

Surveillance des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas : qui et comment ?

Objectifs pédagogiques

- Connaître les critères d'évolutivité des TIPMP
- Connaître les examens recommandés pour leur suivi
- Comprendre le but de la surveillance

Introduction

Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont désormais bien connues. Leur histoire naturelle est décrite pour les 5 premières années qui suivent leur découverte, un peu moins bien pour les 5 années suivantes et pas du tout au-delà [1,4].

Si les facteurs de risque d'une évolution vers une forme maligne commencent à être déterminés, il reste encore beaucoup de questions sans réponse concernant les modalités de la surveillance, sa fréquence et si ces deux derniers paramètres doivent évoluer avec le temps.

Au risque de frustrer le lecteur avide de FMC et d'idées claires et pragmatiques, nous laisserons ouvertes toutes les questions qui n'ont pas de réponse scientifique même si nous expliciterons dans chaque cas la manière dont nous procédons.

Bref rappel

Les TIPMP sont dues à la prolifération de l'épithélium canalaire. Cet épithé-

lium sécrète un liquide mucineux en plus ou moins grande quantité qui va être responsable de la kystisation des canaux secondaires et de la dilatation du canal pancréatique principal. Il existe plusieurs formes histologiques (gastrique, intestinale, pancréato-biliaire, oncocytique) [5] de pronostic différent. Il est cependant difficile de porter le diagnostic de sous-classe histologique en dehors de l'examen d'une pièce chirurgicale.

Les TIPMP peuvent toucher uniquement les canaux secondaires ou le canal principal ou les deux. Elles peuvent être uniques, multiples, continues ou discontinues. Elles sont plus souvent localisées dans la tête, voire dans le crochet. Dans 10% des cas environ, elles peuvent être calcifiées et rendre très difficile le diagnostic différentiel avec une pancréatite chronique.

La découverte d'une TIPMP est de plus en plus souvent fortuite (au moins 60% des cas) après un examen d'imagerie fait pour autre chose. La seconde circonstance de diagnostic est une pancréatite aiguë (13-23% des cas) de cause non évidente [6]. À ce titre, une TIPMP doit être systématiquement évoquée devant toute personne ayant eu une pancréatite aiguë non alcoolique non biliaire au-delà de 50 ans. Les pancréatites aiguës sont exceptionnellement sévères. Une insuffisance pancréatique exocrine est rarement une cause de diagnostic.

Philippe Lévy

Le diagnostic repose sur la réalisation d'un bilan d'imagerie dont les conditions techniques doivent être optimales tant les enjeux diagnostiques et décisionnels sont importants. Il est nécessaire de disposer :

- d'un scanner en coupes fines (< 1,5 mm) avec et sans injection de produit de contraste avec une hélice au temps artériel et une au temps portal,
- d'une pancréato-IRM,
- et enfin d'une échoendoscopie. Cette dernière doit être particulièrement soignée et son compte-rendu doit détailler lésion par lésion leur nombre et localisation, l'état de la paroi (épaississement, présence de bourgeons), la présence ou non d'un canal communiquant avec le système canalaire pancréatique, la présence d'une masse solide. En revanche, dans l'immense majorité des cas, la ponction (pourtant souvent faite !) est inutile. Le dosage des marqueurs tumoraux intra-kystiques est de peu d'intérêt car le caractère communiquant rend les valeurs très variables et peu interprétables. En l'absence d'une masse solide que l'on peut biopsier pour un examen histologique, la ponction du liquide kystique ne permet le diagnostic positif grâce à un examen cytologique que dans 20% des cas environ et ne permet que rarement de déterminer le grade de la dysplasie [7,8]. La ponction devrait être évitée dans la plupart des cas.

■ Philippe Lévy (✉), Service de Pancréatologie-Gastroentérologie, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex, France.
E-mail : philippe.levy@bjn.aphp.fr

Les principaux diagnostics différentiels sont le cystadénome mucineux, le cystadénome séreux et la pancréatite chronique. Un dernier diagnostic est la transformation kystique des acini, lésion tout à fait exceptionnelle très difficile sinon impossible à différencier de la TIPMP. Les diagnostics qui sont discutés dépendent du caractère uni ou multifocal des lésions, seules les lésions multifocales posent un problème avec la pancréatite chronique.

Le cystadénome mucineux survient quasi exclusivement chez des femmes, généralement autour de 40-50 ans. Il est localisé sur le bord postérieur de la queue ou du corps du pancréas. Il est uni ou pauciloculaire et a une paroi prenant le contraste, assez épaisse. Il est bien arrondi. Enfin, il n'est pas communicant et toujours unique.

Le cystadénome séreux est ubiquitaire et touche les deux sexes. Il est généralement composé de microkystes parfois associés à des kystes plus volumineux. Il n'est pas communicant, a des contours polycycliques (mieux mis en évidence par l'IRM que par la TDM) et sa paroi externe est très fine, quasi invisible. La mise en évidence d'une structure linéaire, canalaire au sein d'un bouquet de microkystes doit faire redresser le diagnostic vers celui de TIPMP.

La pancréatite chronique est souvent alcoolique (80% des cas). Les lésions canalaire alternent des sténoses et des dilatations (les sténoses sont très rares au cours des TIPMP). Les canaux secondaires sont dilatés en flammèches et non en boule comme dans la TIPMP (contrairement à ce que stipule la classification de Cambridge des lésions canalaire de la pancréatite chronique !). Les calcifications de la pancréatite sont plus souvent volumineuses, dans le canal pancréatique principal alors qu'elles sont de petite taille et périphériques dans la TIPMP.

L'analyse de la sémiologie d'imagerie est essentielle et doit être très soignée pour faire la part des choses. Une part d'erreur reste inévitable.

Quel est le risque de dégénérescence ?

Le risque de transformation maligne (dysplasie de haut grade ou carcinome invasif) est connu à moyen terme. Il est d'environ 15%, 5 ans après le premier symptôme (ou la découverte fortuite) pour les TIPMP ne touchant que les canaux secondaires et de l'ordre de 50-60% au même terme en cas d'atteinte du canal pancréatique principal [1,2]. Ces chiffres sont issus de centres tertiaires et sont donc surevalués par rapport à la « vraie vie ». En dehors de l'atteinte du canal principal, le principal facteur de risque est la présence d'un bourgeon de diamètre supérieur à 5 mm [2,4,9,12]. Une augmentation régulière de la taille semble être un critère inquiétant mais non confirmé par toutes les équipes.

Le risque à plus long terme (> 5-10 ans) est à ce jour inconnu et ceci constitue une redoutable zone d'ombre quand la TIPMP est découverte à un âge jeune (la moyenne étant 65 ans) avec une espérance de vie de plusieurs dizaines d'années. Nous avons décrit des transformations malignes sur un mode invasif après 7 ans de stabilité radiologique.

Une fois dégénérée et les ganglions envahis, une TIPMP a exactement le même pronostic médiocre qu'un adénocarcinome ductulaire « classique ». Ceci souligne l'importance des enjeux [13].

Qui et pourquoi surveiller ?

En présence d'une atteinte du canal principal ou de bourgeons pariétaux, l'indication opératoire repose sur un consensus mondial [14]. L'indication chirurgicale est aussi formelle *a fortiori* en présence d'une masse solide résécable selon les critères carcinologiques habituels. Il faut cependant noter que les critères de NON-résécabilité sont moins spécifiques que pour l'adénocarcinome classique en raison de phénomènes inflammatoires péripancréatiques plus fréquents qui

peuvent faire porter à tort le diagnostic d'irrécabilité [15].

Une indication chirurgicale peut aussi être portée en raison de l'importance des symptômes, en particulier la répétition de pancréatites aiguës mais cette situation est exceptionnelle.

Les autres malades, peu ou non symptomatiques ayant une TIPMP ne touchant que les canaux secondaires sans bourgeon pariétal sont les candidats au programme de surveillance.

Il est nécessaire de ne sélectionner que les malades qui pourraient subir une pancréatectomie partielle, voire totale, c'est-à-dire de moins de 80 ans, sans tare viscérale.

Le but de la surveillance est de prévenir la survenue d'un adénocarcinome. Aucune étude n'est venue montrer que les différents types de surveillance mis en place dans les différents centres étaient efficaces, c'est-à-dire permettaient la découverte à un stade précoce de signes d'évolutivité chez des patients qui n'en avaient pas auparavant. De même, aucune étude n'a montré une prévention efficace des formes invasives et encore moins un effet sur la durée de vie des malades surveillés.

Il n'est pas plus démontré qu'une stratégie donnée est coût efficace. Le nombre d'examen radiologiques ou endoscopiques à réaliser, le nombre d'euros à dépenser pour éviter un adénocarcinome pancréatique ou sauver une vie sont inconnus.

Néanmoins, le risque de transformation maligne étant relativement élevé et le pronostic aussi effroyable que l'adénocarcinome pancréatique « classique », la surveillance est considérée comme légitime en attendant une validation plus formelle.

Comment surveiller les TIPMP ? Faut-il modifier les modalités en fonction du temps ?

Ces questions sont loin d'être résolues. Le dernier consensus dit de Sendaï

publié en 2006 est rarement appliqué [14]. Un nouveau consensus est en cours d'établissement après une réunion d'experts à Fukuoka en 2010 mais les travaux ont été suspendus après le séisme japonais.

Grâce à une bourse de la SNFGE, nous sommes en train, avec Vinciane Rebours, de mettre sur pied la collection d'une grande cohorte française de TIPMP (appelée TEAM-P). Le comité

de pilotage de celle-ci s'est réuni pour établir les modalités de surveillance suggérées pour suivre ces malades. Il est reproduit ci-dessous et diffère sensiblement de ce que nous faisons dans notre centre.

Néanmoins, les questions qui sont non résolues sont nombreuses et cruciales. Elles sont abordées dans les paragraphes suivants.

La surveillance doit-elle reposer sur l'IRM, le scanner ou l'échoendoscopie ou une combinaison des trois ?

Tous ces examens sont opérateurs dépendants et doivent être faits entre les meilleures mains. L'IRM est idéale pour visualiser les lésions kystiques et sa sensibilité est supérieure au scanner

Schéma de surveillance des TIPMP des CS

La taille de référence dans le schéma de surveillance est celle de la plus volumineuse lésion de TIPMP. Le bilan initial lors de l'inclusion comprend : scanographie, CPMR et écho endoscopie (EE)

	Risque faible : Taille ≤ 10 mm Pas de facteur de	Risque moyen : 10 mm ≤ Taille ≤ 30 mm Pas de facteur de	Risque fort : Présence d'au moins un facteur de risque
6 mois	-	-	EE et TDM
1 an	IRM	EE+IRM	EE + TDM + IRM
2 ans	EE	TDM	EE + TDM + IRM
3 ans	TDM	EE+IRM	EE + TDM + IRM
4 ans	IRM	TDM	EE + TDM + IRM
5 ans	EE	EE+IRM	EE + TDM + IRM
Après 5 ans	IRM/EE/TDM (en alternance 1/an)	rythme similaire	rythme similaire

Facteurs de risque

- 1/ Antécédent de cancer du pancréas chez un apparenté du 1er degré ou 2 apparentés du 2^e degré ET âge > 65 ans
- 2/ Nodule mural intrakystique de toute taille (l'indication d'une résection chirurgicale doit être discutée à chaque examen)
- 3/ Canal de Wirsung > 6 mm (discussion d'une exérèse chirurgicale car fait partie des critères de résection)
- 4/ Patient aux antécédents de TIPMP opérée avec présence de dysplasie de haut grade sur la pièce
- 5/ Taille [3] 30 mm de la plus grande lésion de TIPMP

En cas d'évolution des lésions

- En cas d'augmentation de taille > 5 mm à 1 reprise, confirmer l'augmentation par une échoendoscopie (si IRM ou TDM faits initialement) ou un TDM (si EE initiale). En fonction de la taille, la surveillance est continuée selon le risque.
- En cas d'augmentation de taille > 5 mm à 2 reprises : discuter une résection chirurgicale.
- En cas d'apparition en échoendoscopie d'un foyer hypoéchogène péri-canalair ou péri-kystique, une biopsie doit être réalisée ainsi qu'une TDM. En cas de doute, proposer un contrôle par échoendoscopie 3 mois plus tard ou discuter une résection chirurgicale.

et aussi à celle de la wirsungographie rétrograde endoscopique. Elle est cependant rarement bien faite. Elle doit comporter des séquences en coupes fines frontales et des coupes épaisses radiales hyperpondérées en T2, centrées sur le pancréas (et non sur la voie biliaire). Enfin, le liquide digestif doit être « effacé » grâce à l'absorption préalable soit de myrtilles soit de jus d'ananas.

Le scanner est supérieur à l'IRM pour les modifications parenchymateuses. Il a l'inconvénient d'être irradiant ; cet inconvénient doit être pondéré chez des patients au-delà de la cinquantaine chez lesquels le risque de cancer radioinduit est faible. Le scanner doit avoir une technique parfaite avec des coupes fines (< 2 mm), trois hélices dont une sans injection, une au temps artériel et une au temps portal et un contraste digestif avec de l'eau et non un produit radio-opaque.

L'échoendoscopie est la technique idéale mais mini invasive. Sa répétition peut lasser les malades d'où un risque de non-compliance à long terme et induire des accidents iatrogènes qui, bien qu'exceptionnels, peuvent en abaisser la rentabilité en terme de coût efficacité.

Toutes ces notions ont été prises en compte dans l'établissement du schéma de surveillance de la cohorte TEAM-P présenté ci-dessus.

Des « cancers d'intervalle » pourraient faire remettre en question cette stratégie à long terme.

La surveillance doit-elle être la même au début du suivi et après quelques années ?

Jusqu'ici, la surveillance était assez étroite au stade initial du suivi (tous les six mois au début de notre attitude attentiste puis tous les ans, voire deux ans actuellement) et se relâchait au-delà de trois ans. L'histoire naturelle des TIPMP est bien connue dans les 5 premières années suivant leur

découverte et totalement inconnue au-delà. Rien ne permet de savoir si le risque à long terme se stabilise ; continue d'augmenter linéairement avec le temps, voire de façon exponentielle. Les premières données concernant le suivi entre la 5^e et la 10^e année suggèrent que le risque est toujours présent et, qu'au minimum, la surveillance ne doit pas se relâcher.

L'existence d'un sur-risque (cancer pancréatique familial isolé ou syndrome à risque) doit-elle modifier la surveillance ?

Il s'agit ici des formes familiales de cancers pancréatiques, des familles ayant une mutation BRCA, CDKN2A, le syndrome HNPCC ou la polypose de Peutz Jeghers. Il est clair, bien que non démontré, que la surveillance doit ici être plus resserrée, c'est-à-dire au minimum sur un rythme annuel. Elle doit reposer sur l'échoendoscopie et l'IRM, la première technique étant la seule à même de montrer des lésions millimétriques comme des atrophies parenchymateuses focales qui sont satellites de dysplasie intraépithéliale canalaire (PanIn). Au moindre doute, une pancréatectomie gauche limitée doit être faite à titre de macrobiopsie et totaliser en cas de lésion de haut grade.

Quel est le but de la surveillance ?

Le but de la surveillance est la prévention du cancer invasif et, au-delà l'augmentation de la durée de vie, le tout sans soumettre les malades à d'inutiles investigations répétitives, invasives ou délétères. En l'état actuel, la surveillance doit s'attacher à repérer la survenue d'une atteinte du canal pancréatique principal (une situation qui semble assez rare) ou l'émergence d'un bourgeon pariétal afin de porter à temps l'indication d'une résection chirurgicale. La morbidité et la mortalité de cette dernière interviennent

aussi dans l'estimation du rapport coût efficacité de la surveillance.

L'idéal serait de disposer d'un marqueur sérique fiable permettant de dépister les modifications précédant la survenue d'un carcinome invasif. Il serait tout aussi souhaitable de pouvoir déterminer avec fiabilité le sous type histologique gastrique, intestinal, pancréato-biliaire ou oncocytaire car il semble bien que l'histoire naturelle de ces différentes formes est différente.

Il est tout aussi dommageable de proposer une pancréatectomie inutile et encore plus de voir se développer un carcinome invasif que l'on aurait pu prévenir. C'est entre ces deux écueils qu'il nous faut naviguer ! Il y a donc encore du pain sur la planche des pancréatologues !

Conclusion

Il est encore difficile de savoir le degré de vigilance qu'il faut accorder à la TIPMP et comment doit évoluer cette vigilance avec le temps. Beaucoup de questions restent en suspens auquel le nouveau consensus international à paraître ne répondra pas faute de data fiable dans la littérature.

C'est tout l'objet de la constitution de la cohorte nationale (TEAM-P) qui a démarré à l'automne 2011 sous la direction de Vinciane Rebours et grâce à une importante subvention de la SNFGE. Cette cohorte vise à inclure un grand nombre de malades ayant une TIPMP « dans la vraie vie », d'en étudier les facteurs de risque, l'évolutivité et l'efficacité ou non de la surveillance mise en place. Gageons que nous en saurons plus dans quelques années et merci à l'avance d'inclure vos malades dans cette cohorte qui a aussi reçu le soutien de l'ANGH et du CREGG.

Références

1. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the

- pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:460-8.
2. Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, O'Toole D, Couvelard A, Cazals-Hatem D, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:807-14.
 3. Salvia R, Crippa S, Falconi M, Bassi C, Guarise A, Scarpa A, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? Results of a prospective protocol on the management of 109 consecutive patients. *Gut* 2006.
 4. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut* 2008;57:339-43.
 5. Kloppel G, Luttges J. WHO-classification 2000: exocrine pancreatic tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2001;85:219-28.
 6. Pelletier AL, Hammel P, Rebours V, Couvelard A, Vullierme MP, Maire F, et al. Acute pancreatitis in patients operated on for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: frequency, severity, and clinicopathologic correlations. *Pancreas*;39:658-61.
 7. Maire F, Couvelard A, Hammel P, Ponsot P, Palazzo L, Aubert A, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2003;58:701-6.
 8. Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2871-7.
 9. Nagai K, Doi R, Ito T, Kida A, Koizumi M, Masui T, et al. Single-institution validation of the international consensus guidelines for treatment of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16:353-8.
 10. Jang JY, Kim SW, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:199-205.
 11. Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644-51; discussion 651-4.
 12. Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, et al. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1759-64.
 13. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, et al. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:717-22.
 14. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-Del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology* 2005;6:17-32.
 15. Vullierme MP, Giraud-Cohen M, Hammel P, Sauvanet A, Couvelard A, O'Toole D, et al. Malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: in situ versus invasive carcinoma surgical resectability. *Radiology* 2007;245:483-90.

Les 5 points forts

- ❶ L'atteinte du canal pancréatique principal et la présence d'un bourgeon endokystique sont les principaux facteurs de risque de dégénérescence.
- ❷ La surveillance repose sur l'utilisation raisonnée, régulière et en alternance du scanner, de l'IRM et de l'échoendoscopie, elle doit porter à la fois sur le système canalaire et sur le parenchyme.
- ❸ La surveillance des TIPMP doit se maintenir dans le temps.
- ❹ Les protocoles de surveillance doivent s'appliquer à des malades opérables.
- ❺ Il n'a jamais été démontré que les stratégies mises en place sont efficaces. Il paraît cependant légitime de soumettre les malades à cette surveillance.

Question à choix unique

Question 1

Parmi les facteurs suivants, lequel est un facteur de risque bien démontré de dégénérescence d'une TIPMP d'un canal secondaire ?

- A. Taille supérieure à 30 mm
- B. Béance papillaire
- C. Calcifications pancréatiques
- D. Bourgeon endokystique
- E. Survenue de pancréatite aiguë

Question 2

Le risque de dégénérescence d'une TIPMP d'un canal secondaire, 5 ans après sa découverte est de l'ordre de :

- A. 5 %
- B. 15 %
- C. 25 %
- D. 35 %
- E. 45 %
- F. 55 %