

États précancéreux du pancréas

Objectifs pédagogiques

- Définir les types et les modalités de découverte des états précancéreux du pancréas
 - Apport de la ponction sous écho endoscopie ;
 - Modalités de surveillance ;
 - Indication du traitement chirurgical des cystadénomes mucineux et des TIPMP.

Introduction

L'adénocarcinome pancréatique est un des rares cancers pour lequel l'incidence et la prévalence sont encore quasiment équivalentes, mettant en évidence l'impuissance des thérapeutiques proposées. Aux Etats-Unis en 2007, le nombre de nouveaux cas était estimé à 37 170 et le nombre de décès la même année à 33 370. L'intérêt de connaître les états précancéreux du pancréas exocrine est de pouvoir en faire le diagnostic précocement et ainsi, parer à l'augmentation de l'incidence du cancer du pancréas. Les lésions précancéreuses sont connues depuis plus d'un siècle mais leur définition exacte, ainsi que le mécanisme d'oncogenèse ne sont connus que depuis quelques années [1-3]. Ces lésions sont au nombre de trois : les cystadénomes mucineux (CM), les tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les PanIN (Pancreatic intraepithelial neoplasia).

Définitions des lésions précancéreuses pancréatiques

Trois lésions pancréatiques sont considérées actuellement comme des lésions

précancéreuses : les cystadénomes mucineux (CM), les tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) et les PanIN (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia). Elles répondent à 5 critères stricts établis en 2006 par une conférence de consensus de l'institut américain du cancer définissant une lésion précancéreuse : 1) lésion associée à un risque augmenté de cancer ; 2) cellules cancéreuses issues des cellules précancéreuses ; 3) lésion différente du tissu pancréatique normal ; 4) lésion différente du cancer qui va se développer ; 5) pouvoir être mise en évidence [4].

Ces trois lésions sont toutes canalaire intraépithéliales, d'évolution progressive rappelant la filiation adénome-cancer du colon. Elles ont la particularité de se développer selon un processus séquentiel : dysplasie de grade croissant (bas, moyen et haut grade) → cancer in situ → cancer infiltrant. Les mécanismes moléculaires oncogénétiques impliqués ne sont encore que partiellement décrits ; cependant, différentes protéines impliquées dans ce processus de tumorigenèse sont déjà connues : K-ras, p53, CDKN2/p16, MADH4 et c-erbB2 [5-8]. Ces trois lésions sont très similaires et ce, à tous les niveaux de dysplasie. Prises isolément, les cellules issues de ces lésions ne seraient pas distinguables entre elles.

Les cystadénomes mucineux

Les CM sont définis comme une lésion kystique tumorale pancréatique ayant un revêtement épithélial, sécrétant de la mucine et un stroma de type ova-

V. Rebours

rien [9]. Les CM sont plus fréquents chez les femmes (sex ratio : 20/1) et l'âge médian au diagnostic est de 40 à 50 ans [range: 14-95] [10-12]. Les symptômes les plus souvent décrits sont des douleurs abdominales (70 % des cas) mal systématisées, diffuses, polymorphes à type de pesanteur ou de gêne épigastrique, posant souvent la question de la réelle imputabilité de ces douleurs à la présence de la lésion kystique. Une pancréatite aiguë inaugurale est décrite dans 10 % des cas [11-15]. La découverte est en fait le plus souvent fortuite [16]. Les lésions sont uniques, macrokystiques à paroi épaisse (> 2 mm), parfois cloisonnées. La présence d'un nodule mural ou d'un épaississement marqué et irrégulier est évocatrice d'une lésion dégénérée. Elles siègent dans le corps et la queue du pancréas dans 90 % des cas [17-19] et mesurent de 10 à 30 mm en moyenne [11]. Il n'existe pas de communication avec les canaux pancréatiques.

Les TIPMP

Les TIPMP sont des lésions canalaire intraépithéliales développées aux dépens des canaux pancréatiques (principal ou secondaires). Elles ne comportent pas de stroma ovarien. Elles sont responsables de dilatations canalaire secondaires à la sécrétion de mucus. Ces lésions kystiques communiquent donc avec les canaux. La plupart des lésions mesurent plus de 10 mm. Elles peuvent toucher tous les segments de la glande pancréatique mais prédominent au niveau de la tête [20]. Le sexe ratio est de 3/2 avec une

■ V. Rebours (✉)

Hôpital Beaujon, service de gastroentérologie,
100, boulevard du Général Leclerc, F-92118 Clichy cedex, France

E-mail : vinciane.rebours@bjn.aphp.fr

prédominance masculine. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans [range: 25-95] [20,21] Au contraire des autres lésions kystiques du pancréas, les patients avec une TIPMP présentent souvent des symptômes à type de douleur abdominale épigastrique ou de pancréatite aiguë. Ces symptômes sont secondaires à l'obstruction probable des canaux pancréatiques par les sécrétions de mucus et sont présents dans 73 à 81 % des cas (dont 13 à 23 % de pancréatites aiguës) [16]. L'obstruction canalaire chronique peut induire une insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, ainsi qu'une perte de poids. Un ictère peut être également constaté quand les lésions florides, voire de cancer invasif, compriment la voie biliaire principale ou quand elles se sont fistulisées dans la voie biliaire principale. Cependant, la proportion de TIPMP découvertes de manière fortuite est en forte progression du fait de la généralisation de l'utilisation des examens morphologiques (scanographie et IRM) pour l'exploration de symptômes digestifs (ou non digestifs) [16,22,23]. Elles constituent un groupe hétérogène, au plan évolutif et pronostique: à 5 ans, les TIPMP des canaux secondaires (CS) deviennent des carcinomes invasifs pour 15 % des malades, tandis que l'atteinte du canal pancréatique principal (CPP), s'accompagne dans plus d'un cas sur deux, d'une évolution maligne [24,25].

Les PanIN

Les PanIN sont des lésions intraépithéliales dysplasiques asymptomatiques des petits canaux pancréatiques, non invasives, ne dépassant pas la membrane basale. Elles sont caractérisées par des anomalies cytologiques et architecturales qui permettent de les classer en dysplasie de bas, moyen ou haut grade ou PanIN-1, 2 ou 3, respectivement. Ce n'est que très récemment que les études moléculaires ont permis de comprendre la séquence entre PanIN et carcinome invasif [26-28] En effet, les lésions de PanIN sont très fréquentes à la périphérie des adénocarcinomes pancréatiques, ce

qui a permis de mieux comprendre leur rôle dans l'oncogenèse pancréatique. Les PanIN augmentent en nombre avec l'âge.

Leur prévalence est augmentée : 1) dans le parenchyme pancréatique adjacent des adénocarcinomes ; 2) chez les patients à haut risque de cancer du pancréas ; 3) au cours de la pancréatite chronique.

Les patients à haut risque de cancer appartiennent à des familles où il existe des syndromes génétiques prédisposant à l'adénocarcinome : cancers pancréatiques familiaux sans mutation connue (existence d'au moins 2 apparentés au 1^{er} degré, quel que soit l'âge), syndrome des cancers familiaux du sein et de l'ovaire (BRCA2), syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6), syndrome de Li Fraumeni (TP53), mélanomes familiaux FAMMM (CDKN2A/p16)). Ces origines génétiques de cancer sont à l'origine de près de 10 % des adénocarcinomes du pancréas. En pratique, on considère que la survenue d'un cancer chez au moins deux apparentés au premier degré doit faire évoquer une susceptibilité familiale. Par ailleurs, la survenue d'un cancer du pancréas avant 50 ans devrait inciter à déclencher une enquête familiale.

Au cours de la pancréatite chronique alcoolique, l'incidence du cancer du pancréas est augmentée (risque de 4 % après 20 ans d'évolution) [29]. Des lésions de PanIN ont été mises en évidence dans 60 % des cas mais étaient essentiellement de bas grade (PanIN-1) [3,22,30-33]. Au cours de la pancréatite chronique héréditaire, secondaire à la mutation du gène PRSS1 codant pour le trypsinogène cationique, les PanIN sont très fréquentes : 75 % des patients après 25 ans d'évolution en médiane dont 25 % de PanIN-3 [34].

Leur diagnostic est exclusivement histologique sur des pièces de pancréatectomies. Les lésions sont microscopiques, intraépithéliales canalaire. Les patients ne présentent aucune symptomatologie relative aux PanIN.

Les canaux contenant des PanIN ne sont pas dilatés et ne sont donc pas accessibles aux examens morphologiques habituels, contrairement aux TIPMP. Elles sont plus fréquentes dans la tête que dans la queue du pancréas. Brune et coll. ont récemment suggéré que la présence de PanIN peut être suspectée chez des patients à risque (patients à haut risque de cancers dans le cadre de cancers pancréatiques familiaux) grâce aux données de l'écho-endoscopie. La présence multifocale de PanIN était associée à une atrophie focale du parenchyme détectable en écho endoscopie [35]

Comment faire le diagnostic des lésions précancéreuses : apport de la ponction sous écho-endoscopie

Le diagnostic morphologique ou biologique (autre que histologique) des lésions précancéreuses n'est possible que pour les CM et les TIPMP. Pour les PanIN, comme il est décrit ci-dessus, les lésions sont microscopiques et le diagnostic est essentiellement histologique [26]. L'écho-endoscopie simple sera un outil diagnostique possible, dans les années à venir, couplée à des analyses moléculaires du liquide pancréatique [35]. L'atrophie focale millimétrique décrite par Brune et coll dans des populations à haut risque de cancer n'est pas accessible à la ponction.

Pour les CM et TIPMP, le diagnostic peut actuellement être posé avec certitude par la combinaison de plusieurs techniques d'imagerie complémentaires associant l'IRM avec wirsungo-IRM, la scanographie et l'écho-endoscopie.

Les cystadénomes mucineux

Le diagnostic de CM peut être posé grâce à leurs caractéristiques morphologiques. En scanographie, les lésions sont uni- ou multiloculaires, bien limitées, hypodenses, avec un rehaussement de la paroi kystique après injection de produit de contraste [36] Leur densité est proche de celle de

l'eau. La scanographie permet également d'observer les nodules muraux, des calcifications périphériques ou des cloisons internes. Les cloisons ainsi que les nodules muraux se rehaussent après injection de produit de contraste. En IRM, l'aspect de la lésion en T1 dépendra de la richesse en mucines du kyste et des antécédents d'hémorragie intrakystique ainsi que de leur ancienneté [37]. En T2, les cloisons internes et les nodules muraux sont hypo-intenses au sein d'une lésion hyperintense [36,37]. En écho-endoscopie, la présence d'un ou plusieurs macrokystes, l'existence de nodules pariétaux ou de végétations, sont suggestives du diagnostic [38]. La présence de matériel intrakystique échogène évoque un contenu mucoïde. Dans un certain nombre de cas, il est impossible de porter un diagnostic de certitude au décours des examens radiologiques non invasifs, et l'analyse du liquide de ponction devient alors un élément décisif diagnostique. Le liquide de ponction est épais, visqueux, discrètement trouble. L'intérêt de la cytologie est très variée suivant les équipes [11,39,40]. Le caractère adéquat du prélèvement (matériel cellulaire suffisant pour l'analyse) varie de 50 à 77 %. Il est moins performant sur les petites lésions [40]. Pour le diagnostic de CM, la présence de cellules épithéliales positives au bleu alcian (ou mucicarmin) est évocatrice d'une tumeur mucineuse. La simple présence de mucus dans le liquide de ponction peut être suffisante pour le diagnostic, mais son interprétation doit tenir compte d'une possible contamination digestive. Le rendement de la cytologie reste le plus souvent limité. Les performances de la cytologie sont de 4 % pour le diagnostic de CM [11].

Le principal intérêt de l'analyse du liquide de ponction est le dosage de l'amylase et des marqueurs tumoraux. Le taux d'amylase est bas. Les études ayant évalué les performances des différents marqueurs trouvent une efficacité supérieure de l'ACE sur le CA 19-9 ou le CA 72-4 pour le diagnostic de CM [41,42]. Le Ca 19-9 > 50 000 U/

ml a une sensibilité de 75 % et une spécificité de 90 % ; l'ACE > 400 ng/ml a une sensibilité de 57 % et une spécificité de 100 % et le Ca72-4 > 40 ng/ml a une sensibilité de 63 % et une spécificité de 100 % [42, 43].

Les TIPMP

L'atteinte isolée du canal principal (CPP) est rare ; il est considéré comme dilaté lorsqu'il mesure plus de 3 mm (92 à 97 % des cas avec dans 22 % des cas un diamètre supérieur à 10 mm) [44,45]. Cette dilatation peut être diffuse ou segmentaire et atteindre 30 mm. Les parois du CPP sont régulières, rectilignes, sans image de sténose en l'absence de dégénérescence [46,47]. Une protrusion de la papille est observée dans 20 % [48]. Le parenchyme pancréatique est atrophié dans 1/3 des cas. Les canaux secondaires (CS) sont atteints isolément dans 30 % [45]. Les CS peuvent apparaître comme une dilatation tubulaire branchée ou une formation kystique (90 % des cas) [44]. La localisation préférentielle est le processus unciné (50 %) (la tête est atteinte dans 30 %, le corps dans 10 % et la queue dans 10 %) [44,48]. Il s'agit d'une lésion multiloculée liquidienne, séparées par des septa en grappe de raisin [44]. Des bourgeons papillaires intracanaux (nodules muraux) peuvent être dépistés lorsqu'ils mesurent plus de 3 mm d'épaisseur. Ils sont observés dans 18 % des cas [44]. En cas d'atteinte isolée des CS, le caractère multifocal est un argument majeur pour le diagnostic. La forme mixte (atteinte des CS et du CPP) est la plus fréquente (70 %) [45]. Des calcifications endoluminales développées sur les bouchons de mucus sont fréquemment observées [45]. Elles siègent dans les CS ou CPP.

L'IRM avec CP-IRM est un examen clé pour confirmer dans près de 100 % des cas, le diagnostic de TIPMP (fortement suspecté par la scanographie). Le mucus apparaît en hypersignal et ne peut être différencié du liquide pancréatique. La sensibilité de l'IRM pour le diagnostic de nodule mural est de 47 % [49]. La sensibilité de l'IRM avec

CP-IRM pour le diagnostic d'atteinte du canal principal est de 80 % [49]. L'atteinte des CS apparaît sous la forme d'images kystiques, fortement hyperintenses en T2 et hypo-intenses en T1, ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste, mesurant de quelques millimètres jusqu'à 3 voire 4 cm. Les lésions sont des formations kystiques multiloculées situées dans le crochet du pancréas, plus rarement dans la queue, au sein de laquelle des septa sont observés dans 100 % des cas [50]

Une communication entre les CS et le CPP est visualisée dans 80 % des cas sur les coupes fines axiales et frontales pondérées en T2 [50,51]. Les coupes épaisses de wirsungographie paraissent les plus sensibles pour affirmer la communication. Les dilatations des CS sont le plus souvent multiples. La sensibilité de l'IRM avec CP-IRM pour le diagnostic de TIPMP touchant les canaux secondaires (isolée ou associée à une atteinte du CPP) est proche de 100% [49].

La duodénoscopie permet d'objectiver une béance de la papille avec présence d'un écoulement de mucus dans 40 à 60 % [52,53]. Ce signe endoscopique est pathognomonique. Il est surtout observé en cas d'atteinte du CPP de la tête, mais peut l'être également en cas d'atteinte isolée des CS [53]. L'écho-endoscopie permet de visualiser la communication entre les CS et le CPP. Le mucus apparaît comme des filaments hyperéchogènes dans la lumière canalaire dilatée ou comme une formation déclive hypo-échogène, ronde, finement cerclée par une couronne hyperéchogène ; les formations tumorales polypoides apparaissent comme des formations ovalaires ou arrondies à point de départ pariétal, d'échostructure tissulaire. Elle permet de voir un épaississement de la paroi des canaux, des nodules muraux. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive et négative de l'écho endoscopie pour le diagnostic de TIPMP sont de 86, 99, 78 et 99 % respectivement.

Le diagnostic de TIPMP est possible par la scanographie, l'IRM et l'écho endoscopie pancréatiques dans près de 100 % des cas. Le diagnostic de TIPMP du CPP isolée n'est cependant pas toujours aisé de même que le degré d'extension de l'atteinte. En effet, la dilatation peut être passive sur certaines portions en amont d'une obstruction par un bouchon de mucus ou de lésions tissulaires nodulaires. Le CPP est considéré comme pathologique s'il mesure plus de 6 mm. La dilatation peut être majeure (plus de 10 mm dans ¼ des cas), et atteindre parfois 30 mm. Les parois du canal sont régulières, sans l'aspect monoliforme vu au cours de la pancréatite chronique. Le dosage plasmatique de marqueurs tumoraux comme le CA19-9 manque de spécificité et de sensibilité et n'a d'intérêt que pour un nombre limité de malades dont la tumeur est déjà au stade de carcinome invasif. Les dosages des marqueurs (ACE, CA72-4, CA19-9, mucine) dans le liquide intrakystique n'ont pas fait la preuve de leur pertinence diagnostique pour les TIPMP. Les analyses cytologique et histologique par ponction-biopsie ont une faible valeur prédictive, surtout lorsque les lésions sont diffuses ou réparties de façons discontinues. Des taux d'ACE > 200 ng/mL et de CA72-4 > 40 U/mL ont une sensibilité estimée à 44 % et 39 % pour le diagnostic de TIPMP. L'intérêt de la ponction est essentiellement de différencier les formes bénignes des formes malignes. Dans les formes malignes, l'ACE > 200 ng/mL et le CA72-4 > 40 U/mL ont une bonne valeur prédictive négative de 96 %.

Modalités de surveillance des lésions précancéreuses et indication du traitement chirurgical des cystadénomes mucineux et des TIPMP

Les cystadénomes mucineux

Indications opératoires des CM

Actuellement, toute suspicion de CM est une indication opératoire d'exérèse

devant le risque de dégénérescence [54-56]. Les CM sont considérés au moment du diagnostic comme des tumeurs bénignes à potentiel malin ou déjà malignes, ce qui impose leur résection complète, y compris pour les tumeurs asymptomatiques. Seul, l'examen histologique complet de la pièce de résection permet de préciser leur nature : CM bénin, cystadénome à malignité intermédiaire ou *borderline* et cystadénocarcinome non invasif et invasif. Les éléments morphologiques prédictifs de malignité sont la grande taille du kyste (9 cm en moyenne), l'existence d'une paroi épaisse, irrégulière et nodulaire, la constatation de végétations intrakystiques et de calcifications périphériques, l'envahissement des structures vasculaires ou des organes de voisinage et l'existence d'adénopathies péricarcinomaux. Pour les tumeurs de localisation céphalique, une duodéno pancréatectomie céphalique est souvent nécessaire. En cas de tumeur invasive probable ou évidente, une résection à visée carcinologique doit être réalisée. L'énucléation est considérée par certains comme un procédé suffisant pour l'exérèse des petites tumeurs, de moins de 4 cm, présumées bénignes, sans réaction inflammatoire du pancréas adjacent, et localisées au niveau de la tête ou du crochet. Ce geste ne doit être réalisé que sous couvert d'un examen histologique complet de la lésion énucléée, avec une recherche de lésions invasives au niveau des irrégularités pariétales.

Modalités de surveillance

Les résultats à long terme après exérèse chirurgicale complète des tumeurs bénignes et *borderline* sont excellents à 5 ans et confirmés à plus de 10 ans. L'absence de récurrence tumorale ou d'évolution maligne permet à la fois de rassurer le malade et de le dispenser d'un suivi par imagerie [57].

Les TIPMP

Indications opératoires des TIPMP

– Soulager les symptômes

L'incidence des symptômes au cours de la TIPMP n'est pas clairement éta-

blie car les séries sont très hétérogènes et la prévalence des TIPMP n'est pas connue. La découverte des lésions est le plus souvent fortuite. On peut noter une des douleurs abdominales aspécifiques (40 %), des pancréatites aiguës (40 %, le plus souvent bénigne (environ 3 % de ces pancréatites aiguës sont sévères, justifiant un séjour en réanimation)), récidivantes dans 20 % des cas, une insuffisance pancréatique endocrine et exocrine (exclusivement dans les atteintes du canal principal) secondaire à l'atrophie pancréatique et rarement, un ictère qui peut être fluctuant. La fréquence des pancréatites aiguës peut justifier en elle-même une indication opératoire. Cette situation est assez rare. L'indication opératoire doit être proposée en cas de pancréatite aiguë récidivante ou non après avoir éliminé les autres causes les plus fréquentes de pancréatite aiguë (intoxication alcoolique chronique et maladie biliaire).

– Prévenir le risque de dégénérescence
L'indication opératoire la plus importante est de prévenir tout risque de dégénérescence en proposant l'exérèse des lésions à haut risque. Ce risque de dégénérescence a été quantifié de façon de plus en plus précise. Parmi tous les paramètres étudiés, l'atteinte du CPP est significative dans toutes les études. Cinq ans après le premier signe ou symptôme en rapport avec une TIPMP touchant le CPP, le risque actuariel de dysplasie de haut grade ou de carcinome invasif est supérieur à 60 % [25]. L'atteinte du CPP constitue donc indiscutablement une indication de résection chirurgicale de l'ensemble du canal atteint. Le diagnostic de TIPMP du CPP n'est cependant pas toujours aisé de même que le degré d'extension de l'atteinte. En effet, la dilatation peut être passive sur certaines portions en amont d'une obstruction par un bouchon de mucus ou de lésions tissulaires nodulaires.

En cas d'atteinte exclusive des CS, le risque actuariel de dysplasie de haut grade ou de carcinome invasif à 5 ans est de 15 %. Ce chiffre est proche de

la mortalité péri-opératoire surtout pour des malades dont l'âge est supérieur à 65 ans. Ainsi, pour ce groupe particulier, l'attitude thérapeutique s'est beaucoup modifiée depuis les années 80, pour favoriser la surveillance plutôt que l'exérèse d'emblée. Les différentes études ont essayé de définir des critères prédictifs de dégénérescence. Ces critères sont moins consensuels : La taille de la dilatation canalaire supérieure à 30 mm est pour certains, un facteur prédictif, pour d'autres, non [58,59]. La présence de nodules muraux est notée dans 50 % des carcinomes in situ et 75 % des carcinomes invasifs. Un épaissement pariétal est également un facteur prédictif de malignité ; une taille supérieure à 5 mm pourrait être fortement indicative [23,60-62].

Les indications actuelles de résections de TIPMP pour risque de dégénérescence qui peuvent être retenues sont :

- des critères certains morphologiques ou histologiques de dégénérescence (sans envahissement locorégional ou à distance contre-indiquant le geste opératoire): présence d'une masse pancréatique développée aux dépens des canaux, cellules carcinomateuses sur la biopsie sous écho endoscopie de la lésion ;
- ou une atteinte du canal pancréatique principal (diamètre supérieur à 6 mm) ;
- ou la présence de nodules muraux ;
- ou une dilatation kystique des canaux secondaires supérieure à 30 mm.

En l'absence de tous ces critères (établis sur l'association des données scanographiques, de l'IRM avec wirsungo-IRM et de l'écho-endoscopique), l'abstention chirurgicale doit être décidée et une surveillance mise en place. En présence de l'un de ces critères, un geste chirurgical doit être décidé, d'autant plus facilement que la chirurgie peut être économe de parenchyme pancréatique et sans problème technique, d'autant plus diffi-

cilement dans le cas contraire. Toutes les résections prophylactiques doivent être discutées en réunion pluridisciplinaire, toujours en prenant compte le rapport risque/bénéfice de telles interventions pour le patient. La morbidité et la mortalité périopératoires importantes des résections pancréatiques (parfois très extensives) sont importantes, ainsi que les séquelles postopératoires (insuffisance pancréatique exocrine et endocrine).

Modalités de surveillance des TIPMP

L'abstention opératoire implique une surveillance très étroite de ces lésions précancéreuses. Elle est donc à proposer pour les atteintes isolées des CS ne présentant ni de nodules muraux, ni d'épaississement de la paroi canalaire et une taille inférieure à 30 mm de diamètre. Cette surveillance repose sur des examens morphologiques associant la scanographie pancréatique, la wirsungo-IRM et l'écho endoscopie. Ils doivent être réalisés selon des protocoles adaptés avec des critères techniques précis par des praticiens rompus aux pathologies du pancréas.

Le but est double : apprécier l'évolutivité des lésions (vitesse de croissance des kystes) et détecter des critères de dégénérescence. Les protocoles de surveillance proposés dans la littérature ainsi que leur rythme ne sont pas consensuels. Ils doivent être réalisés à un rythme permettant de ne pas omettre une évolutivité rapide des lésions et pouvoir ainsi proposer une résection prophylactique. Plusieurs travaux ont montré que la survie des patients était corrélée au grade histologique des lésions avec des survies à 5 ans de près de 100 % dans les formes bénignes et de 50-60 % dans les formes malignes [55]. Les carcinomes in situ sont encore associés à un bon pronostic après résection mais au stade invasif avec envahissement ganglionnaire voire métastatique, le pronostic rejoint celui des patients ayant un adénocarcinome pancréatique ductulaire [63].

La contrainte d'une telle politique de surveillance doit être acceptable et réalisable pour les patients : ne pas multiplier les examens invasifs (nécessité d'anesthésies générales répétées), ne pas exposer les patients à des doses d'irradiation trop importantes (multiplication des scanographies) pour la surveillance de lésions bénignes [64]. Un consensus d'experts internationaux a été publié en 2006 [54] pour la TIPMP des canaux secondaires (Fig. 1). Etant donné la faible évolutivité des lésions des TIPMP des CS, l'équipe de Beaujon propose un rythme de surveillance moins serré, essentiellement basé sur l'IRM avec wirsungo-IRM. Toute modification symptomatique ou sur ces examens de surveillance, impose la réalisation d'un nouveau bilan complet reposant sur l'IRM, la scanographie et l'écho-endoscopie.

Chez les patients opérés, la surveillance est à adapter aux lésions mises en évidence et à leur degré de dysplasie. Les atteintes peuvent être multifocales et peuvent ainsi nécessiter une pancréatectomie totale. En fonction du terrain et de l'âge du patient, le choix de laisser en place des lésions de dysplasie de bas grade des canaux secondaires peut être fait. Il faut donc distinguer pour la surveillance postopératoire, les patients avec une tumeur à un stade déjà invasif, les patients ayant encore des lésions laissées en place délibérément et les malades ne présentant plus de lésions (c'est-à-dire qu'aucune lésion macroscopique n'a été laissée en place).

Chez les malades opérés avec une tumeur invasive, le taux de récurrence (généralement sous une forme maligne) est beaucoup plus élevé dépassant 60 % au bout de trois ans [65]. Ici, le rythme et les modalités de la surveillance doivent être ceux utilisés après chirurgie de l'adénocarcinome pancréatique. Dans les malades ayant encore des lésions dysplasiques en place, la surveillance post-opératoire doit être calquée sur la surveillance des malades non opérés ayant une atteinte exclusive des canaux secondaires.

Chez les malades ne présentant plus de TIPMP et sans tumeur invasive à l'analyse histologique de la pièce opératoire, le taux de récurrence post opératoire est constamment inférieur à 10 % après un délai de l'ordre de 3 à 5 ans [65]. Dans ce cadre, la réalisation d'une IRM annuelle pendant les 3 années post-opératoires puis tous les deux ans semble suffisante.

Les PanIN

Modalités de surveillance

Les PanIN sont des lésions microscopiques, cliniquement silencieuses, non détectables par les examens morphologiques conventionnels. La découverte des PanIN est histologique sur des pièces de pancréatectomies partielles chez des patients à haut risque (cf. ci-dessus). Les modalités de surveillance sont proposées aux patients ayant un grand risque de cancer du pancréas et donc de PanIN. Ces lésions ne peuvent être diagnostiquées avec spécificité par les examens d'imagerie. Cependant, elles sont responsables de petites modifications du parenchyme adjacent. En histologie, ces modifications vont de la dilatation de la lumière des acini à leur remplacement par de la fibrose localisée ou du tissu adipeux prenant l'aspect de pancréatite chronique focale. En échographie, l'atrophie lobulaire peut être visualisée et est caractéristique lorsqu'elle est plurifocale rendant le pancréas hétérogène [35]. Ces anomalies sont très fines et minimales et nécessitent un avis d'expert. Par ailleurs, cela implique un parenchyme pancréatique normal. La recherche de ces anomalies est donc impossible chez les patients ayant une pancréatite chronique héréditaire [66,67].

En 2006, un groupe d'experts sous l'égide du Club Français du Pancréas a émis des recommandations de surveillance chez les patients à risque, à la recherche de PanIN. Ces recommandations s'appliquent pour tous les patients (et leurs apparentés) présentant un syndrome des cancers pancréatiques familiaux sans mutation

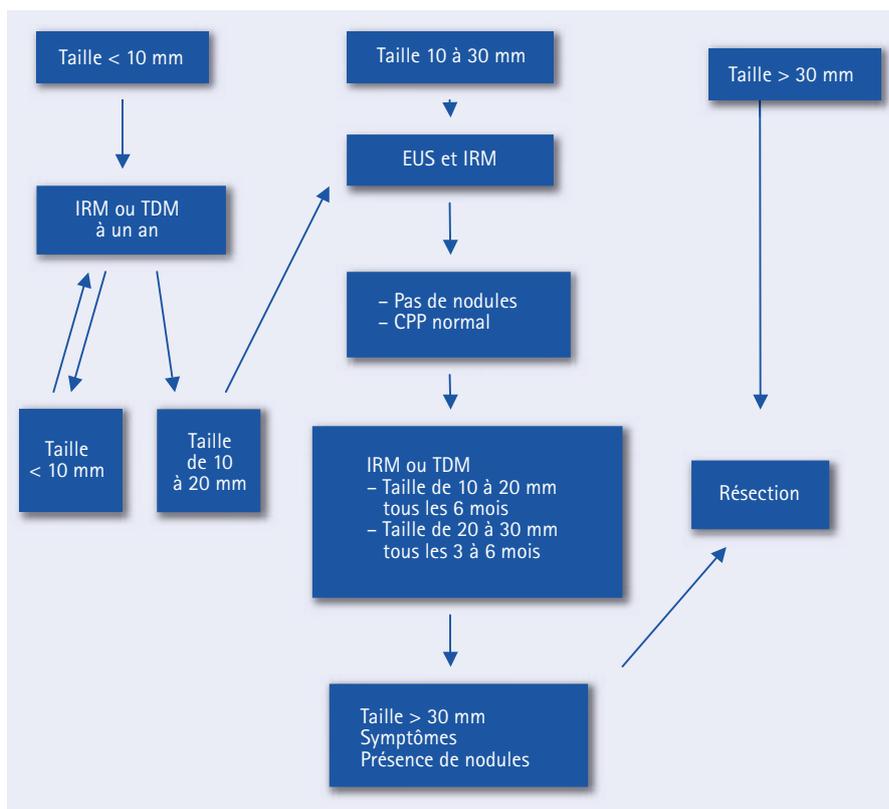


Figure 1. Protocole de surveillance des TIPMP isolée des canaux secondaires proposé par le consensus d'experts internationaux publié en 2006.

connue (existence d'au moins 2 apparentés au 1^{er} degré, quel que soit l'âge), un syndrome des cancers familiaux du sein et de l'ovaire (BRCA2), un syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), un syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6), un syndrome de Li Fraumeni (TP53), des mélanomes familiaux FAMMM (CDKN2A/p16) et une pancréatite chronique héréditaire (PCH). L'âge de début du dépistage et des examens à proposer est de 45 ans pour les cancers familiaux avec et sans syndrome et de 35 ans pour la PCH. Les examens morphologiques à proposer pour les cancers familiaux sans ou avec syndrome sont une scanographie, une IRM et une échographie (bilan initial) puis une IRM et une échographie une fois par an. La scanographie n'est pas à répéter (afin d'éviter les irradiations répétées) sauf en cas d'indication du radiologue. Pour la PCH, le bilan initial est simi-

laire ; puis, une IRM et une scanographie tous les ans sont à faire. L'écho endoscopie est à répétée seulement en cas de doute d'apparition de nouvelles lésions.

Pour les pancréatites chroniques, autres que héréditaires, il n'y a pas actuellement d'indications de surveillance particulière. Le risque de cancer au cours de la pancréatite chronique alcoolique, est évalué à 4 % après 20 ans d'évolution. Cependant, la mortalité et la morbidité dans cette population sont liées aux complications de l'intoxication alcoolico-tabagique chronique et non aux cancers du pancréas. Ces données ne justifient pas un dépistage contraignant [29,68].

Indications opératoires

En cas d'anomalie (ou apparition d'anomalies) sur l'un des examens d'imagerie, c'est-à-dire une dilatation canalaire ou une modification parenchymateuse suspecte, il est recom-

mandé de rechercher des lésions de PanIN par des biopsies pancréatiques chirurgicales ou non :

- pancréatectomie gauche diagnostique pour toute anomalie du pancréas gauche ;
- ponction biopsie sous écho-endoscopie pour toute anomalie dans le pancréas droit :
 - si le résultat est positif (présence de PanIN) : exérèse chirurgicale,
 - si le résultat est négatif : réalisation d'une CPRE avec aspiration de liquide pancréatique ± 2^e écho-endoscopie ± pancréatectomie gauche diagnostique.

La décision de pancréatectomie doit être guidée par le degré de dysplasie mis en évidence sur les biopsies. En cas de lésions de dysplasie de haut grade (PanIN-3), une pancréatectomie totale est proposée. En cas de PanIN-2, il faut discuter une pancréatectomie ou une surveillance au cas par cas. Enfin, pour les PanIN-1, la surveillance est poursuivie.

Ces décisions doivent toujours être la conclusion de réunions pluridisciplinaires après lecture de tous les examens d'imagerie par des radiologues rompus aux pathologies pancréatiques. Une double lecture anatomo-pathologique est requise dans tous les cas.

Conclusion

Les lésions précancéreuses pancréatiques sont de mieux en mieux connues depuis quelques années. Le challenge actuel est de trouver des marqueurs (biologiques ou morphologiques) précoces discriminants de ces lésions, notamment pour les PanIN, et de trouver des marqueurs prédictifs d'évolutivité et de dysplasie de haut grade, afin de prévenir l'apparition de l'adénocarcinome du pancréas.

Références

1. Brat DJ, Lillemo KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infil-

trating adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1998;22:163-9.

2. Brockie E, Anand A, Albores-Saavedra J. Progression of atypical ductal hyperplasia/carcinoma in situ of the pancreas to invasive adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:286-92.
3. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:2969-72.
4. Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D, DeLellis R, Eble J, Hamilton SR, Hruban RH, Mutter GL, Page D, Rohan T, Travis W, Henson DE. Precancer: a conceptual working definition -- results of a Consensus Conference. *Cancer Detect Prev* 2006;30:387-94.
5. Luttges J, Gahdardi H, Brocker V, Schwarte-Waldhoff I, Henne-Bruns D, Kloppel G, Schmiegel W, Hahn SA. Allelic loss is often the first hit in the biallelic inactivation of the p53 and DPC4 genes during pancreatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;158:1677-83.
6. Luttges J, Schlehe B, Menke MA, Vogel I, Henne-Bruns D, Kloppel G. The K-ras mutation pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic, and metaplastic ductal epithelium. *Cancer* 1999;85:1703-10.
7. Kim SG, Wu TT, Lee JH, Yun YK, Issa JP, Hamilton SR, Rashid A. Comparison of epigenetic and genetic alterations in mucinous cystic neoplasm and serous microcystic adenoma of pancreas. *Mod Pathol* 2003;16:1086-94.
8. Yoshizawa K, Nagai H, Sakurai S, Hironaka M, Morinaga S, Saitoh K, Fukayama M. Clonality and K-ras mutation analyses of epithelia in intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor of the pancreas. *Virchows Arch* 2002;441:437-43.
9. Solcia E, Klöppel G, Sobin IH. Histological typing of tumors. World Health Organisation classification of tumors. Second Edition. 2000.
10. Kloppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatology* 2001;1:648-55.
11. Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases.

French Surgical Association. *Ann Surg* 1999;230:152-61.

12. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23:410-22.
13. Goh BK, Tan YM, Chung YF, Chow PK, Cheow PC, Wong WK, Ooi LL. A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. *World J Surg* 2006;30:2236-45.
14. Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Dominguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg* 2008;247:571-9.
15. Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Sarr MG, Chari ST. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1026-31.
16. Fernandez-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427-3; discussion 433-4.
17. Compagno J, Oertel JE. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:573-80.
18. Fukushima N, Mukai K. Differential Diagnosis Between Intraductal Papillary-Mucinous Tumors and Mucinous Cystic Tumors of the Pancreas. *Int J Surg Pathol* 2000;8:271-278.
19. de Calan L, Levard H, Hennes H, Fingerhut A. Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations. *Eur J Surg* 1995;161:35-40.

20. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1-16.
21. Fukushima N, Mukai K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol* 1999;6:65-77.
22. Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: diagnosis and treatment. *Pancreas* 2004;28:282-8.
23. Belyaev O, Seelig MH, Muller CA, Tannapfel A, Schmidt WE, Uhl W. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:284-94.
24. Rautou PE, Levy P, Vullierme MP, O'Toole D, Couvelard A, Cazals-Hatem D, Palazzo L, Aubert A, Sauvanet A, Hammel P, Hentic O, Rebours V, Pelletier AL, Maire F, Ruszniewski P. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:807-14.
25. Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, Aubert A, Ponsot P, Sauvanet A, Maire F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:460-8.
26. Bedossa P. [Neoplastic intraepithelial lesions of pancreatic ducts: new entities]. *Ann Pathol* 2002;22:357-66.
27. Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004;28:977-87.
28. Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an «intestinal» pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:839-48.
29. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Levy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51:849-52.
30. Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Compton C, Garrett ES, Goodman SN, Kern SE, Klimstra DS, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Offerhaus GJ. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001;25:579-86.
31. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol* 2000;156:1821-5.
32. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, Tomimaru Y, Sasaki Y, Yamada T, Tsukuma H, Nakaizumi A, Imaoka S. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 2006;139:749-54.
33. Andea A, Sarkar F, Adsay VN. Clinicopathological correlates of pancreatic intraepithelial neoplasia: a comparative analysis of 82 cases with and 152 cases without pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 2003;16:996-1006.
34. Rebours V, Couvelard A, Colnot N, Scoazec JY, Fléjou JF, Soubeyrand M, Turlin B, Hammel P, Ruszniewski P, Lévy P. Pancreatic lesions of dysplasia (PanIN) are observed in hereditary pancreatitis: a pathological study. *Gastroenterology* 2008;134:A-697.
35. Brune K, Abe T, Canto M, O'Malley L, Klein AP, Maitra A, Volkan Adsay N, Fishman EK, Cameron JL, Yeo CJ, Kern SE, Goggins M, Hruban RH. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1067-76.
36. Demos TC, Posniak HV, Harmath C, Olson MC, Aranha G. Cystic lesions of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1375-88.
37. Sahani D, Prasad S, Saini S, Mueller P. Cystic pancreatic neoplasms evaluation by CT and magnetic resonance cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:657-72.
38. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc* 1997;45:268-76.
39. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 2001;53:722-7.
40. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1516-24.
41. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szyldo T, Regan S, del Castillo CF, Warsaw AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
42. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, Flejou JF, Molas G, Ruszniewski P, Bernades P. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 1995;108:1230-5.
43. Lewandrowski K, Lee J, Southern J, Centeno B, Warsaw A. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts: a new approach to the preoperative assessment of pancreatic cystic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:815-9.
44. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Inoue H, Yonezawa S, Nakajo M. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: thin-section helical CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:441-7.
45. Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP, Terris B, Denys A, Sauvanet A, Hammel P, Menu Y. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000;217:757-64.

46. Fukukura Y, Fujiyoshi F, Sasaki M, Ichinari N, Inoue H, Kajiya Y, Nakajo M. HASTE MR cholangiopancreatography in the evaluation of intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:301-5.
47. Koito K, Namieno T, Ichimura T, Yama N, Hareyama M, Morita K, Nishi M. Mucin-producing pancreatic tumors: comparison of MR cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology* 1998;208:231-7.
48. Procacci C, Carbognin G, Biasiutti C, Guarise A, Ghirardi C, Schenal G. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: spectrum of CT and MR findings with pathologic correlation. *Eur Radiol* 2001;11:1939-51.
49. Irie H, Honda H, Aibe H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Shinozaki K, Yamaguchi K, Shimada M, Masuda K. MR cholangiopancreatographic differentiation of benign and malignant intraductal mucin-producing tumors of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1403-8.
50. Arakawa A, Yamashita Y, Namimoto T, Tang Y, Tsuruta J, Kanemitsu K, Hirota M, Hiraoka T, Ogawa M, Tsuchigame T, Yoshimatsu S, Kurano R, Sagara K, Matsuo A, Shibata K, Tanimura M, Takahashi M. Intraductal papillary tumors of the pancreas. Histopathologic correlation of MR cholangiopancreatography findings. *Acta Radiol* 2000;41:343-7.
51. Yamashita Y, Namimoto T, Mitsuzaki K, Urata J, Tsuchigame T, Takahashi M, Ogawa M. Mucin-producing tumor of the pancreas: diagnostic value of diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1998;208:605-9.
52. Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, Tsuyuguchi T, Kondo F, Kato K, Asano T, Saisho H. Diagnosis and patient management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal ultrasonography. *Gastroenterology* 2002;122:34-43.
53. Cuillerier E, Cellier C, Palazzo L, Deviere J, Rickaert F, Flejou JF, Van de Stadt J, Landi B, Parc R, Cremer M, Cugnenc PH, Barbier JP. [Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: are there any preoperative clinical and laboratory factors predictive of degeneration. Results of a French-Belgium collective series]. *Ann Chir* 1998;52:215-22.
54. Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
55. Oh HC, Kim MH, Hwang CY, Lee TY, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:229-39; quiz 228, 240.
56. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2339-49.
57. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, Orchard TF, Hughes S, van Heerden JA, DiMagno EP. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000;231:205-12.
58. Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, Howard TJ, Zyromski NJ, Nakeeb A, DeWitt JM, Akisik FM, Sherman S, Pitt HA, Lillemoie KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644-51; discussion 651-4.
59. Yang AD, Melstrom LG, Bentrem DJ, Ujiki MB, Wayne JD, Strouch M, Bell RH, Rao SM, Talamonti MS. Outcomes after pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an institutional experience. *Surgery* 2007;142:529-34; discussion 534-7.
60. Jang JY, Kim SW, Park SJ, Park YH. Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: pancreatogastrostomy and pancreatojejunostomy. *World J Surg* 2002;26:366-71.
61. Takeshita K, Kutomi K, Takada K, Haruyama T, Fukushima J, Aida R, Takada T, Furui S. Differential diagnosis of benign or malignant intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas by multidetector row helical computed tomography: evaluation of predictive factors by logistic regression analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:191-7.
62. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Lauwers GY, Capelli P, Mino-Kenudson M, Razo O, McGrath D, Pederzoli P, Fernandez-Del Castillo C. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007;133:72-9; quiz 309-10.
63. Maire F, Hammel P, Terris B, Paye F, Scoazec JY, Cellier C, Barthet M, O'Toole D, Rufat P, Partensky C, Cuillerier E, Levy P, Belghiti J, Ruszniewski P. Prognosis of malignant intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas after surgical resection. Comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 2002;51:717-22.
64. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.
65. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-7.
66. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, Ali SZ, Jagannath S, Petersen GM, Fishman EK, Piantadosi S, Giardiello FM, Hruban RH. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
67. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:766-81; quiz 665.
68. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Lankisch PG. Chronic pancreatitis and other risk factors for pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:673-85, x.

Les 5 points forts

- ❶ Trois lésions précancéreuses pancréatiques :
 - Cystadénomes mucineux (CM)
 - Tumeurs intrapapillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP)
 - PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia)
- ❷ Examens permettant le diagnostic de CM ou de TIPMP
 - TDM, IRM et Echo-endoscopie
- ❸ Intérêt de la ponction sous échoendoscopie en cas de doute de CM
 - ACE intrakystique > 400 ng/ml, spécificité : 100 %
- ❹ Risque de dégénérescence des TIPMP à 5 ans
 - Atteinte du canal principal > 50 %
 - Atteinte des canaux secondaires : 15 %
- ❺ Indications opératoires des CM et des TIPMP
 - Tous les CM
 - Toutes TIPMP du canal principal
 - TIPMP des canaux secondaires si :
 - présence de nodules muraux ;
 - dilatation kystique des canaux secondaires supérieure à 30 mm.

Questions à choix unique

Question 1

Quel est le pourcentage d'adénocarcinomes du pancréas secondaires à un syndrome génétique prédisposant ?

- A. 5 %
- B. 10 %
- C. 15 %
- D. 20 %
- E. 25 %

Question 2

Quel est le risque de dégénérescence des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas des canaux secondaires à 5 ans ?

- A. 5 %
- B. 10 %
- C. 15 %
- D. 20 %
- E. 25 %

Question 3

Quel est le marqueur tumoral ou l'enzyme le plus discriminant pour le diagnostic de cystadénome mucineux dans le liquide de ponction sous écho endoscopie d'une lésion kystique du pancréas ?

- A. CA19-9
- B. CA72-4
- C. Amylase
- D. ACE
- E. Mucine

Question 4

Quelle est la situation clinique qui n'expose pas à un risque accru de cancer du pancréas ?

- A. deux apparentés au premier degré de cancer pancréatique
- B. cancer du sein et ovaire de type BRCA2
- C. pancréatite chronique héréditaire
- D. HNPCC
- E. dysfonction du sphincter d'Oddi