

**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 ...

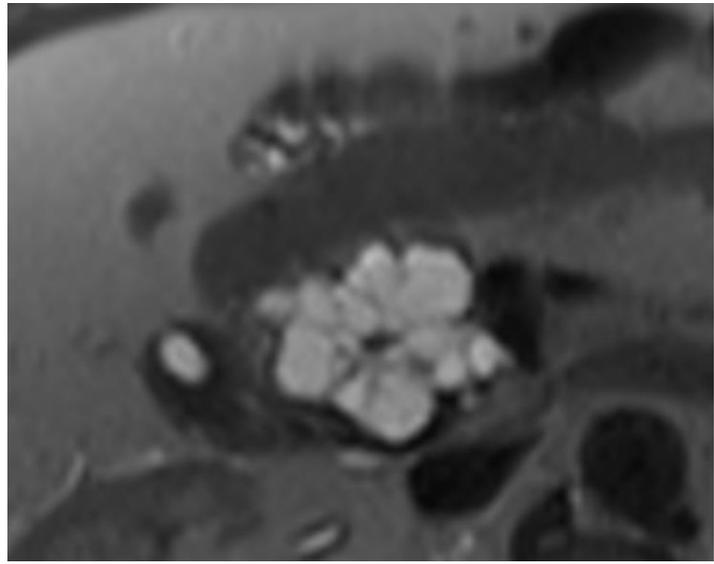
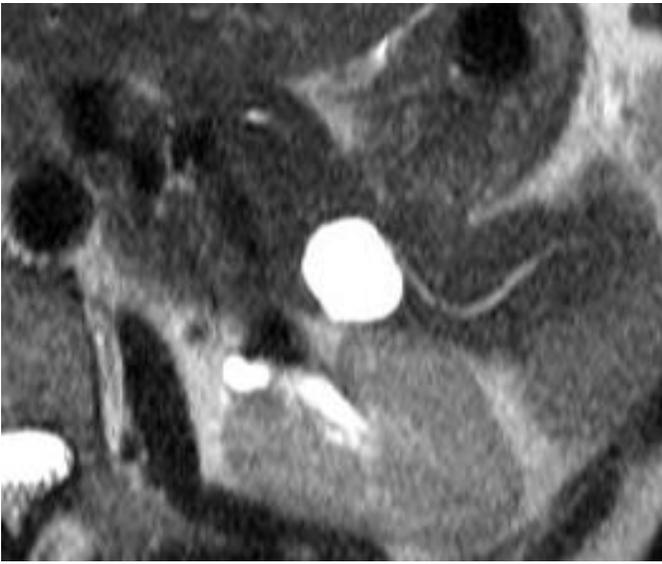
Aussi bien pour le diagnostic que pour la prise en charge alors que l'on connaît de mieux en mieux leur histoire naturelle ...

→ 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 ...

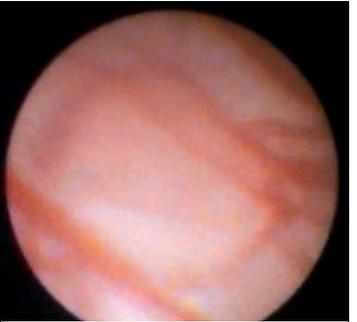
Les techniques associées à la ponction sous échographie  
« à travers l'aiguille »

- 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

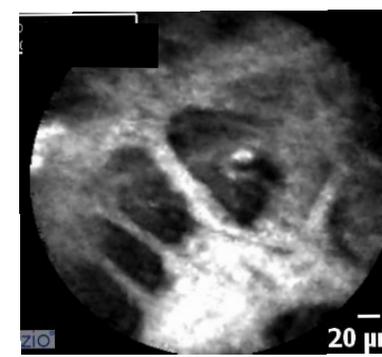
0.8 mm



#### Microscopie confocale nCLE



#### Fluorescéine



Résolution: 3.5 µm

20 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

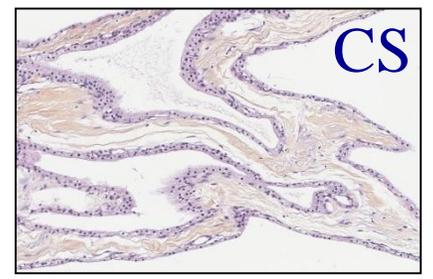
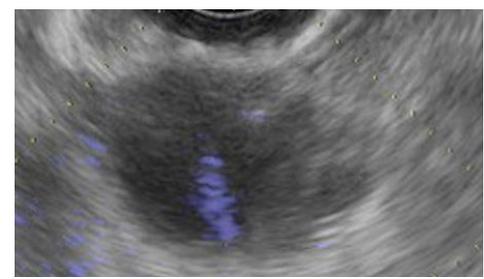
1 série prospective multicentrique américaine en 2018

- 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%



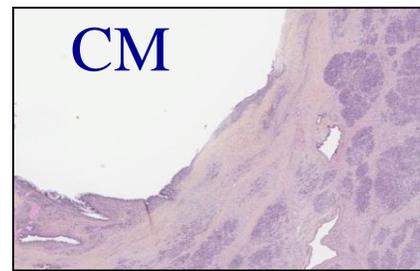
→ pancréatite aiguë : 5,3% vs 1,63% avec aiguille 19G

→ diminuer le nombre de biopsies ?

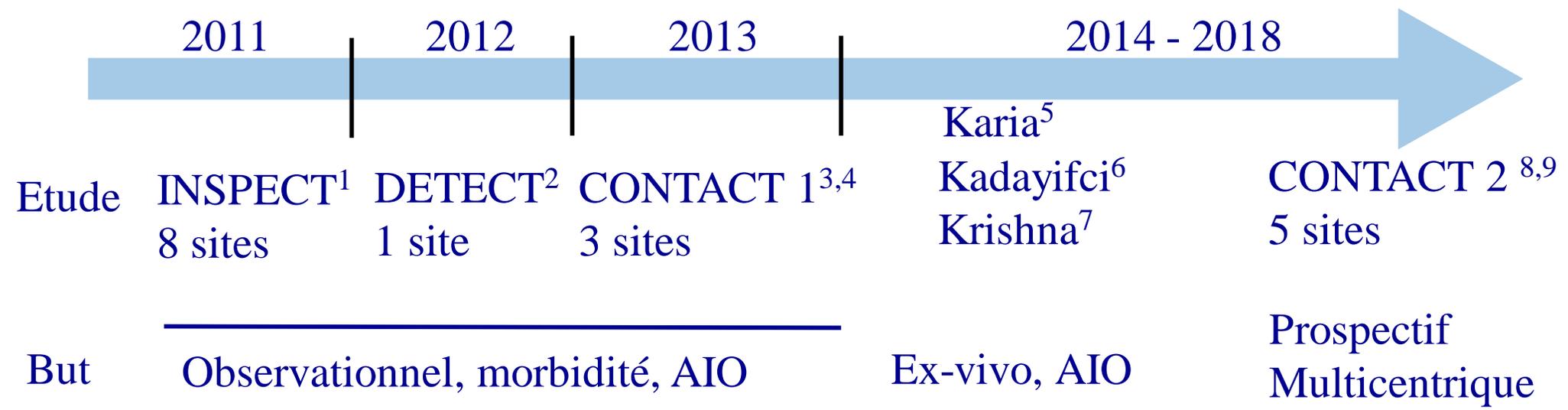
Limite incontournable : une microportion de la paroi est évaluée

→ 29 à 64% de cas sans diagnostic

→ biopsie ciblée sur nodule mural de TIPMP ?

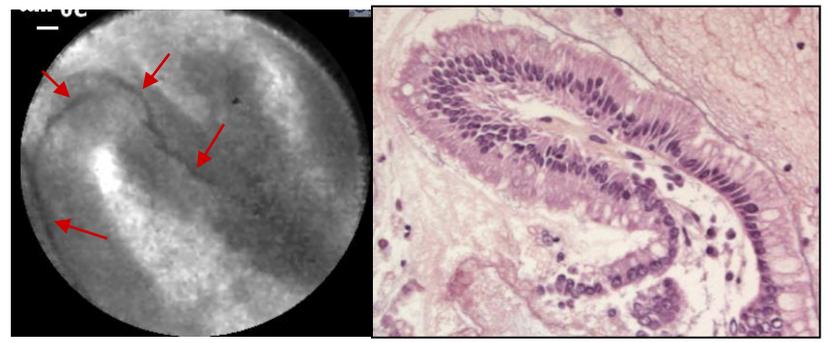


# la microscopie confocale ou nCLE

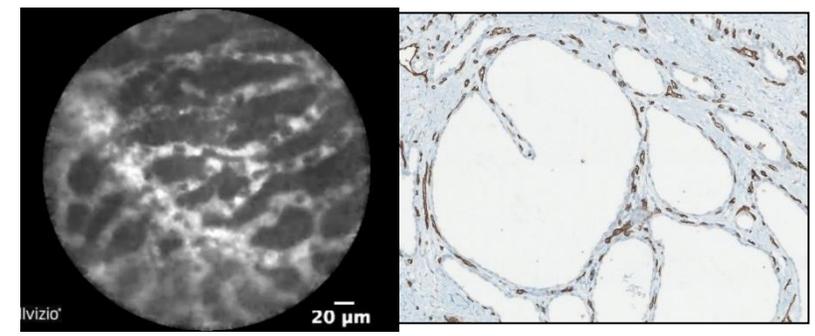


*Konda V.J. et al. Endoscopy 2013, Nakai Y. et al. GIE 2015, Napoleon B. et al. Endoscopy 2015, Napoleon B et al. Surg Endosc 2016, Karia K et al. GIE 2016, Kadayifci A, et al. Dig Dis Sci 2017, Krishna S et al. EIO 2017, Napoleon B et al. Endoscopy 2018, Palazzo M et al UEGW 2017, under submission*

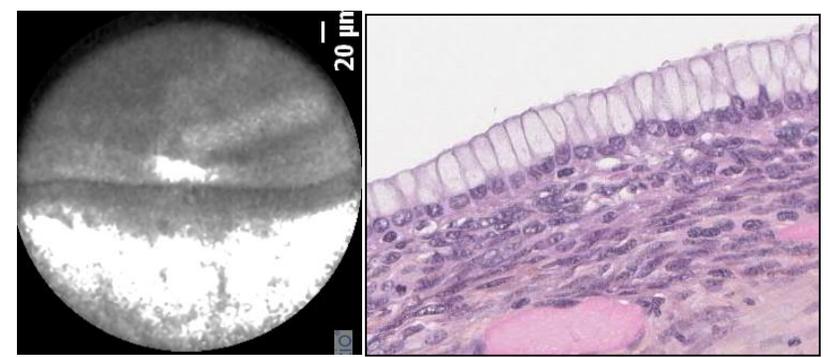
# Critères diagnostiques en nCLE



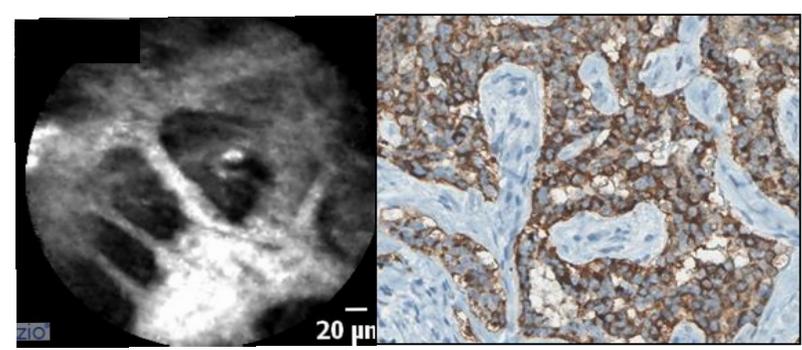
TIPMP= Papille



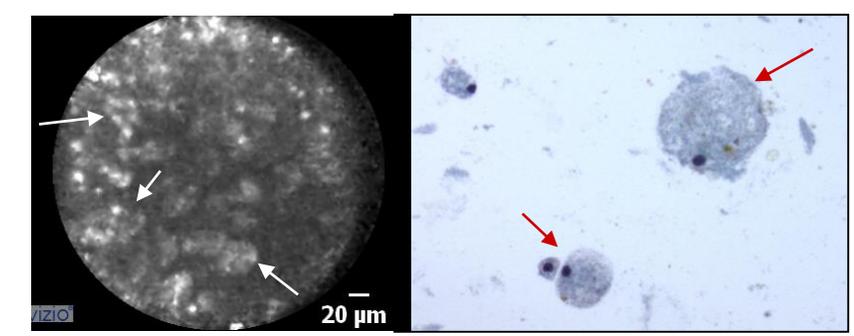
Séreux = Réseau vasculaire superficiel



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%)

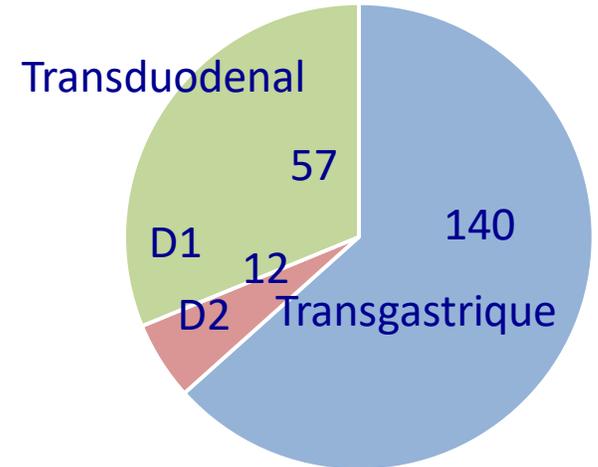


Image typique obtenue dans 85% des cas

Accord interobservateur presque parfait dans un groupe d'experts

Etude	N	Diagnostic certain (chir)	Participants	AOI Mucineux vs non-mucineux	AOI Cystadénome Séreux
<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
<b>2013</b>	Konda	INSPECT	66	6	3,0% (2)	0 %	0 %
<b>2015</b>	Nakai	DETECT	30	10 (+ kystoscopie)	6.6% (2)	0 %	0 %
<b>2016</b>	Napoleon	CONTACT-I	33	7	3,0% (1)	0 %	0 %
<b>2016</b>	Karia		15	2	0,0% (0)	0 %	0 %
<b>2017</b>	Krishna		59	6	5.1% (3)	0 %	0 %
<b>2017</b>	Kadayifci		20	6	0,0% (0)	0 %	0 %
<b>2017</b>	Napoleon	CONTACT-II	206	5	1.5% (3)	1.4%	0 %
<b>Total</b>			429		2.56%	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 (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

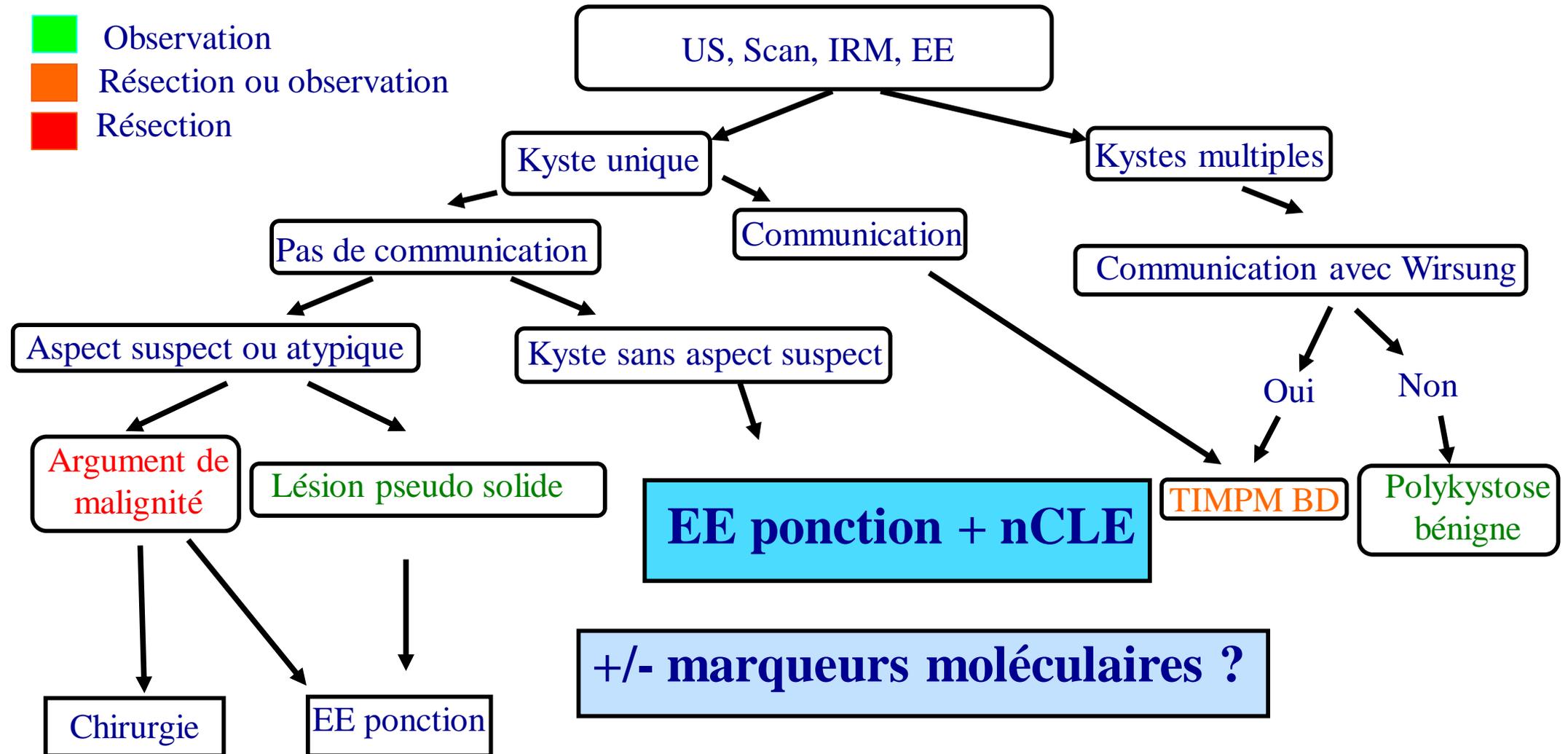
Les performances sont bonnes mais inférieures à la nCLE pour le diagnostic de CM et de CS.

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