

# **Tumeurs kystiques du pancréas**

## **Les nouveaux outils diagnostiques**

**B Napoléon**  
**CFP 2019**

## **LIENS D'INTÉRÊT**

- **Laboratoire : Boston Scientific**
- **Laboratoire : Ipsen**
- **Laboratoire : Mauna Kéa Technologies**
- **Laboratoire : Olympus**

# Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

Le problème posé par les tumeurs kystiques du pancréas persiste en 2019 → 8 reco internationales ces 12 dernières années ...

Aussi bien pour le diagnostic que pour la prise en charge alors

- que l'on connaît de mieux en mieux leur histoire naturelle,
- que les performances de l'imagerie s'améliorent,
- que l'échoendoscopie avec ponction s'est diffusée...

# Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

- Série rétrospective multicentrique internationale
- 2622 CS entre 1990 et 2014
- 61% opérés (52% l'année du diagnostic)
  
- Raisons de la chirurgie :
  - **Un doute sur le diagnostic posé par les examens préop : 60%**
  - Des symptômes : 12%
  
- Même ces dernières années (2011-14)
  - 50% étaient opérés
  - Alors que l'EE +/- ponction était utilisée dans plus de 50% des cas

# Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

Le problème est représenté par la faible spécificité de la majeure partie des examens → souvent on ne tranche pas ou mal avec comme conséquence

- Des chirurgies inutiles de CS
- Des surveillance inutiles ou inadaptées
- Une absence de surveillance lié à des critères considérés à tort comme pathognomoniques du CS

# Quels critères sont très spécifiques ?

## Les critères avec une très bonne spécificité (> 95%)

- L'absence d'antécédent de pancréatite aiguë et l'absence de signe de pancréatite chronique = tumeur kystique (pseudokyste exclu)
- Communication **claire** entre le kyste et le canal principal = TIPMP
- Critères radio de T dégénérée (masse tissulaire associée ...)
- Cytologie positive (dans des mains expertes) = nature de la TK
- Amylase < 250 = tumeur kystique (pseudokyste exclu)
  
- String test positif (1cm, 1sec) = lésion mucineuse (97%)  
La principale limite est une sensibilité < 50%



# Quels critères sont insuffisamment spécifiques ?

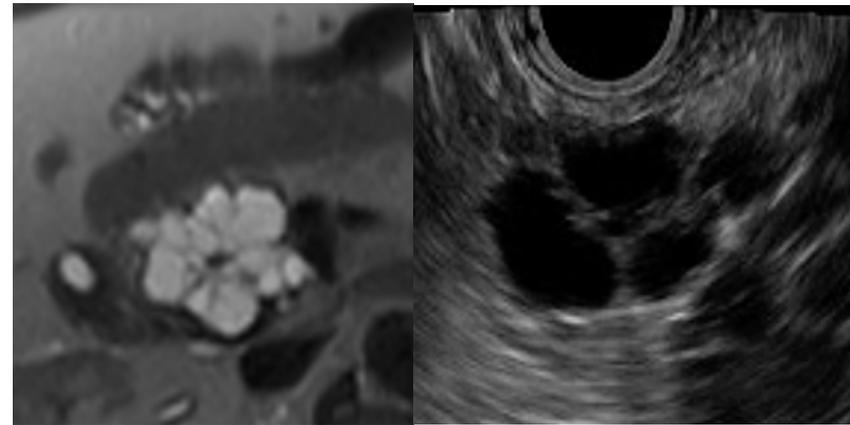
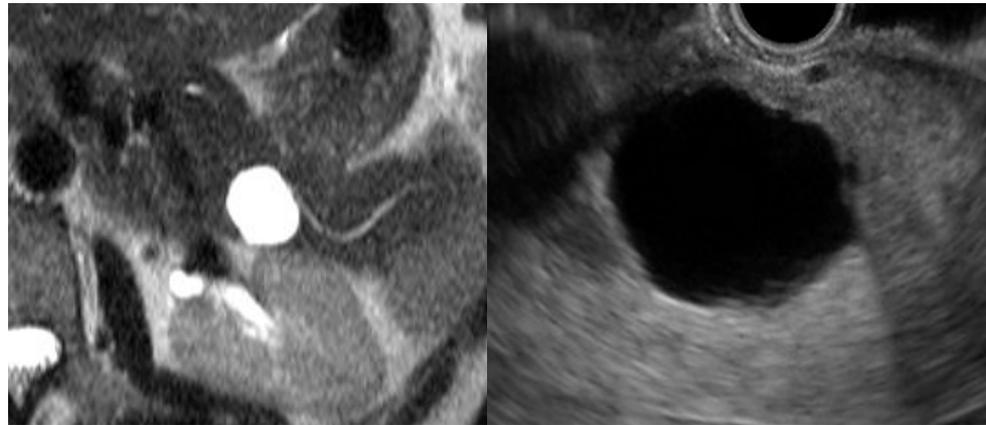
## Spécificité insuffisante (< 85 %)

- Tous les autres critères d'imagerie par IRM ou EE
- ACE > 192 (ou 400 ou 800 ...) pour conclure à une TK mucineuse
- ACE < 5 pour conclure à une lésion sans potentiel malin (CS, PK)
  - Les TNE et 5-10% des TK mucineuses ont un ACE < 5 ...!
- Amylase > 250 : toutes les TK sont possibles + pseudokyste
- Glucose intrakystique < 50 : spécificité 87% (mucineux vs non-mucineux)

# Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

Femme, 40 ans, asymptomatique

Homme 65 ans, asymptomatique



Imagerie

macrokyste : CM

multiloculaire, cicatrice centrale : CS

CAT

chirurgie ?

Absence de suivi ?

Ponction

ACE 9, cyto -, string test -

ACE 163, cyto -, string test -

CAT

chirurgie ? Suivi ?

Absence de suivi ? Suivi ?

# Quelles sont ces nouvelles techniques ?

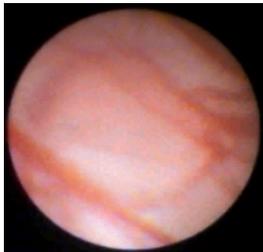
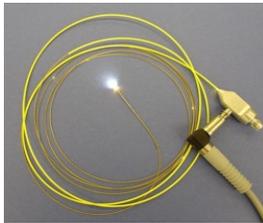
Les techniques associées à la ponction sous échoendoscopie « à travers l'aiguille » : ponction avec une aiguille 19G, la sonde ou la pince à biopsie remplaçant le stylet

- Kystoscopie
- Pince à biopsie « Moray »
- Microscopie confocale

L'analyse de l'ADN présent dans le liquide du kyste

# Les techniques « à travers l'aiguille »

## Kystoscopie



*Courtesy of K Chang*

## Biopsie à la pince « Moray »

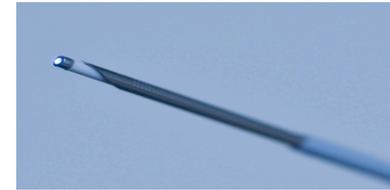


Largeur  
4.3mm

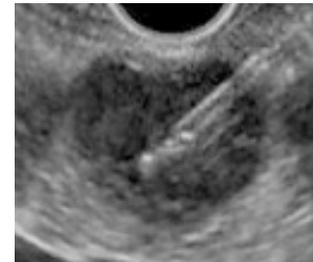
0.8



## Microscopie confocale nCLE



Fluorescéine



Résolution: 3.5 μm

# Kystoscopie

	Mucinous (n = 17)	Nonmucinous (n = 13)	P value
FNA			
String test >3.5 mm	10/16	0/13	.0004
CEA > 192 ng/mL	5/15	1/13	.173
Mucin on cytology	6/16	0/12	.024
Cystoscopy			
Mucin	12/17	0/13	<.001
Finger-like projection	3/17	0/13	.238
Smooth wall	12/17	5/13	.138
Vessels	12/17	5/13	.138
Septation	3/17	0/13	.238
Debris	0/17	3/13	.070

Pas plus efficace que le string test ...! → Pas d'avenir à cette méthode

# Biopsie intrakystique (pince Moray)

Cas isolés publiés jusqu'en 2016

3 séries rétrospectives monocentriques en 2018 → 100 cas

- Succès technique 87% à 100% (limite pour abord duodéal)
- Histologie analysable : 50% à 90%
- Diagnostic de nature : 36% à 71% (15 opérés/100)
- Cytologie reste complémentaire
- Complications 0 à 10% (2 infections, une PA modérée)

# Biopsie intrakystique (pince Moray)

1 série prospective multicentrique américaine en 2018

- 114 kystes, médiane taille > 3 cm, 3 passages avec 2 à 3 « biopsies »
- Succès technique 98%
- Histologie analysable : 83%
- **Diagnostic de nature : 66%** (13% avec la cytologie classique)
  - 23 opérés, 21 biopsies +, 100% concordance, 2 DHG sur TIPMP
- **Complications : 11,6%**
  - 6,3% saignement actif / 5,3% PA

# Biopsie intrakystique : quel avenir ?

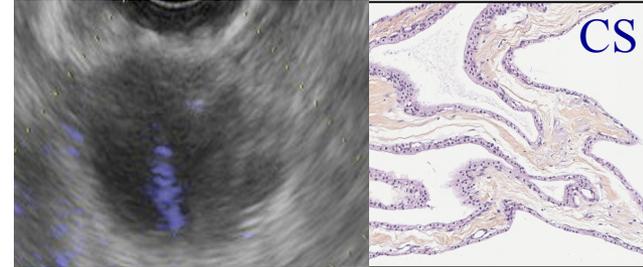
Morbidité à préciser

→ saignement intrakystique 6,3%

Jusqu'à 18% dans l'étude avec le plus de CS

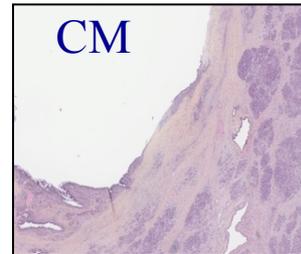
→ pancréatite aiguë : 5,3% vs 1,63% avec aiguille 19G

→ diminuer le nombre de biopsies à 2 ?



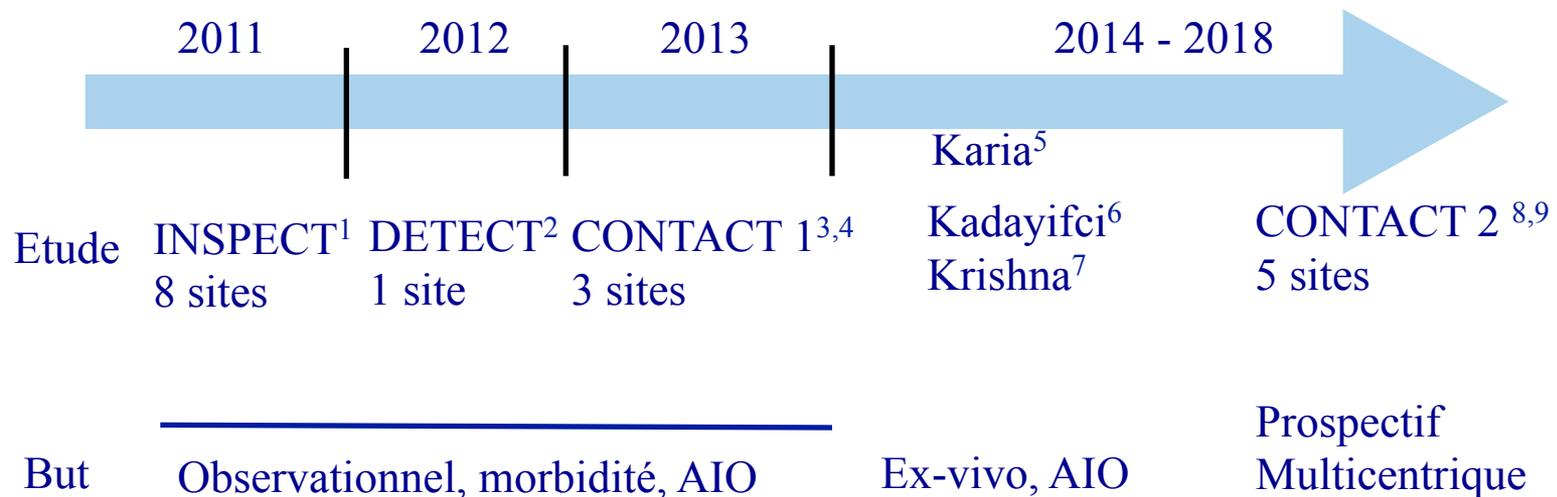
Performances significativement supérieures à celles de la cytologie mais limite incontournable : une microportion de la paroi est évaluée

→ 26 à 64% de cas sans diagnostic



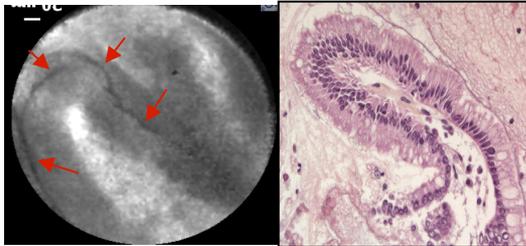
**Un avenir ? Probablement mais sous réserve de la morbidité...**

# la microscopie confocale ou nCLE

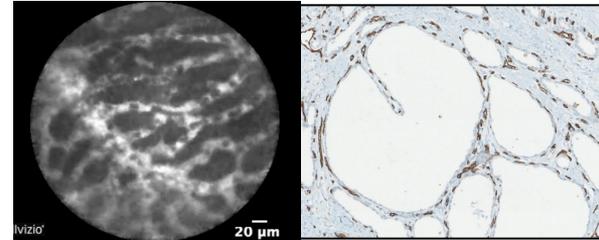


*Konda V.J. et al. Endoscopy 2013, Nakai Y. et al. GIE 2015, Napoleon B. et al. Endoscopy 2015, Napoleon B et al. Surg Endosc 2016, Karia K et al. GIE 2016, Kadayifci A, et al. Dig Dis Sci 2017, Krishna S et al. EIO 2017, Napoleon B et al. Endoscopy 2018, Palazzo M et al Surg Endosc 2019*

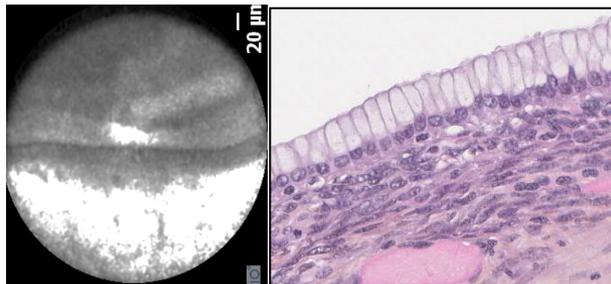
# Critères diagnostiques en nCLE



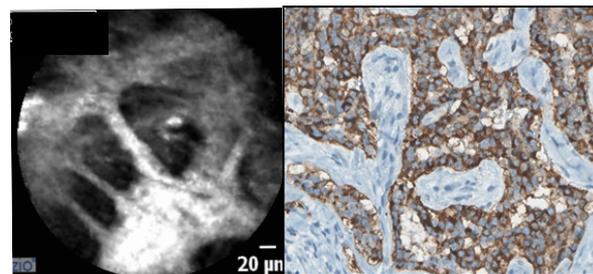
TIPMP= Papille



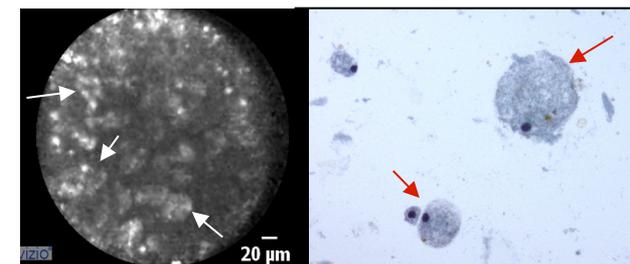
Séreux = Réseau vasculaire superficiel



CM = Bordure épithéliale



TNE = tumeur entrecoupée de vx et fibrose



PK = « Purée » de cellules

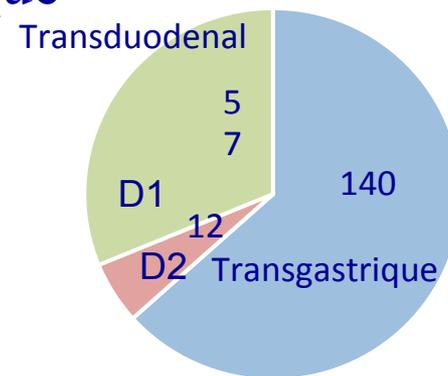
# nCLE : performances « techniques »

Contact 2 (209 patients) : 1.4% d'échec technique

→ 1 échec d'obtention d'image

→ 2 échecs techniques du D2 (17%)

Image typique obtenue dans 85% des cas



Accord interobservateur presque parfait dans un groupe d'experts

Etude	N	Diagnostic certain (chir)	Participants	AOI Mucineux vs non-mucineux	AOI Cystadénome Séreux
<b>INDEX</b>	<b>29</b>	<b>29 (23)</b>	<b>6 experts</b>	<b>0.81 (0.71 - 0.90)</b>	<b>0.83 (0.73 - 0.92)</b>

# Morbidité de la nCLE

	Auteur	Etude	N	Durée moyenne (mn)	Taux de pancréatite (n)	Saignement intrakystique	Infection/ Réaction à la fluorescéine
2013	Konda	INSPECT	66	6	3,0% (2)	0 %	0 %
2015	Nakai	DETECT	30	10 (+ kystoscopie)	6.6% (2)	0 %	0 %
2016	Napoleon	CONTACT-I	33	7	3,0% (1)	0 %	0 %
2016	Karia		15	2	0,0% (0)	0 %	0 %
2017	Krishna		59	6	5.1% (3)	0 %	0 %
2017	Kadayifci		20	6	0,0% (0)	0 %	0 %
2017	Napoleon	CONTACT-II	206	5	1.5% (3)	1.4%	0 %
<b>Total</b>			429		2.25%	0.7%	0 %
<b>Meta-analyse 19G</b>			242		1.63%		

- Risque de PA de 2,25% comparable à ponction 19G sans nCLE
- Autres complications anecdotiques

# Performances diagnostiques de la nCLE

Cystadénome séreux	sens 69-98%	spéc 99-100%
TIPMP	sens 80-92%	spéc 92-95%
Cystadénome mucineux	sens 67-69%	spéc 96-98%
Tumeur neuroendocrine	sens 100%	spéc 95%
Pseudokyste	non évaluable mais peu spécifique	
Mucineux vs non mucineux	sens 66-95%	spéc 94-100%

**Significativement plus performant que le taux d'ACE ou l'EE**

# Quel impact réel de la nCLE ?

Evaluation par un comité indépendant de chirurgiens et médecins des 206 patients de l'étude Contact.

2 analyses : 1 sans résultat de nCLE ; 1 avec le résultat

## - Diagnostic

→ modifié ou affiné (CM vs TIPMP) **dans 27% des cas**

→ AIO passé de 0,45 à 0,70

→ accord unanime des 5 experts passé de **29 à 61%**

## - Prise en charge

→ modifiée dans **28% des cas**

→ AIO passé de 0,36 à 0,64

→ accord unanime des 5 experts passé de **30 à 54%**

# nCLE : quel avenir ?

Le potentiel est clair, l'impact est évalué

L'évaluation médico-économique faite en France positive

La technique doit maintenant se diffuser et être intégrée dans les recommandations :

→ Améliorer l'apprentissage

→ Obtenir une prise en charge spécifique en particulier pour l'établissement

# L'analyse moléculaire du liquide du kyste

- Basé sur l'extraction et l'amplification de l'ADN cellulaire présent dans le liquide intrakystique
- Selon les tumeurs kystiques des mutations génétiques vont être observées
- Dernièrement les techniques de séquençage se sont améliorées (séquençage haut débit) ce qui augmente la sensibilité de la technique et réduit le volume de liquide nécessaire à quelques gouttes

# L'analyse moléculaire du liquide du kyste

Série prospective sur 626 kystes ; dernière technique de séquençage

- Possibilité d'analyse : DNA 93%, ACE 72%, cytologie 40% des cas
- Mutation KRAS et/ou GNAS : 96% à 100% TIPMP, 30% des CM
  - diagnostic de lésion mucineuse : sens de 89%, spéc de 100%
- Présence d'allèles mutants du gène VHL moins prometteur
  - diagnostic de CS : sens de 66%, spéc abaissée (présent dans TNE)
- Présence de mutations complémentaires en cas de DHG ou ADK
  - sensibilité de 88% spécificité 97%

# L'analyse moléculaire : quel avenir

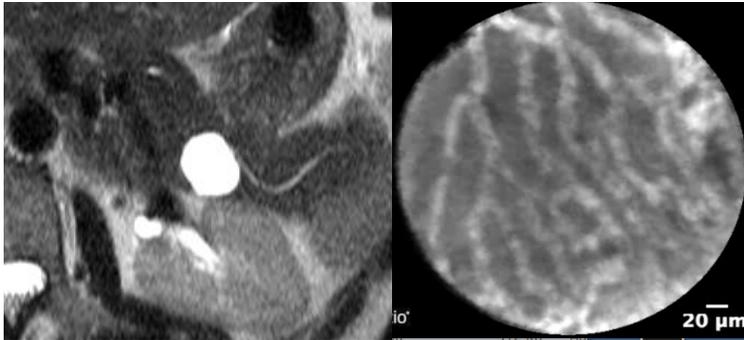
Les performances sont très bonnes mais un peu inférieures à la nCLE pour le diagnostic de CM et de CS.

Les performances pour déterminer les TIPMP à haut risque sont très prometteuses

La technique progresse et devrait être plus largement disponible à terme dans les laboratoires d'analyse biologique.

Le remboursement reste à venir ...

# Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

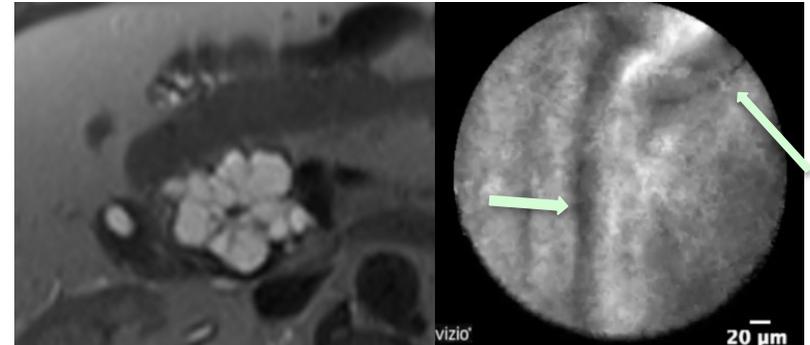


nCLE

CS

CAT

pas de surveillance



TIPMP

Suivi rapproché

nodule mural 9 mm 2 ans après

DPC : TIPMP DBG

# Algorithme pour le diagnostic des TKP

