

JFHOD

2019
obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



Nouvelles approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques

Objectifs pédagogiques

- Pourquoi utiliser ces nouvelles techniques diagnostiques ?
- Connaître les nouvelles techniques (cellvizio, pince à biopsie endo-kystique, kystoscopie, analyse du liquide avec marqueurs moléculaires) et leurs résultats
- Connaître l’algorithme intégrant ces nouvelles techniques

JFHOD

2019

obésité



PALAIS DES
CONGRÈS DE PARIS

21/24 MARS



LIENS D'INTÉRÊT

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

Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

Le problème représenté 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 ...

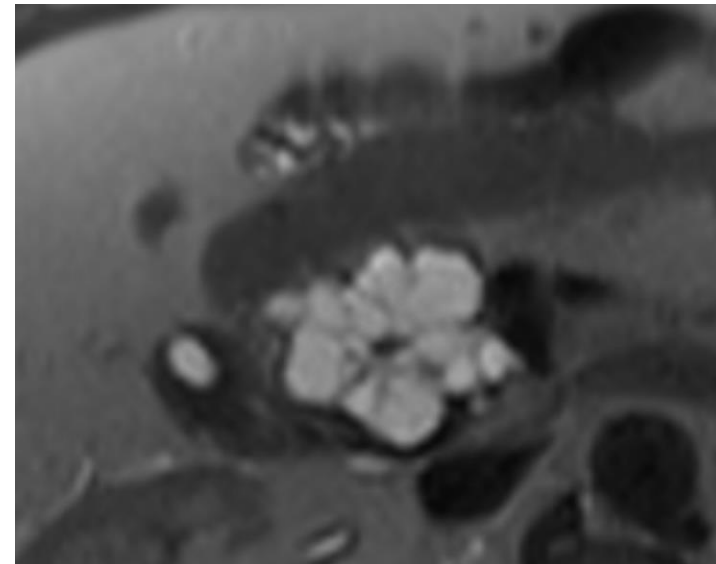
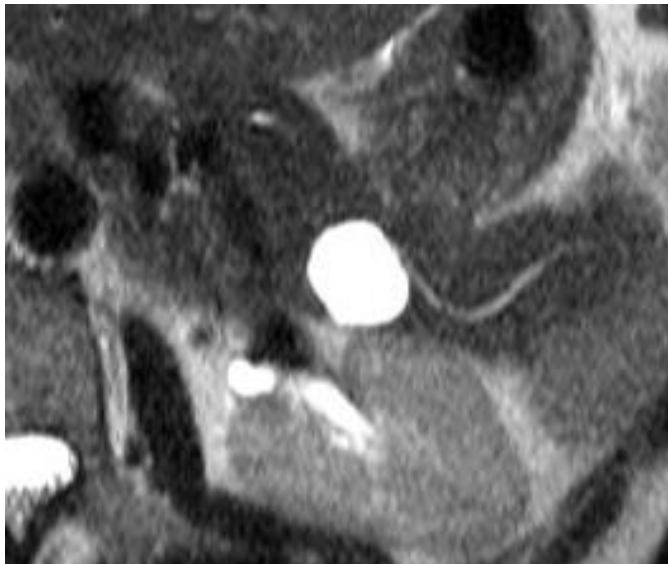
→ 1000 personnes 50-59 ans : 40 TKP dont 3 TKP > 2 cm

→ incidence et taille augmente avec l'âge



Pourquoi utiliser des nouvelles techniques ?

Le problème est représenté par la faible spécificité de la majeure partie des examens → on ne tranche pas avec le risque d'opérer à tort un CS ou de ne pas surveiller une TIPMP



Quels critères sont très spécifiques ?

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

- Communication **claire** entre le kyste et le canal principal = TIPMP
- Cytologie positive (dans des mains expertes sinon 93%)
- String test positif = lésion mucineuse (97%)



La principale limite est représenté par une sensibilité < 50%

Quels critères sont insuffisamment spécifiques ?

Spécificité insuffisante (< 85 %) :

- Les autres critères d'imagerie par IRM ou EE
- ACE > 192 (ou 400 ou 800 ...) pour conclure à une lésion mucineuse
- ACE < 5 pour conclure à une lésion sans potentiel malin (CS ou PK)
 - Les TNE et 5-10% des lésions mucineuses ont un ACE < 5 ...!
- Amylase élevée : toutes les TKP sont possibles + PK
- Amylase basse : toutes les TKP sont possibles
- Glucose intrakystique : spécificité 78-87% (mucineux vs non-mucineux)

Les « nouvelles » techniques ...

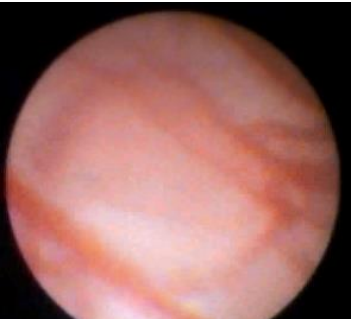
Les techniques associées à la ponction sous échoendoscopie
« à travers l'aiguille »

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

L'analyse moléculaire du liquide du kyste

Les techniques « à travers l'aiguille »

Kystoscopie



Courtesy of K Chang

Biopsie à la pince « Moray »



Largeur 4.3mm

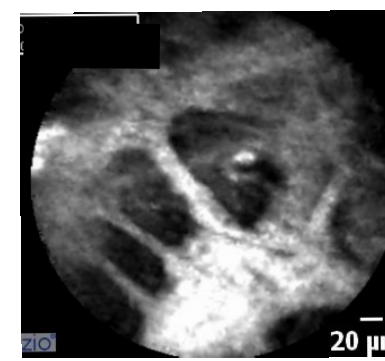
0.8 mm



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

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

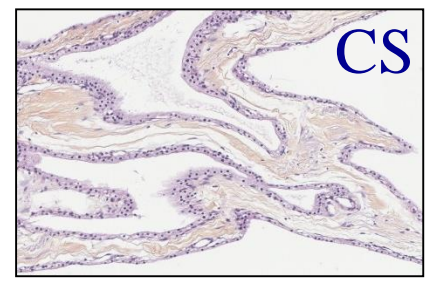
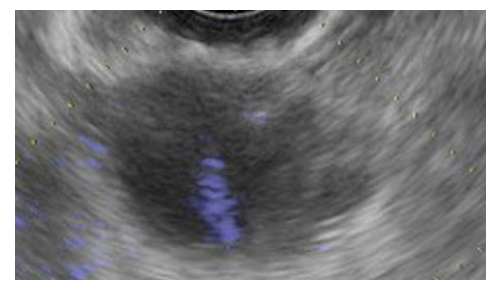
1 série prospective multicentrique américaine en 2018

- 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%



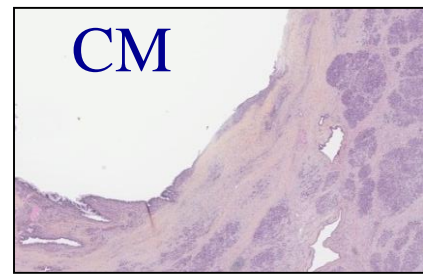
→ pancréatite aiguë : 5,3% vs 1,63% avec aiguille 19G

→ diminuer le nombre de biopsies ?

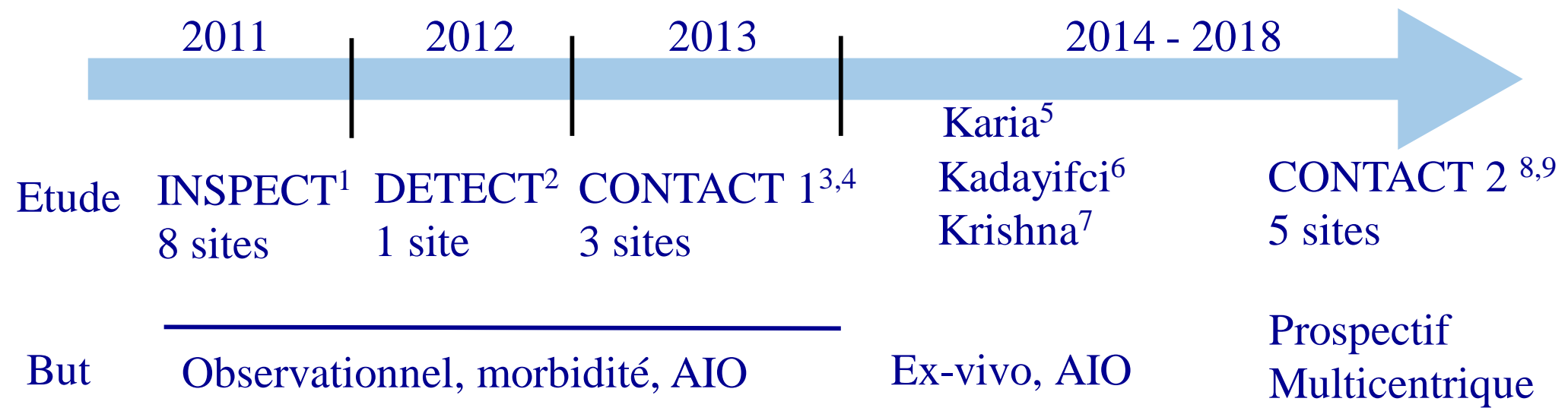
Limite incontournable : une microportion de la paroi est évaluée

→ 29 à 64% de cas sans diagnostic

→ biopsie ciblée sur nodule mural de TIPMP ?

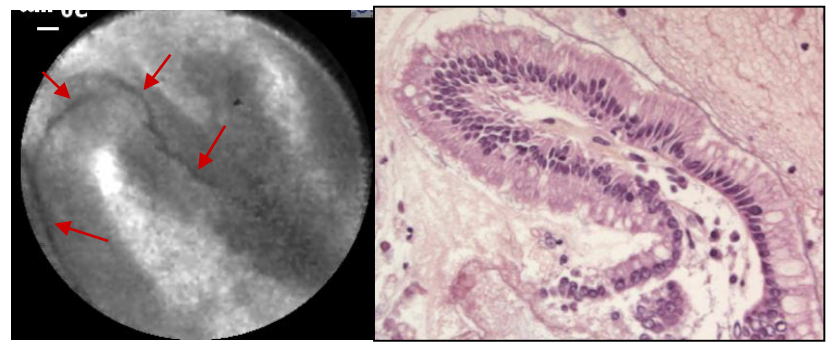


la microscopie confocale ou nCLE

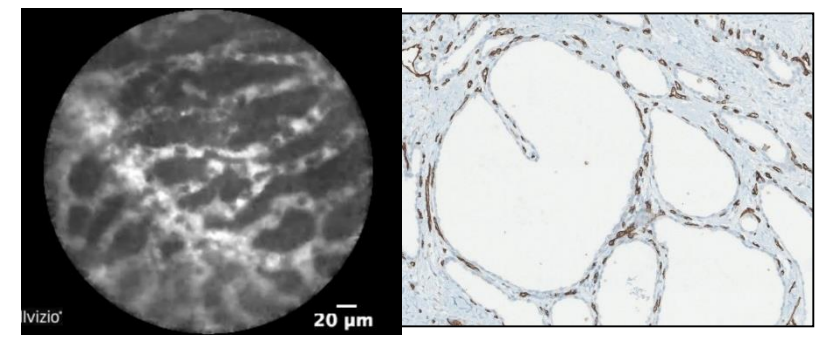


Konda V.J. et al. Endoscopy 2013, Nakai Y. et al. GIE 2015, Napoleon B. et al. Endoscopy 2015, Napoleon B et al. Surg Endosc 2016, Karia K et al. GIE 2016, Kadayifci A, et al. Dig Dis Sci 2017, Krishna S et al. EIO 2017, Napoleon B et al. Endoscopy 2018, Palazzo M et al UEGW 2017, under submission

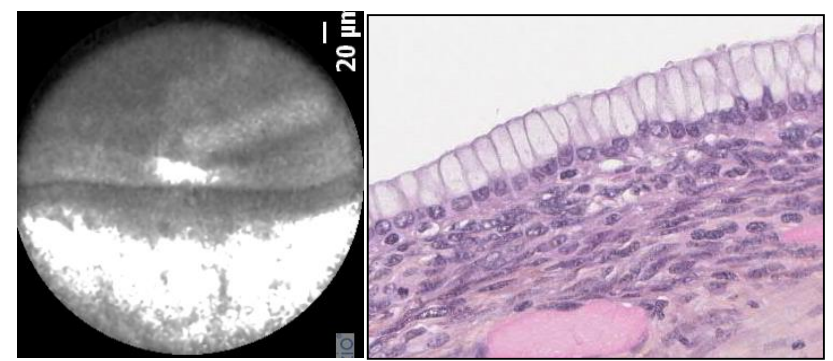
Critères diagnostiques en nCLE



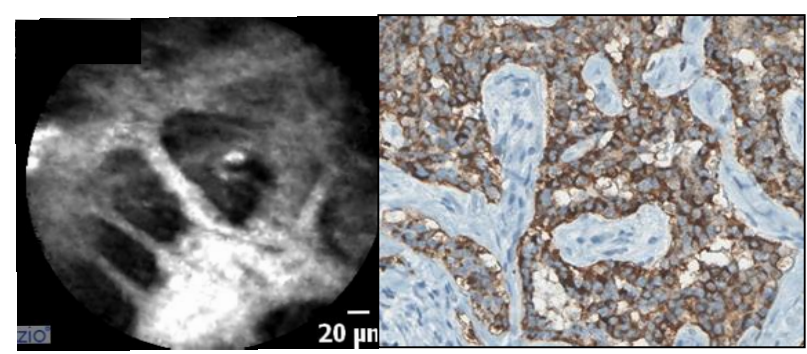
TIPMP= Papille



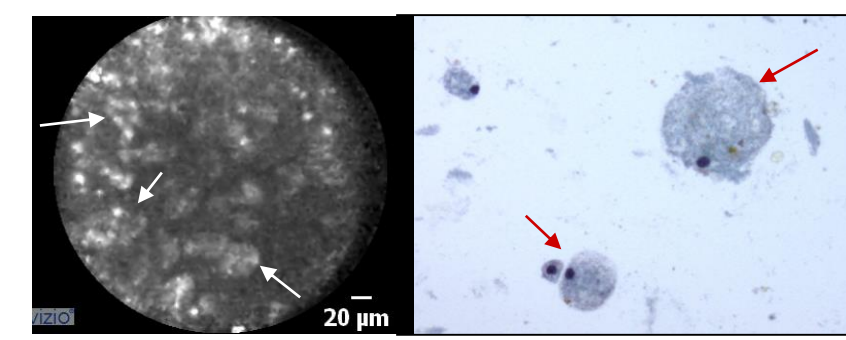
Séreux = Réseau vasculaire superficiel



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%)

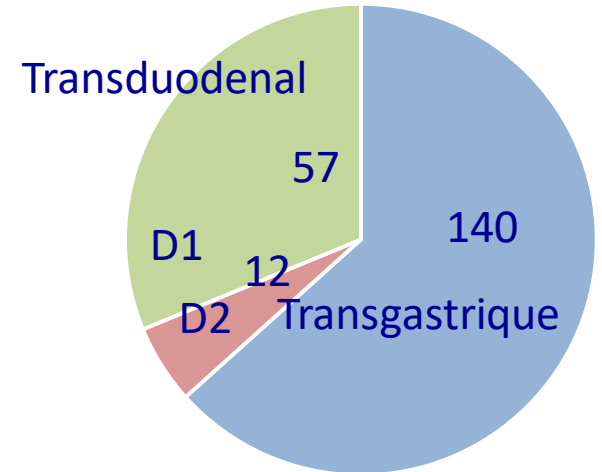


Image typique obtenue dans 85% des cas

Accord interobservateur presque parfait dans un groupe d'experts

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

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 %
Total			429		2.56%	0.7%	0 %
Meta-analyse 19G			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 (ordre aléatoire ...)

- Diagnostic

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

→ AIO passé de 0,45 à 0,70 / accord 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 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

L'analyse moléculaire du liquide du kyste

Série prospective récente sur 626 kystes avec la dernière technique de séquençage

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

L'analyse moléculaire : quel avenir

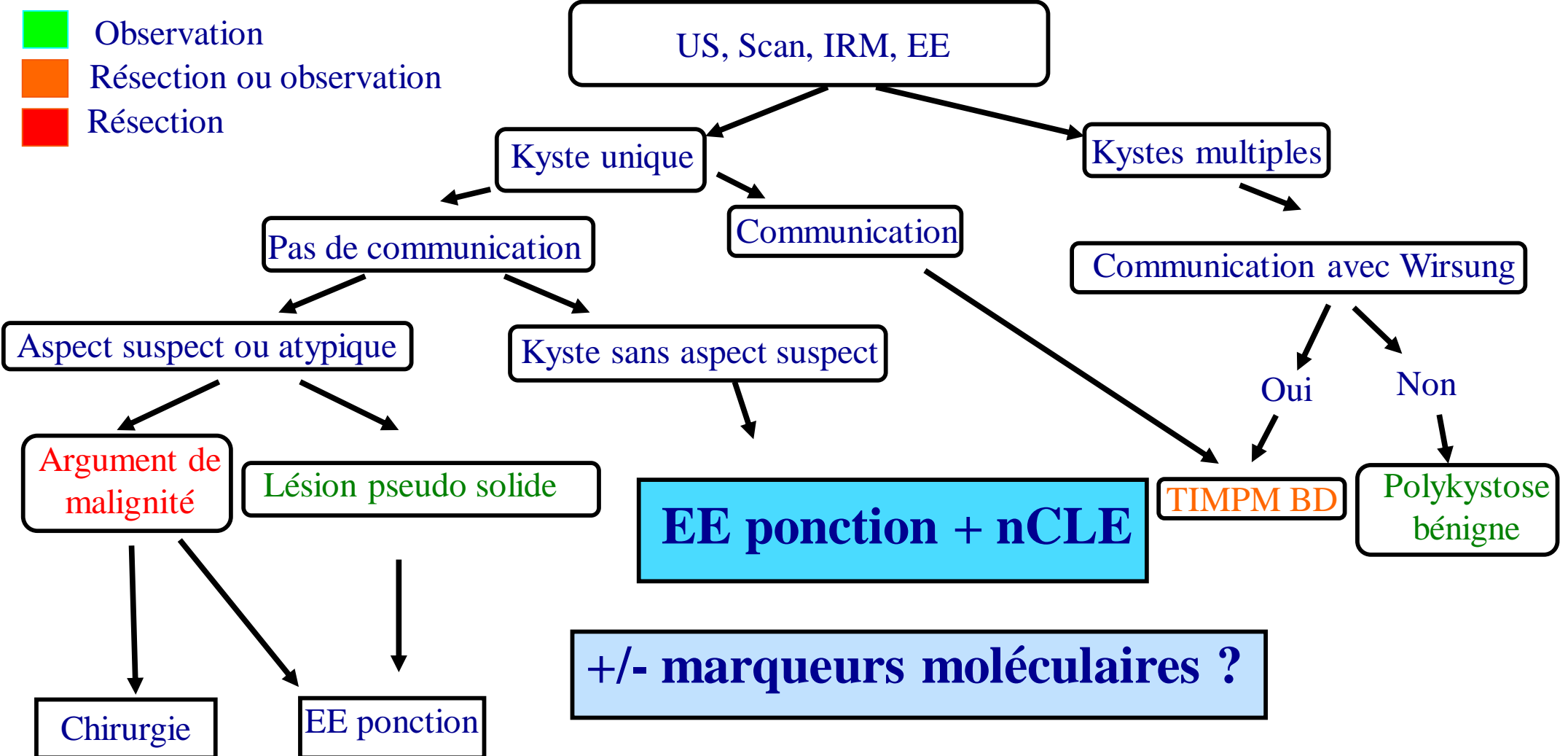
Les performances sont bonnes mais inférieures à la nCLE pour le diagnostic de CM et de CS.

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 ...

Algorithme pour le diagnostic des TKP



- **POINTS FORTS**

- 1) Aucun examen d'imagerie ne permet d'affirmer un cystadénome séreux
- 2) Aucune tumeur kystique n'est exclue par un taux bas d'amylase ou d'ACE
- 3) L'innocuité de la biopsie par pince endokystique reste à valider
- 4) Un aspect typique en microscopie confocale permet de conclure à quasi 100% au diagnostic de cystadénome séreux ou de lésion mucineuse
- 5) Certaines mutations de gènes sont présentes avec une grande sensibilité et une grande spécificité dans les lésions mucineuses dégénérées ou en dysplasie de haut grade