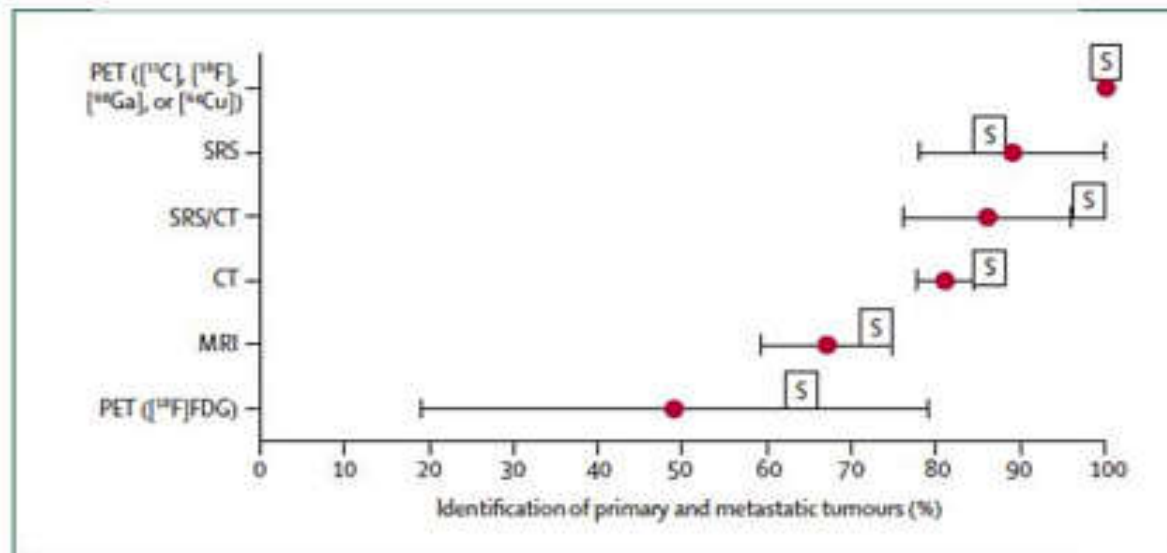
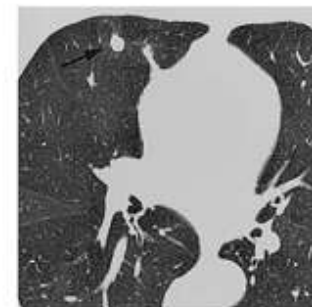
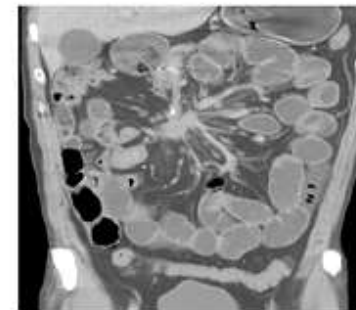
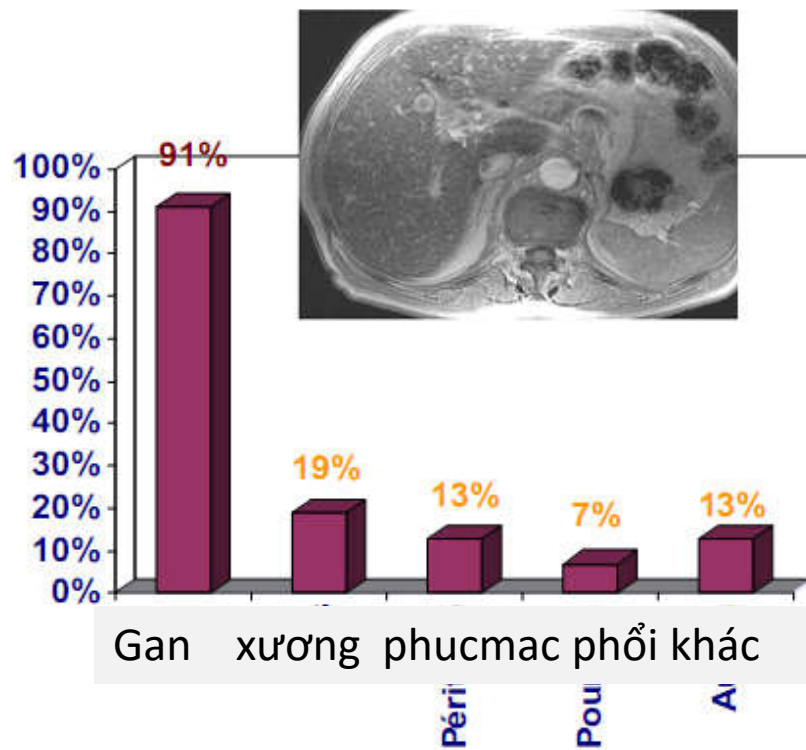


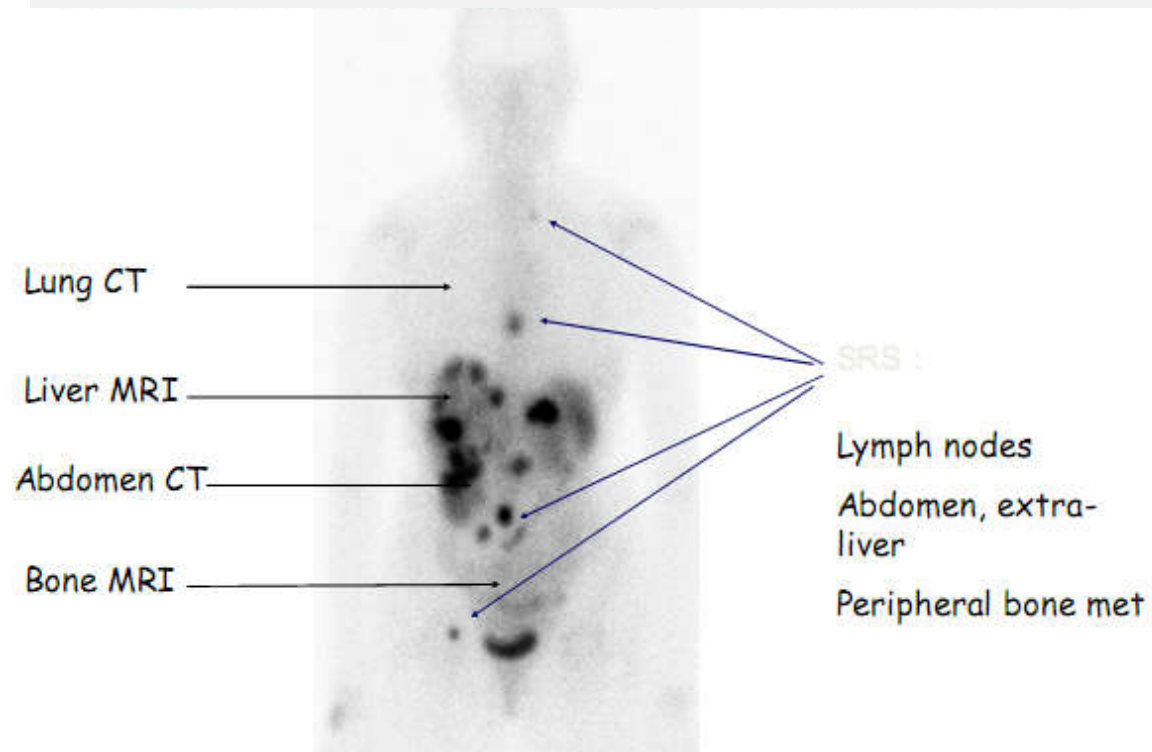
Figure 5: Methods for identification of primary and metastatic GEP-NET

Boudreaux et al. Pancreas 2010.

Bilan mở rộng



Nhấp nháy đồ truy tìm thụ thể với somatostatin



Di căn hạch



Vị trí u	% di căn hạch
Tụy	12-33% ^{1,2}
Gastrinoma	60-80% ³
Insulinoma	<10% ⁴
T<2cm	9% ⁵
Ruột non	36-80% ^{2,6}
T<1cm	40% ⁶
Trực tràng	33% ⁷
T<1cm	8% ⁷
T 1-2cm	31% ⁷
T>2cm	59% ⁷



1. Pape et al. cancer 2008
 2. Madlin et al. Cancer 1997
 3. Donow et al. Cancer 1991
 4. Nikfarjam et al. Ann Surg 2008

5. Sauvanet et al. 1995-2008
 6. Sutton et al. Endocr relat cancer 2003
 7. Shields et al. Ann Surg 201

1 U nhiều chỗ



10% u TK-NT ở ruột non là nhiều chỗ
20% u TK-NT đi kèm với u khác

2

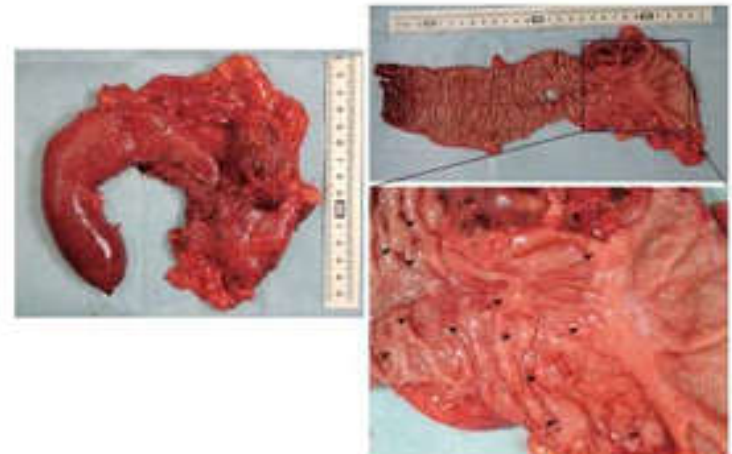
1. Shebani et al. Ann Surg 1999

2. Modlin et al. Canecr 2003

U tân sản nội tiết nhiều chỗ loại 1:
Gastrinoma nhiều chỗ trong 50% số ca, 80%
u TK-NT nhiều chỗ

3. Imamura World J gastroenterol 2010

4. Bartsch et al. Ann Surg 2005



Điều trị

- Điều trị phối hợp
- U hiếm
- Điều trị liên chuyên khoa
- U ở nhiều vị trí
- Tiến triển của khối u rất khác nhau
- Tiến triển tại chỗ
- Tiến triển về hormone
- Các dạng u đặc biệt có tính gia đình

Điều trị phẫu thuật

U biệt hóa tốt

U TK-NT khu trú

Kiểm soát khối u
Kiểm soát tại chỗ
Kiểm soát hormon

U TK-NT di căn gan

Điều trị ngoại khoa

U biệt hóa tốt (G1-G2)

U TK-NT khu trú: kiểm soát khối u

WHO 2000	Biệt hóa tốt (lành tính)	Biệt hóa tốt (không rõ)	Biệt hóa tốt (ác tính)

Nguyên tắc điều trị

Cắt u tại chỗ PT hay NS

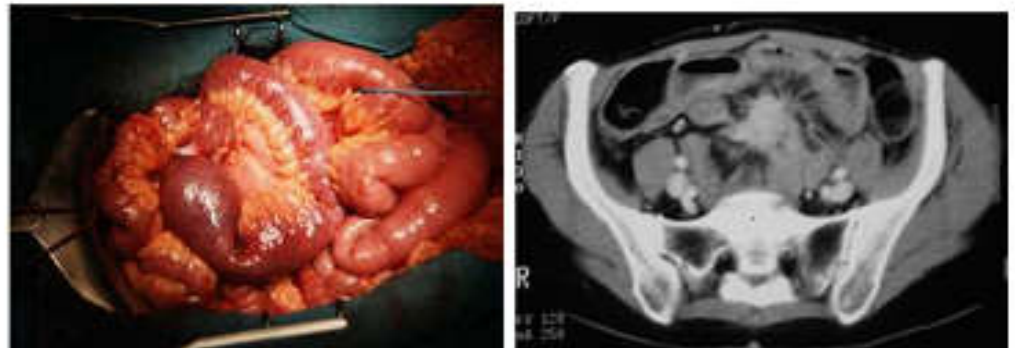
Cắt u theo
kiểu ung thư học

Không theo dõi

Điều trị ngoại khoa

U TK-NT khu trú: kiểm soát tại chỗ
Tránh khỏi biến chứng

Viêm mạc treo co rút

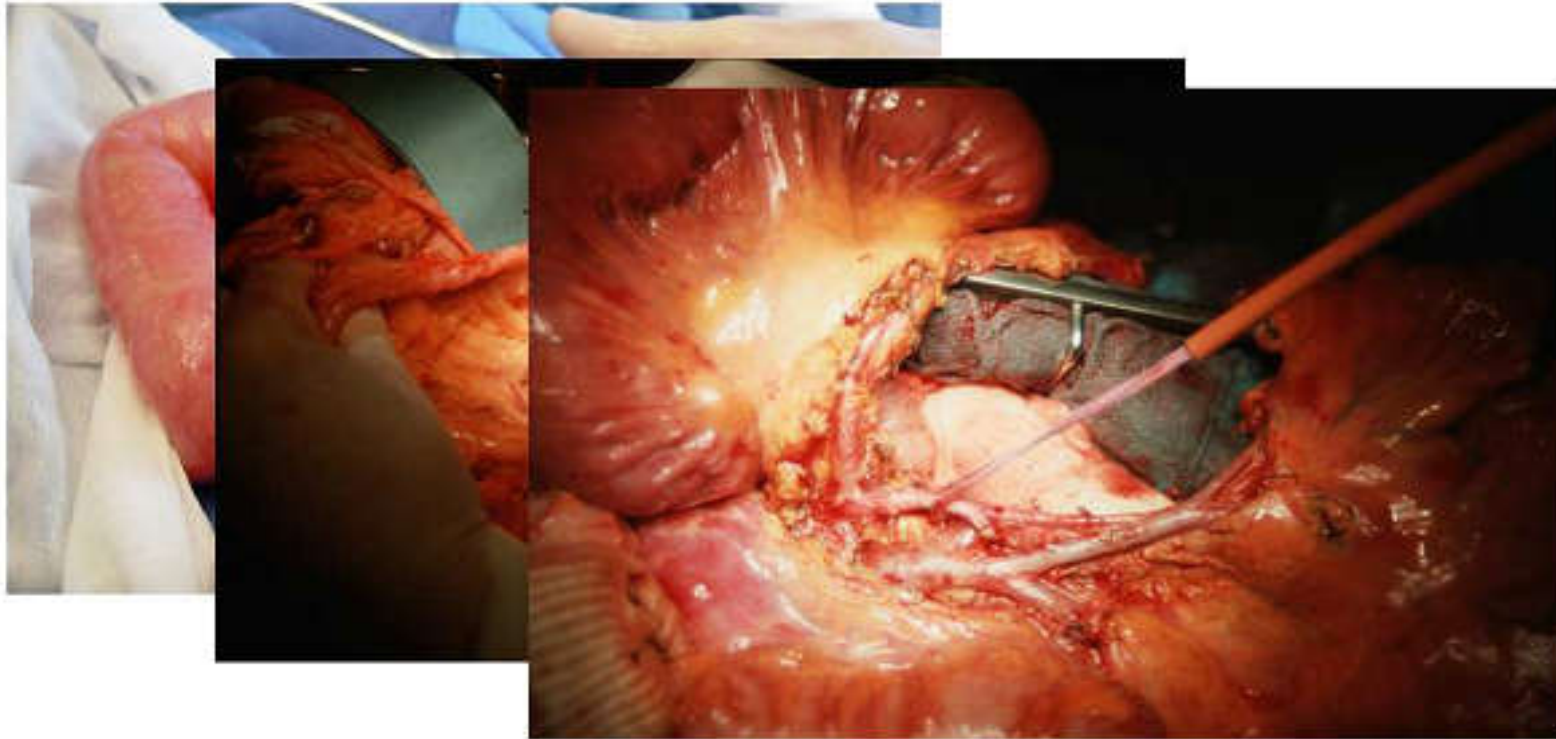


Đau bụng mạn tính
Suy dinh dưỡng
Thiếu máu mạc treo (hoại tử, thủng)

Thường thấy các hạch di căn, 80% cắt được

Điều trị ngoại khoa

U TK-NT khu trú: kiểm soát tại chỗ
Tránh biến chứng

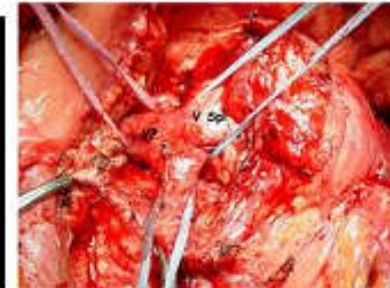


Điều trị ngoại khoa

U TK-NT khu trú: kiểm soát tại chỗ
Tránh biến chứng

- U TK-NT ở tụy

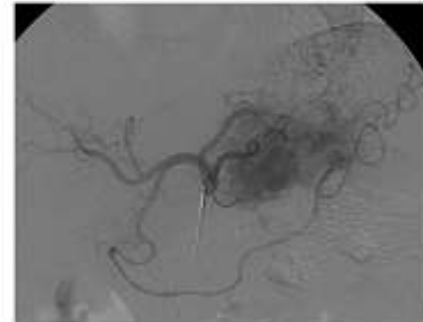
Đau bụng kiểu đau tạng,
cavernoma và tăng áp TM cửa
xuất huyết (5%)
Có thể hóa trị tân hỗ trợ



hemorrhage (5%)
ble



Wong Can J Surg 2007
Sarin et al. Dig Surg 2003
Tong et al. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1995



Điều trị ngoại khoa

U TK-NT khu trú: kiểm soát hormon

Insulinome

- Hội chứng gây ra do tiết hormon: chỉ định điều trị chính
- 90% lành tính



Điều trị ngoại khoa

U tân sản nội tiết nhiều chỗ type 1

Cường cận giáp nguyên phát (>90%)

U vùng dưới đồi (15-40%)

Bệnh vùng tá-tụy (30-70%)

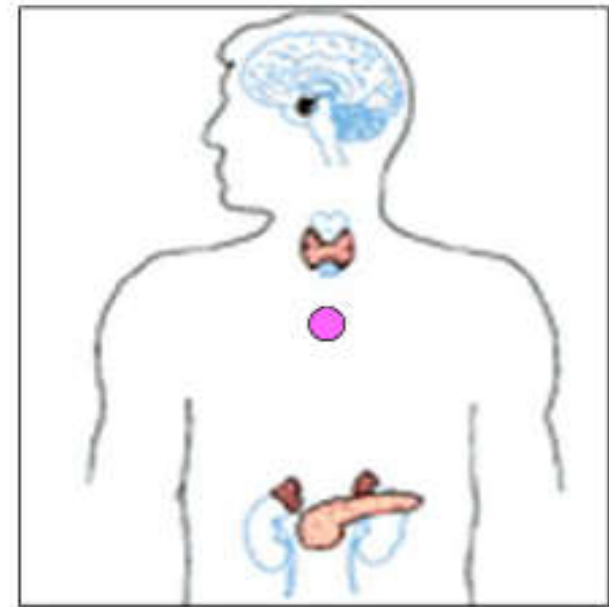
U/tăng sản tuyến thượng thận (20-50%)

EC-Lomes vùng đáy vị (nếu SZE – 20%)

“Carcinoid” phế quản/tuyến ức (<5%)

Sang thương da: lipoma, angiofibroma ở mặt, collagenoma, chấm giảm sắc tố da, melanoma

U thần kinh (u màng ống nội tủy, u màng não)



e la face, collagénomes,

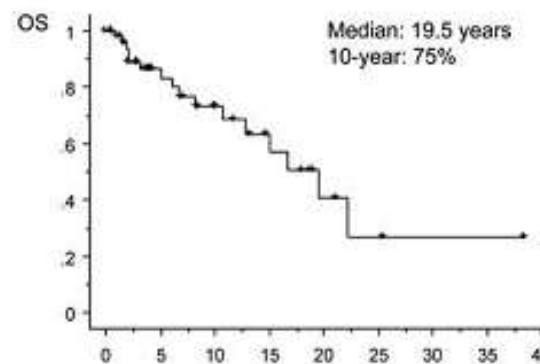
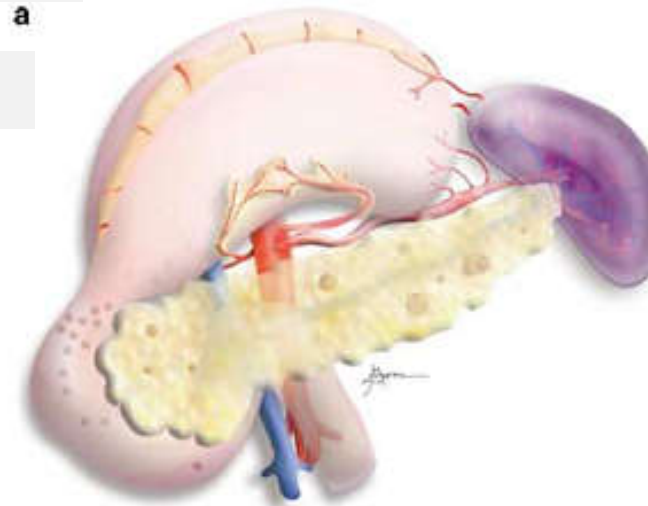
ome)

Điều trị ngoại khoa

U tân sản nội tiết nhiều chỗ type 1

- Phẫu thuật tuyến cận giáp
- U tuyến tụy nhiều chỗ có tiên lượng tốt

Kouvarakis et al. World J Surg 2006



U TK_NT di căn gan

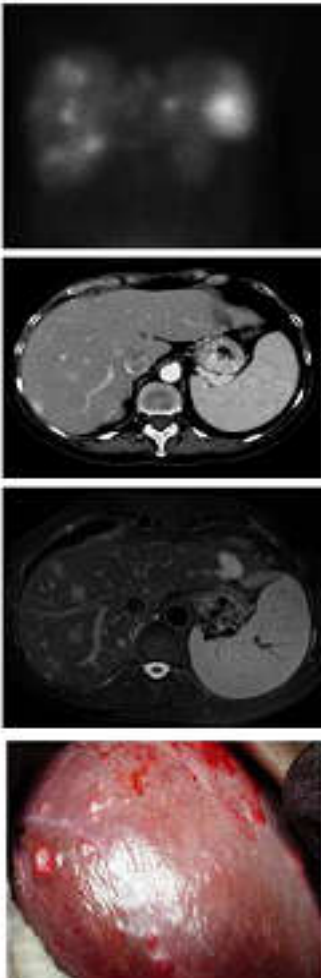
Có thể cắt bỏ đạt Ro được không

50% u di căn gan không nhận biết
bằng hình ảnh học trước mổ



Kích thước nhỏ nhất của sang thương $\leq 2\text{mm}$ ở 50% số BN

Cắt bỏ 100% về mặt đại thể cuối cùng chỉ cắt bỏ được 95% các sang thương của bệnh



Elias et al. Ann Surg 2010.

U TK-NT di căn gan

Vì sao phải mổ?

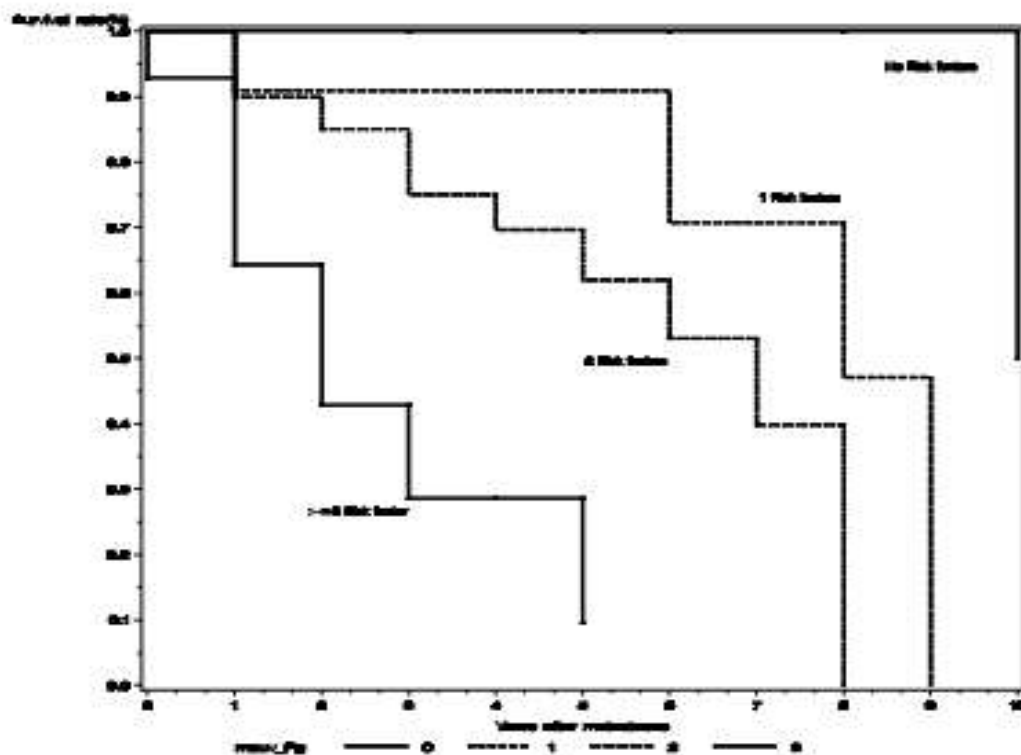
38 BN chỉ có di căn gan

	Số	% xâm lấn	2 bên	sống 5 năm	Trung vị
Cắt bỏ Đơn giản)	15	20%	27%	73%	Không bệnh
Không cắt được	23	20%	76%	29%	27 mois

Chen et al. J Am Coll Surg 1998.

U TK-NT di căn gan

Ai được mổ?



4 yếu tố tiên lượng:

- Tuổi > 65
- Số lượng di căn (>10)
- Tiến triển của u (Ki67>10%)
- U nguyên phát không mổ

Durante et al. Endocr Relat Cancer 2009.

U TK-NT di căn gan

Kết quả phẫu thuật

TABLE 5. Results of Series of Partial Liver Resection for Liver Metastases From Digestive Endocrine Tumors

Study (year)	N	%Bilobar LMs	%Synchronous LMs	%Mortality	%Survival	%Recurrence
Chen et al (1998) ²	15	27	53	0	73 (5 yrs)	67% (5 yrs)
Chamberlain et al (2000) ¹	34	71	63	6	76 (5 yrs)	NA
Jaeck et al (2001) ³⁴	13	NA	85	0	68 (6 yrs)	31% (3 yrs)
Yao et al (2001) ⁴²	16	44	62	0	70 (5 yrs)	NA
Nave et al (2001) ⁴³	31	77	84	0	47 (5 yrs)	NA
Sarmiento et al (2003) ⁴⁴	170	76	50	1.2	61 (5 yrs)	94% (10 yrs)
Elias et al (2003) ⁵	47	57	50	4.7	71 (5 yrs)	70% (10 yrs)
Norton et al (2003) ⁴	10	75	75	0	80 (5 yrs)	100% (7 yrs)
Touzios et al (2005) ⁴²	(19 + 18)*	68	77	5.4	50-72 (5 yrs)	NA
Current series	23 [†]	100	100	0	79 (8 yrs)	48% (4 yrs)

*Series including 2 surgical groups: surgery plus intra-arterial chemoembolization (n = 18) and surgery plus ablative treatments (n = 19).

[†]Two-step resection only (1-stage and exclusive liver transplantations excluded).

47-80%

31-100%

U TK-NT di căn gan
Có thể tăng khả năng cắt được không?

70 đến 80% BN không cắt được
Tầm quan trọng của di căn gan

Phẫu thuật 2 thì

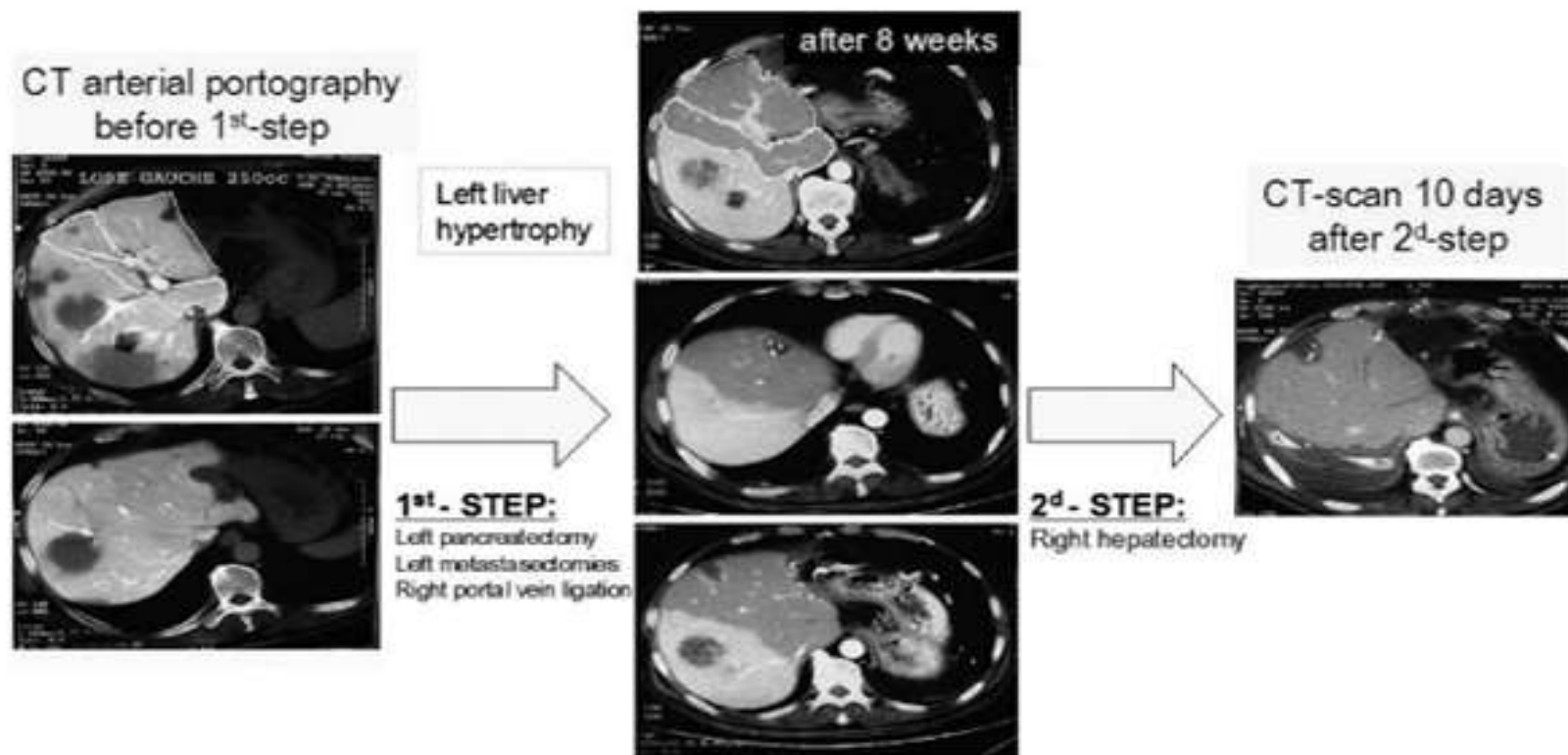
Cắt gan + RFA

Ghép gan



U TK-NT di căn gan

Phẫu thuật 2 thì



U TK-NT di căn gan Phẫu thuật 2 thì

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.

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)

Tử suất: 0

Bệnh suất: 37%

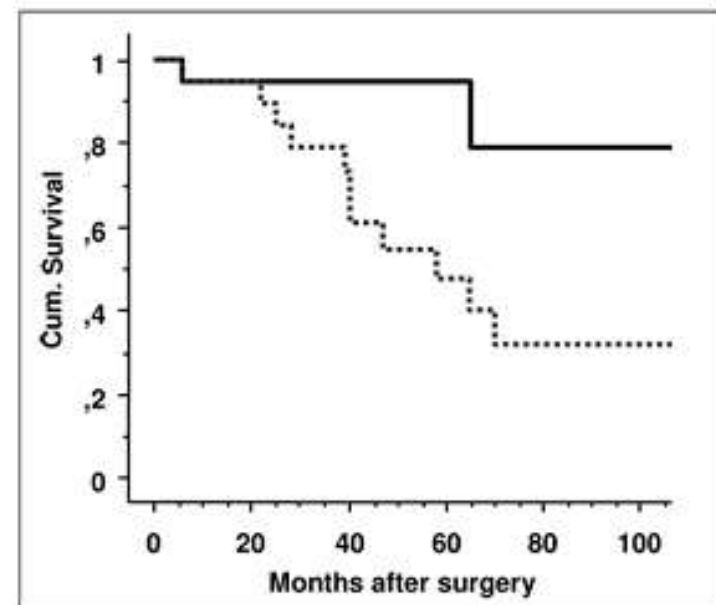
Cắt đứt R0: 74%

U TK-NT di căn gan Phẫu thuật 2 thì

Sau 8 năm

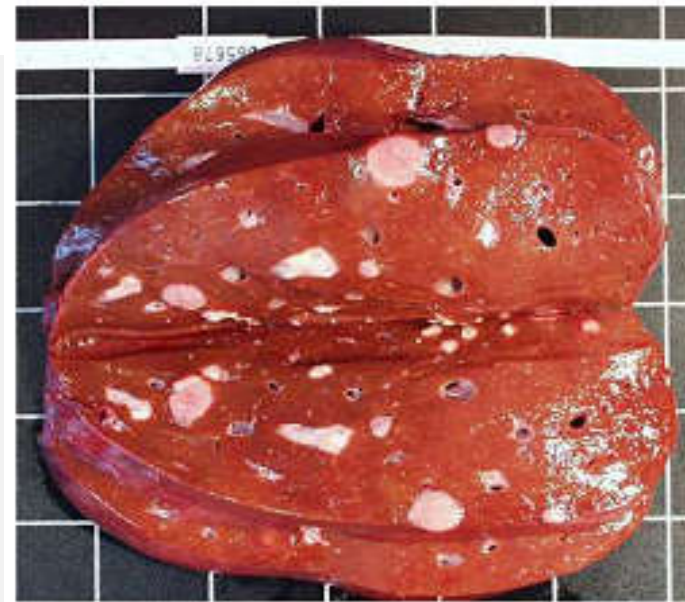
Sống thêm toàn bộ: 79%

Sống thêm không bệnh: 26%



U TK-NT di căn gan Cắt gan + RFA

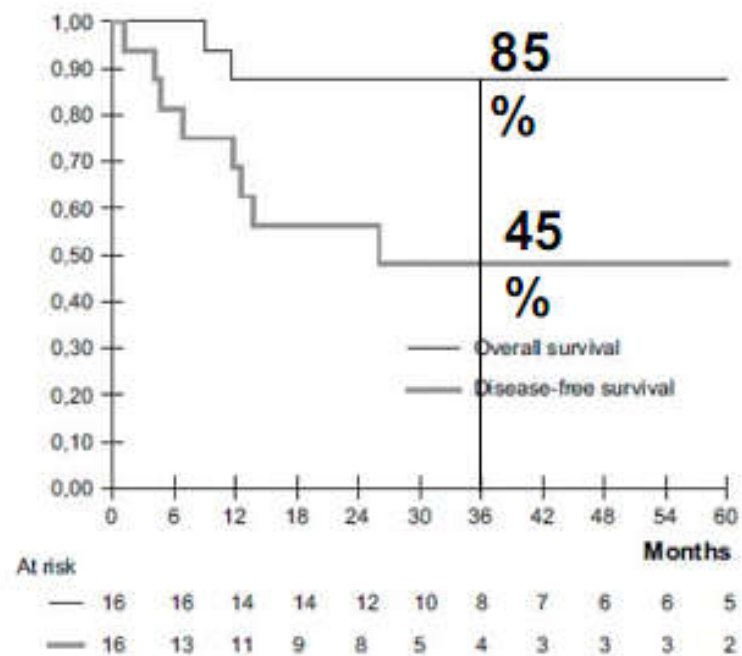
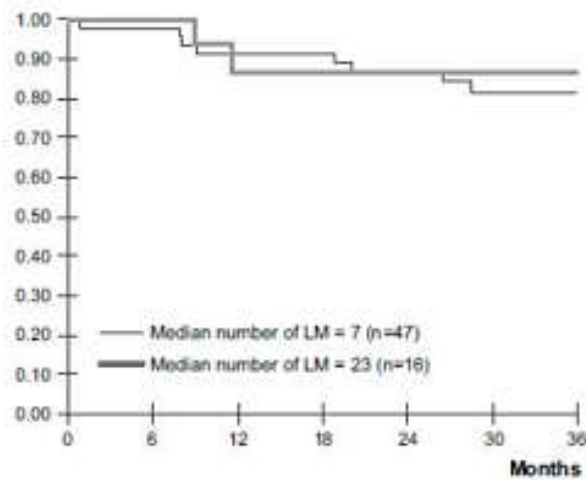
- 16 BN
- Số lượng di căn gan TB : 25.7 ± 12
- Số lượng di căn gan cắt được: 15 ± 9 (cắt gan lớn: 9)
- Số lượng di căn gan được RFA: 12 ± 8
- Can thiệp phối hợp: 12/16 (u nguyên phát: 9)



imitive: 9)

U TK-NT di căn gan Cắt gan + RFA

- Tử suất: 0
- Bệnh suất: 69%

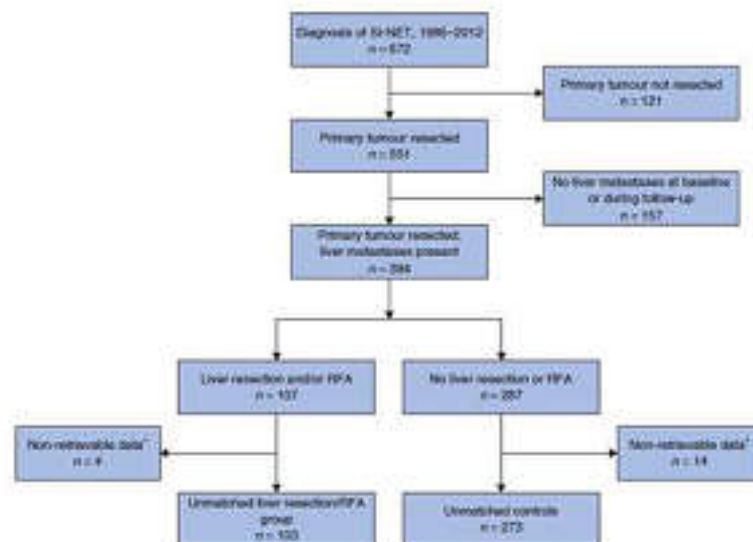


Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours

O. Norlén¹, P. Stålberg¹, J. Zedenius² and P. Hellman¹

¹Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, and ²Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Correspondence to: Dr O. Norlén, Department of Surgical Sciences, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden (e-mail: okor.norlen@hsc.com)



Điểm xu hướng
(propension)

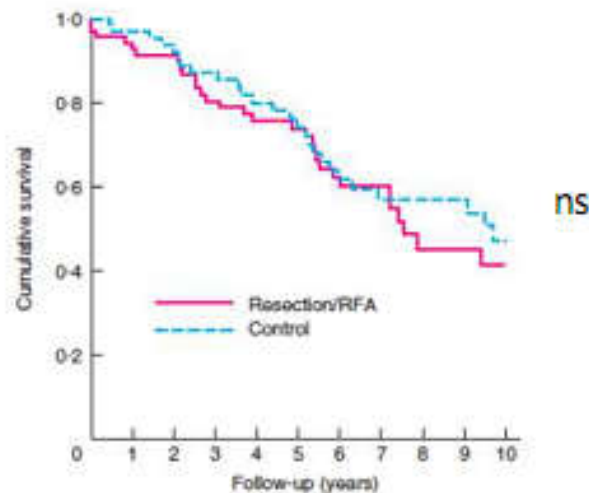
Cắt gan/RFG n-73
Điều trị nội khoa n=72

Outcome after resection and radiofrequency ablation of liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumours

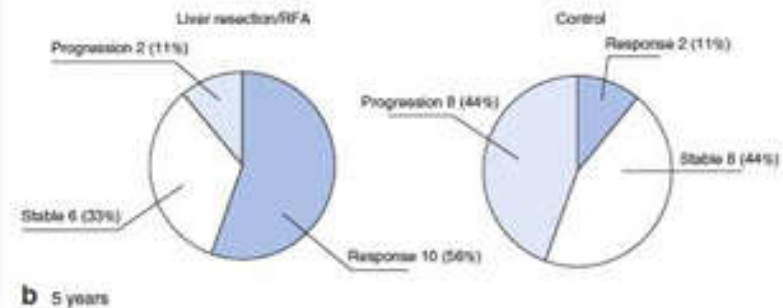
O. Norlén¹, P. Stålberg¹, J. Zedenius² and P. Hellman¹

¹Department of Surgical Sciences, Uppsala University, Uppsala, and ²Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Correspondence to: Dr O. Norlén, Department of Surgical Sciences, Uppsala University, SE-751 85 Uppsala, Sweden (e-mail: olav.norlen@me.com)



No. at risk						
Resection/RFA	72	60	46	28	14	10
Control	72	57	43	29	19	14



U TK-NT di căn gan Ghép gan

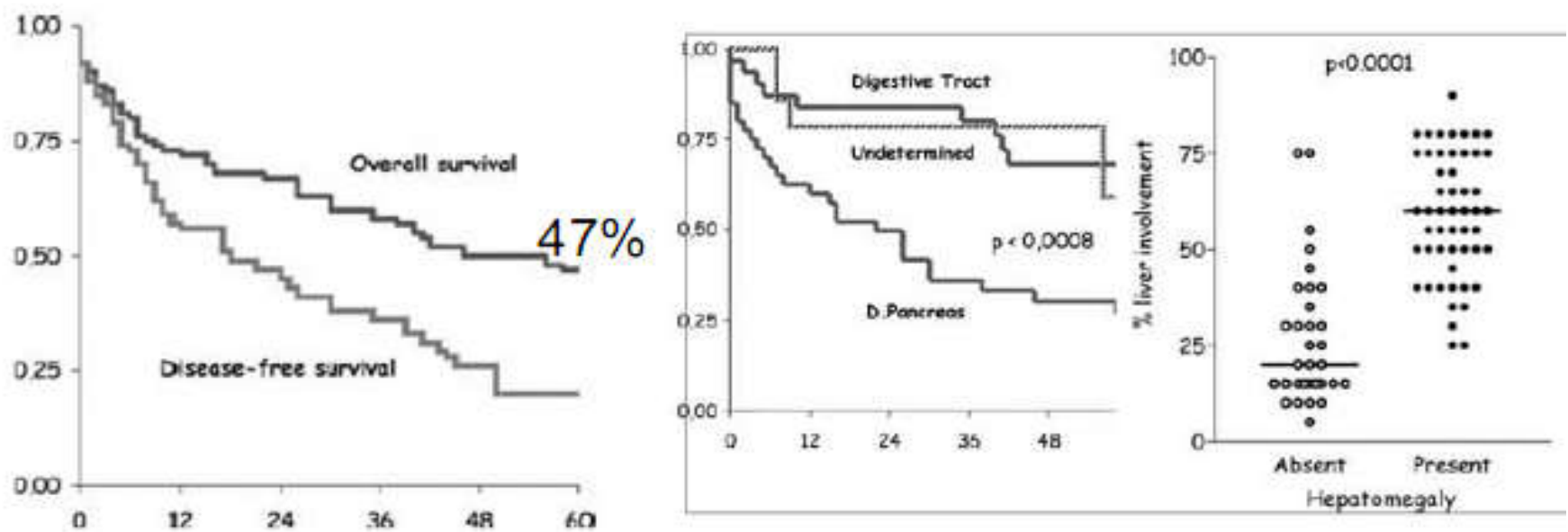
NC hồi cứu của Pháp

1989-2005

17 trung tâm
85 BN

Primary tumor site	Functional tumors	Nonfunctional tumors	Total
Bronchial tree	3 ¹	2	5
Stomach		3	3
Jejunum	3 ²	3	6
Ileum	14 ³	2	16
Sigmoid colon, rectum		4	4
Duodenum, pancreas	21 ⁴	20	41
Undetected	2 ⁵	8	10
Total	43	42	85

U TK-NT di căn gan Ghép gan



Sống thêm sau 5 năm: 12% nếu làm PET và có gan to (n=23);
62% nếu không có yếu tố nào (n=55)

U TK-NT di căn gan Ghép gan

Table 8: Liver transplantation for metastatic endocrine tumors. Literature review: 2000–2007

Author, year, (ref)	Study period	No. of patients	Primary tumor site			% Liver involvement	Patients with symptoms	Operative mortality	Patient survival
			DP	DT	UD				
Rosenau, 2002, (16)	1982–1997	19	10	8	1 ¹	NR	90%	5%	80% at 5 years
Florman, 2004 (17)	1992–2002	11	7	3	1	NR	100%	27%	36% at 5 years
Frilling, 2006 (18)	1992–2004	15	7	7	1	median 88%	100%	27%	67% at 5 years
VanVilsteren, 2006 (21)	1998–2005	19	11	7	1 ²	NR	NR	5%	77% at 2 years
Olausson, 2007 (20)	1997–2005	15 ³	10	4	1 ⁴	>50% in 12 cases	# 60%	13%	71% at 5 years ⁵
Mazzaferro, 2007 (22)	1987–2006	24	0	24	0	<50% in all cases	10%	NR	90% at 5 years
Present series	1989–2005	65	40	31	14	median 50%	58%	14%	47% at 5 years

- Di căn không cắt được
- Biệt hóa tốt
- Ki67 < 10%
- Không có tổn thương ngoài gan
- U nguyên phát cắt được
 - Giai đoạn “theo dõi” 6 tháng
 - Không có can thiệp bổ sung trong khi ghép gan

U TK-NT di căn gan

Kết luận

- Cắt gan giúp cải thiện thời gian sống thêm của BN có di căn gan từ u TK-NT biệt hóa tốt
- Xét nghiệm sinh hóa khối u (chỉ số phân bào yếu, tiến triển chậm), vị trí u nguyên phát và khả năng cắt bỏ R0 (với điều kiện điều trị phối hợp) là những yếu tố quyết định chỉ định phẫu thuật
- Tái phát tại gan thường gặp → cần điều trị hỗ trợ thích hợp????
- Hội chẩn liên chuyên khoa là rất cần thiết

U Tk-NT di căn gan

