



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Département de chirurgie



L'ESSENTIEL, C'EST VOUS.

**CENTRE DES AFFECTIONS
HEPATO-BILIAIRES ET PANCREATIQUES**
Une équipe pluridisciplinaire pour une prise
en charge personnalisée

Prise en charge d'un kyste du pancréas

Dr. Philippe Bichard (gastroentérologie)
Dr. Giacomo Puppa (anatomopathologie)
Dr. Alexis Ricoeur (radiologie)
Prof. Christian Toso (chirurgie)

Genève, 9 décembre 2021



Histoire

- Patiente de 42 ans
- 2014 scanner abdomino-pelvien pour suspicion de colique néphrétique gauche
Aspect inflammatoire du bassinet et de l'uretère gauche + **Petite formation kystique du pancréas caudal «d'aspect banal»**
- Comorbidité : 0
- Douleurs de l'hypochondre gauche persistantes
→ CT puis IRM en 2018: kyste de la queue du pancréas

Kystes pancréatiques

Découverte fortuite ++

- US abdo
- Imagerie en coupe

Prévalence 2.2 - 13.5 %

↗ prévalence et diamètre des kystes pancréatiques avec l'âge

Patient age (years)	No. of patients per age group (n=616)	No. of patients with cysts ^a (n=83)	Mean diameter of largest cyst±s.d. (mm)
≤39	114	1 (<1%)	3
40-49	134	6 (4.4%)	5.2±2.5
50-59	147	10 (6.8%)	4.3±1.8
60-69	114	23 (20.2%)	7.4±5.2
70-79	69	29 (42.0%)	8.5±5.7
80-89	33	12 (36.6%)	8.0±6.9
90-99	5	2 (40.0%)	14.0±11.3

Lee KS et al Am J Gastroenterol 2010
Chang RY et al Medicine 2016



Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas

Masao Tanaka ^{a,*}, Carlos Fernández-del Castillo ^b, Terumi Kamisawa ^c, Jin Young Jang ^d, Philippe Levy ^e, Takao Ohtsuka ^f, Roberto Salvia ^g, Yasuhiro Shimizu ^h, Minoru Tada ⁱ, Christopher L. Wolfgang ^j

Guidelines



OPEN ACCESS

European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms

The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas

Gut 2018;**67**:789–804

Classification des kystes pancréatiques

Risque de dégénérescence

- **Tumeurs mucineuses**
 - Tumeur intracanalair papillaire et mucineuse (TIPMP)(IPMN, IPMT)
 - Cystadénome mucineux,
- Tumeurs neuroendocrines kystiques CNET
- Tumeur pseudo-papillaire et solide SPN

Risque de dégénérescence exceptionnel

- Cystadénome séreux, SCA

Ou absence de risque

- Pseudo-kyste pancréatique

Table 1 Classification of cystic lesions of the pancreas

Epithelial neoplastic	Epithelial non-neoplastic
Intraductal papillary mucinous neoplasm all types	Lymphoepithelial cyst
Mucinous cystic neoplasm	Mucinous non-neoplastic cyst
Serous cystic neoplasm	Enterogeneous cyst
	Retention cyst/dysontogenetic cyst
	Peri-ampullary duodenal wall cyst
Serous cystadenocarcinoma	Endometrial cyst
Cystic neuroendocrine tumour G1–2	Congenital cyst (in malformation syndromes)
Acinar cell cystadenoma	
Cystic acinar cell carcinoma	
Solid pseudopapillary neoplasm	
Accessory-splenic epidermoid cyst	
Cystic hamartoma	
Cystic teratoma (dermoid cyst)	
Cystic ductal adenocarcinoma	
Cystic pancreatoblastoma	
Cystic metastatic epithelial neoplasm	
Others	
Non-epithelial neoplastic	Non-epithelial non-neoplastic
Benign non-epithelial neoplasm (eg, lymphangioma)	Pancreatitis-associated pseudocyst
Malignant non-epithelial neoplasms (eg, sarcomas)	Parasitic cyst

Proportion des TIPMP des canaux secondaires (IPMN- BD) Surveillance

Découverte fortuite sur CT
2003 – 2013

Sujets asymptomatiques
(Check up), n = 21 745

Prévalence des kystes 2 %

**TIPMP canaux secondaires:
82 %**

Cystadénome séreux 4 %

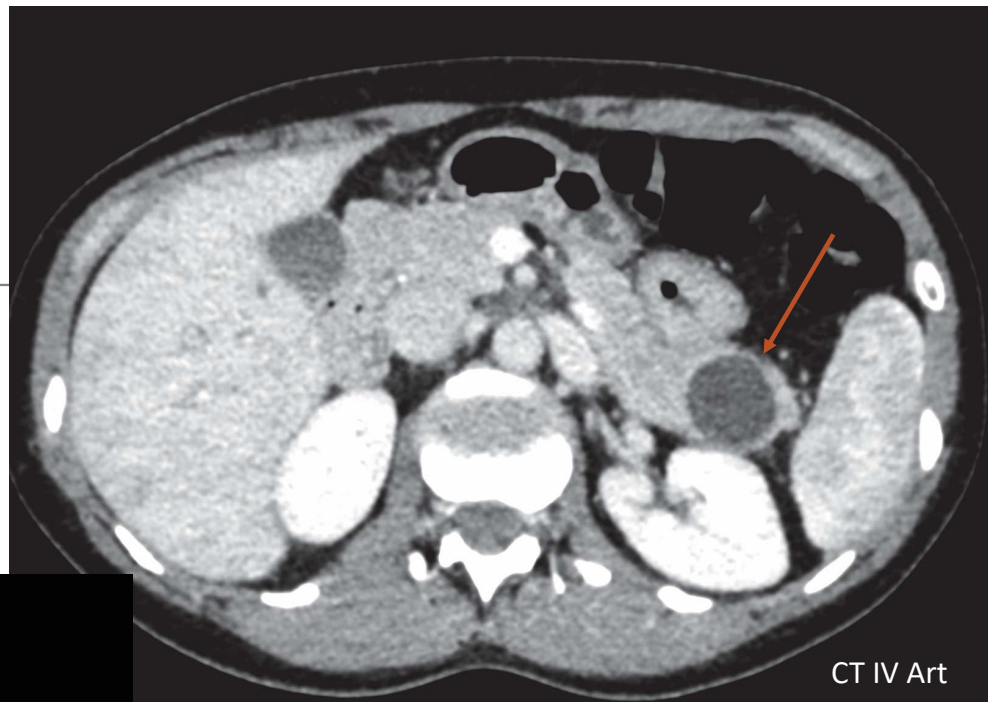
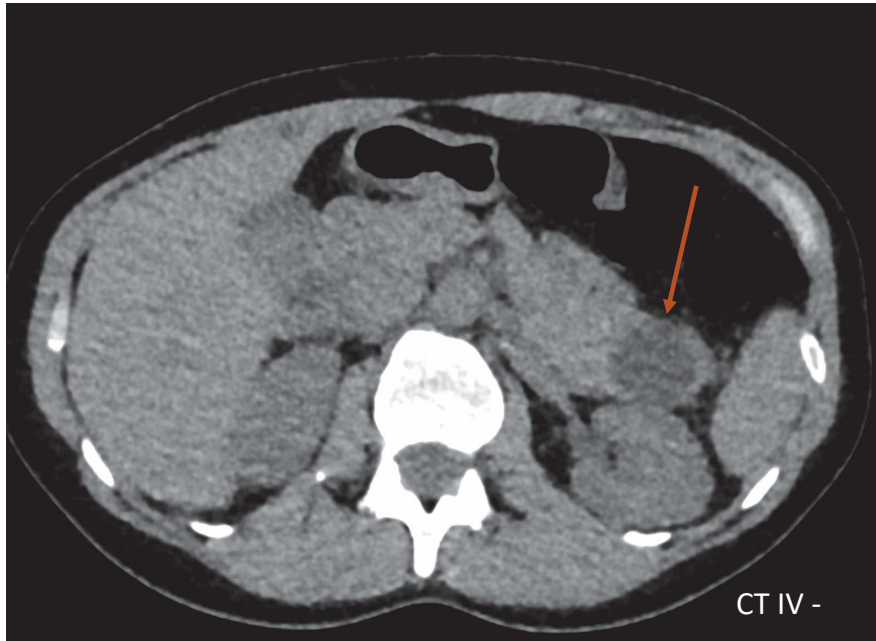
Cystadénome mucineux 2 %

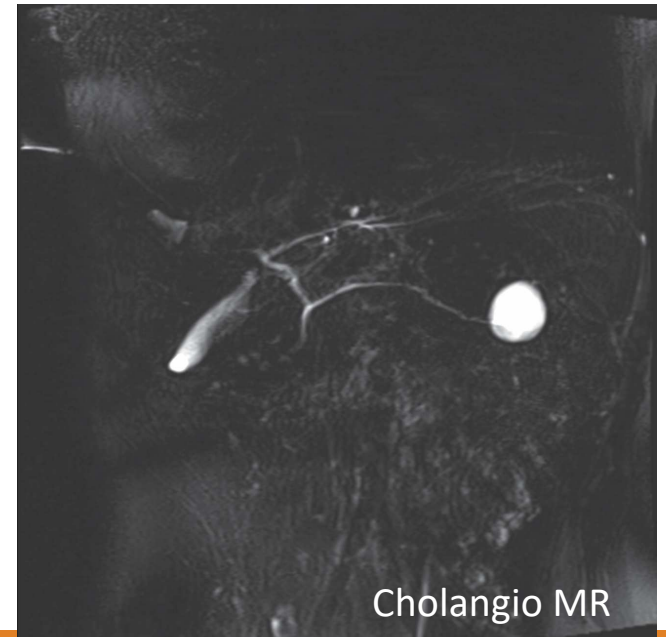
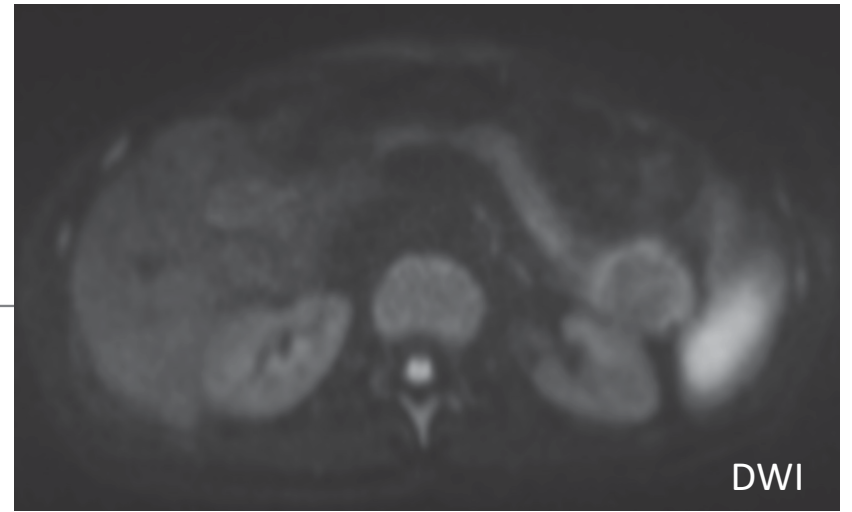
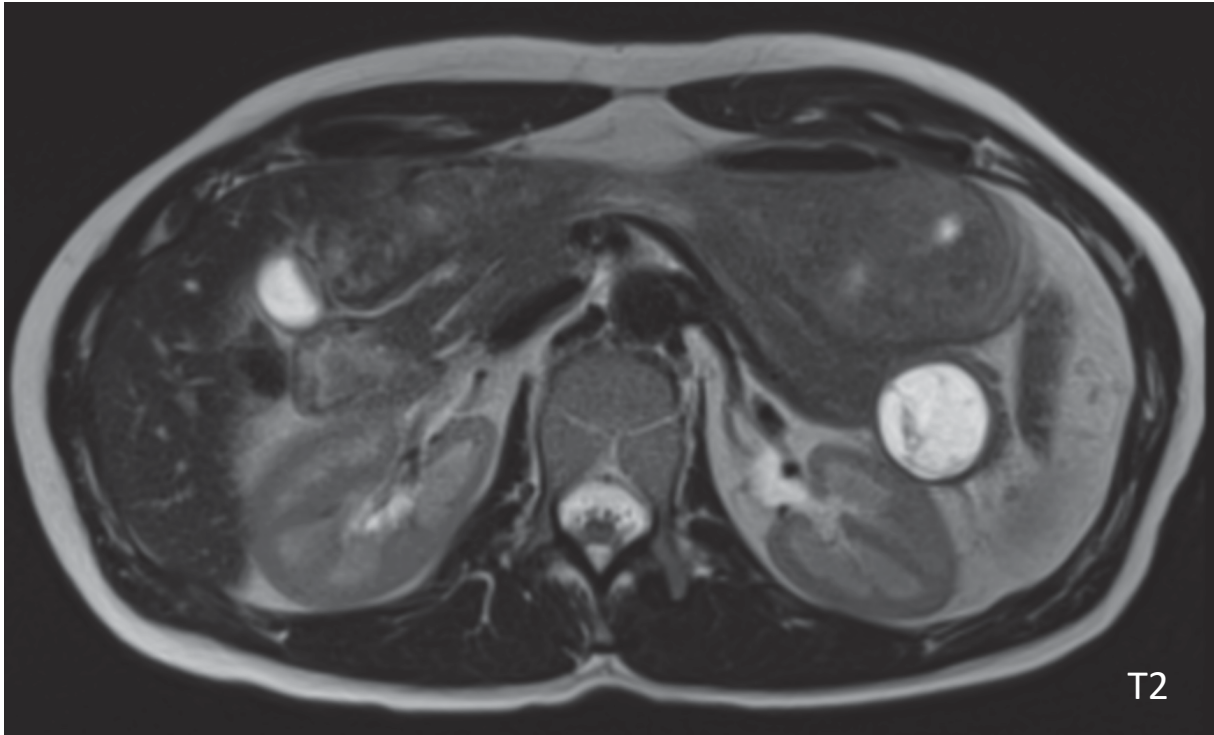
Indéterminé 12 %

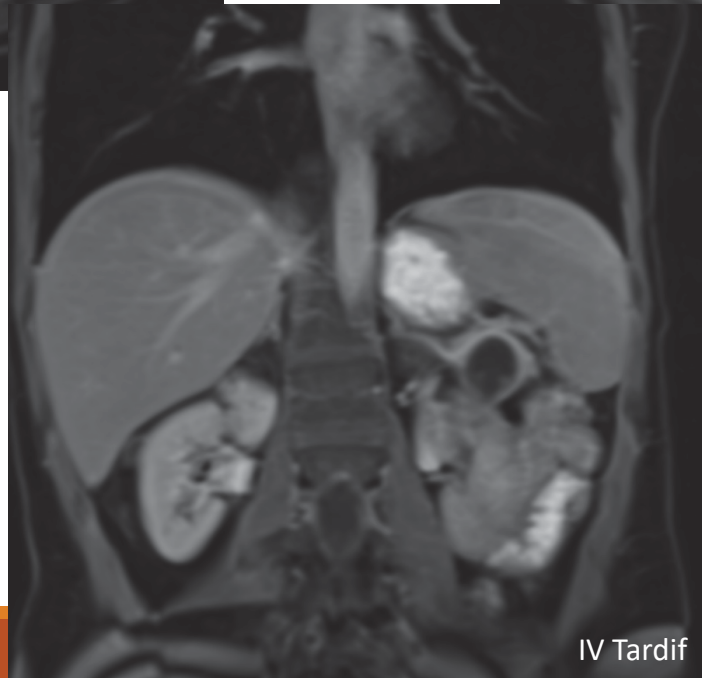
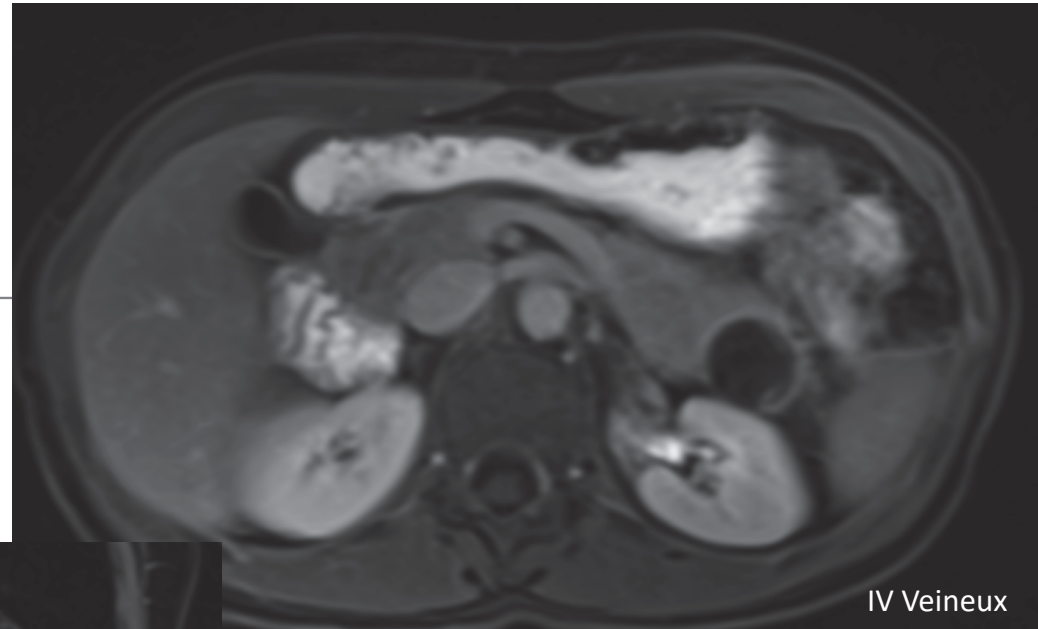
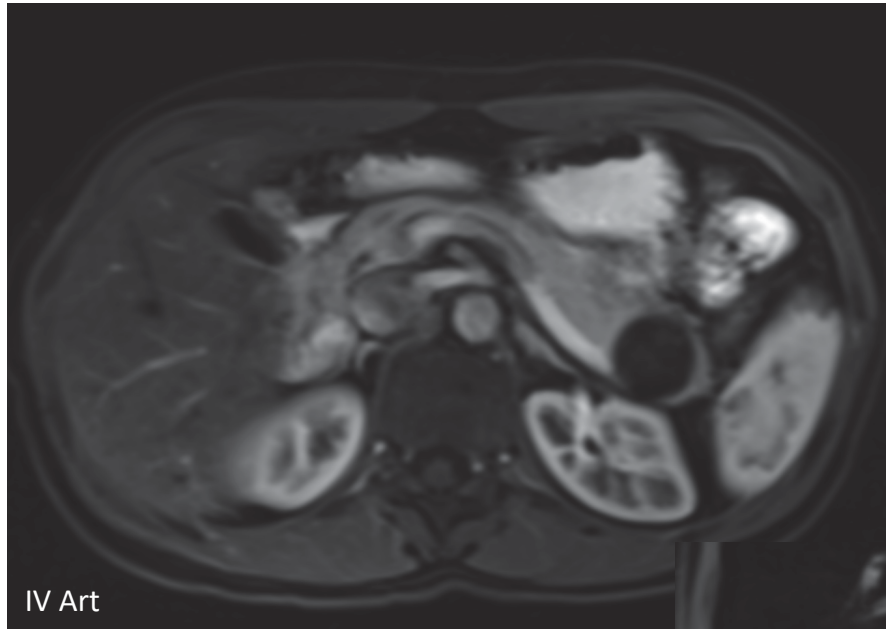
Chang RY et al Medicine 2016

Bilan radiologique Dr Alexis Ricoeur
Sémiologie des lésions kystiques pancréatiques
Diagnostic différentiel









Analyse de l'imagerie

- Lésion arrondie, bien limitée, de la queue du pancréas de 2,8 cm
- **Kystique**
- **Multicloisonnée**
- Paroi épaisse et fibreuse
- Non communicante avec le CPP

Au total : lésion kystique ronde multicloisonnée de la queue du pancréas chez une femme d'âge moyen évoquant un **cystadénome mucineux**

Diagnostics différentiels

- Tumeur solide pseudo-papillaire : la forme kystique des TSPP est la plus rare
- Pseudo-kyste : contexte, signes de pancréatite aiguë ou chronique, pas de prise de contraste des septas
- TNE kystique : paroi hypervasculaire, portion solide
- Cystadénome séreux macrokystique : lésion polylobée
- TIPMP des CS : pas de paroi, communication avec CPP

Rappel - Cystadénome mucineux

Tumeur kystique du pancréas de la femme :

RONDE – CLOISONS – PAROI FIBREUSE

Epithélium glandulaire (gastrique ou intestinal à cellules caliciformes) avec **stroma de type ovarien** autour des lumières glandulaires :

- explique le terrain (**femme dans 95% des cas +++**)
- explique la localisation : **jonction corps-queue postérieure dans 93-97% des cas**
=> sur le trajet de migration des crêtes neurales

Cystadénome vs Cystadénocarcinome

- Nodules muraux rehaussés +++
- Taille > 4 cm
- Paroi > 3 mm
- Multiples septas
- Logettes en hypersignal T1
- Compression du CPP



Echo endoscopie

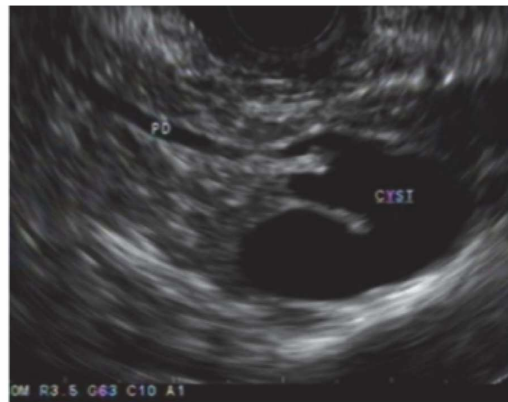


Dr Thai Nguyen

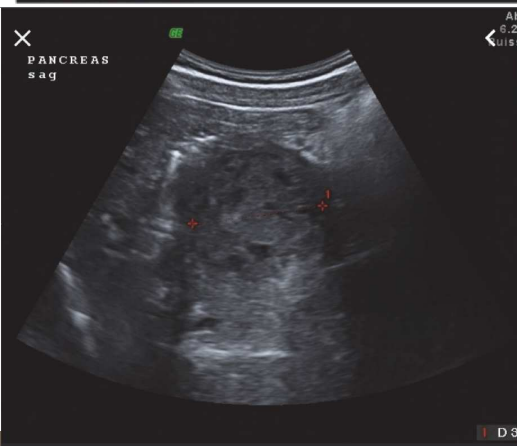


Pr Jean Louis Frossard

Bilan : écho endoscopie ++



H ou F 50 – 79 ans TIPMP canal secondaire



F (90 %) 20 – 30 ans Tumeur pseudo-papillaire et solide

F (70 %) 50 – 79 ans : Cystadénome séreux

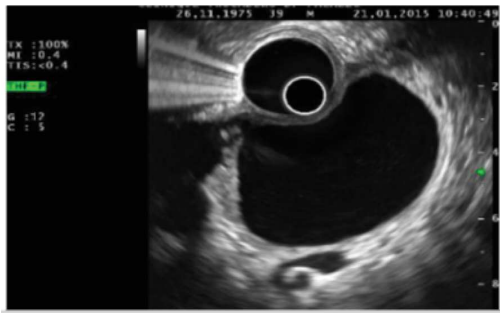


F (90 – 95 %) 50 – 79 ans : Cystadénome mucineux

kystes pancréatiques d'étiologie indéterminée:

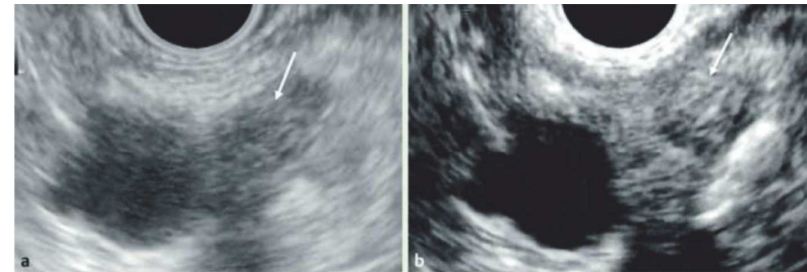
**Kyste uniloculaire
???**

- CAS ?
- CAM ?
- TIPMP canal secondaire?
- TNE kystique ?
- Pseudo-kyste



Echo-endoscopie de contraste (CH-EUS : contrast harmonic US)

Injection de Sonovue® Microbulles



Kamata K et al Endoscopy 2015

Nodule réhaussé ≥ 5 mm
indication chirurgicale absolue
Nodule réhaussé < 5 mm
indication chirurgicale relative

Echo-endoscopie de la patiente



Au niveau de la queue du pancréas:

- Lésion 30 mm de nature kystique
 - Pas de communication avec canaux pancréatiques
 - Epaisseur paroi du kyste 4.5mm.
 - Quelques septa fin. Pas de nodule tissulaire
 - Pas d'adénopathie régionale, pas d'ascite Sonovue. (échographie de contraste).
Pas d'aspect hyper vascularisé de la paroi ni des septa.
- CAM vs CAS macrokystique

Ponction sous écho-endoscopie



- Ponction transgastrique du kyste
- Aspiration de 12cc de liquide brun foncé avec affaissement complet du kyste.

Envoi pour chimie (amylase, CEA), cytologie (lame thin prep) et liquide natif pour biologie moléculaire

Antibiothérapie 3 jours (ciprofloxacine)



EUS avec ponction



Analyse du liquide intra-kystique classique

- Amylase < **250 U** → élimine un pseudo-kyste (ici 11 000 U)

Tumeur mucineuse ? (CAM / TIPMP)

- CEA = 1389 (> **192 ng/ml** Se 52 – 78 % Spe 63 – 91 %)

Nature du kyste ? Tumeur dégénérée ?

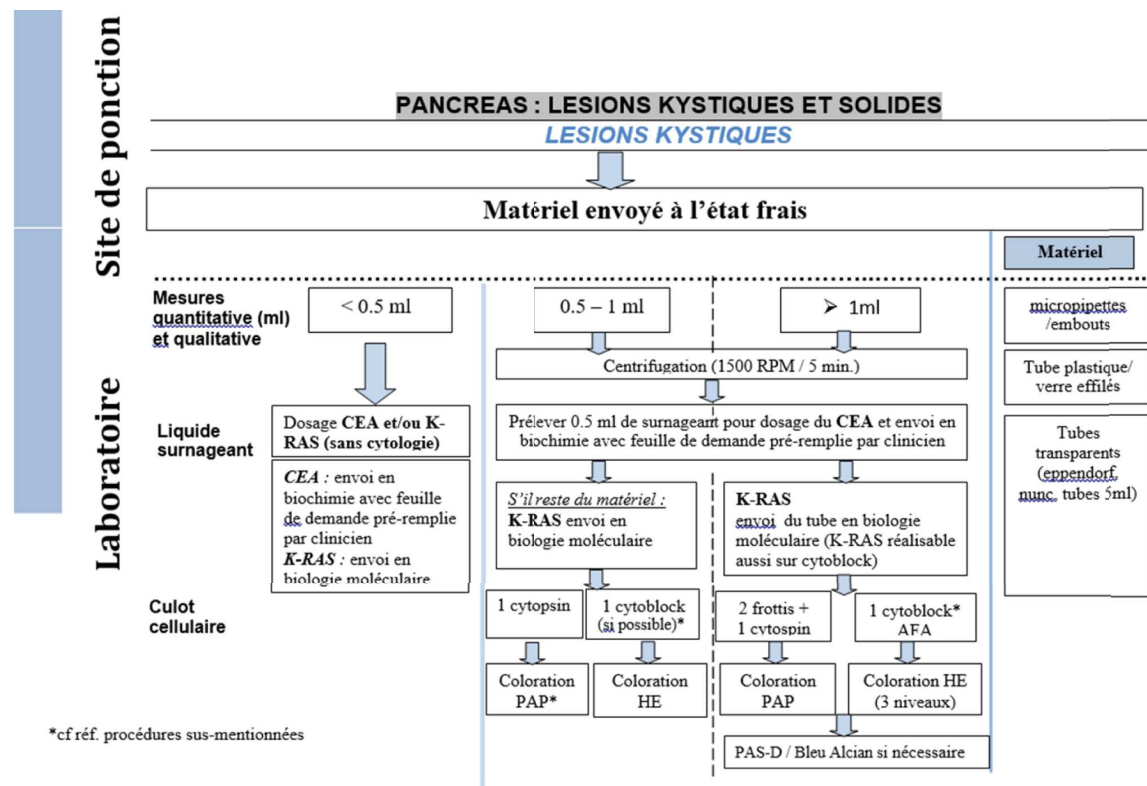
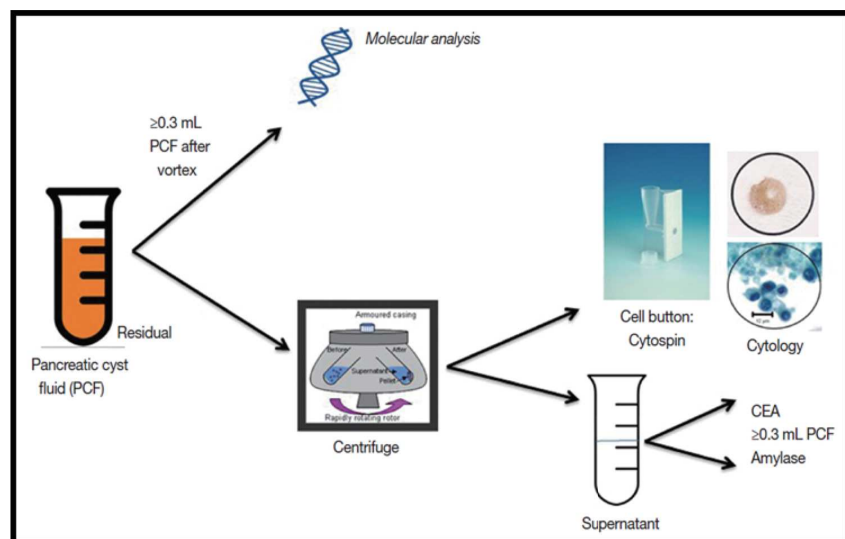
- Analyse cytologiques des cellules intra-kystiques
- Biologie moléculaire

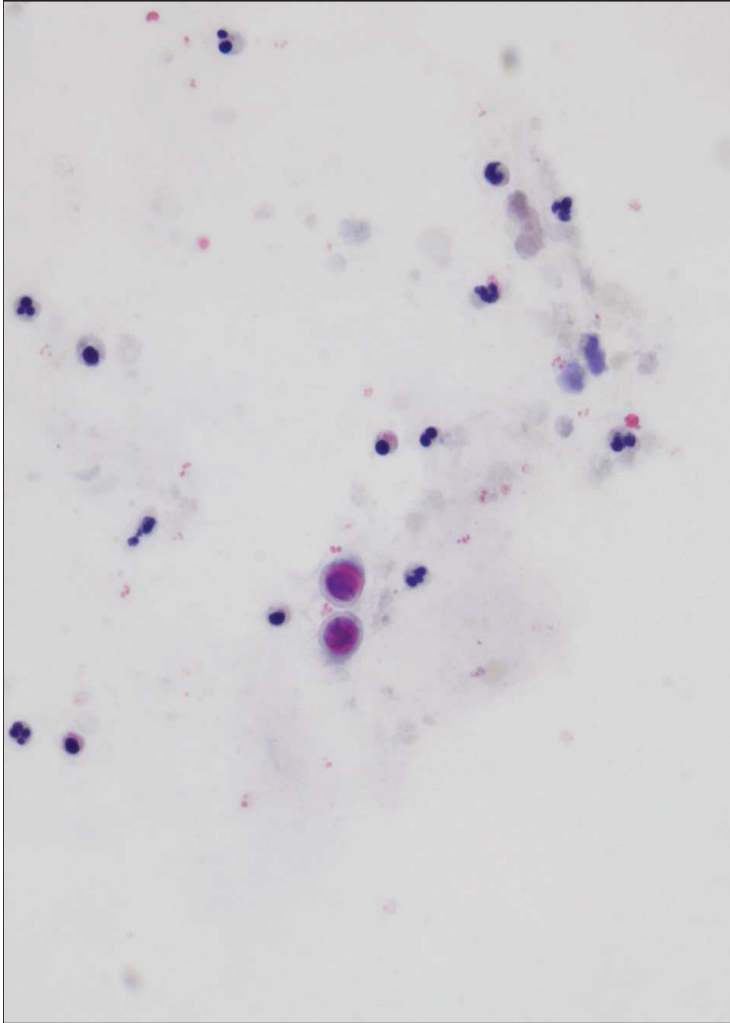
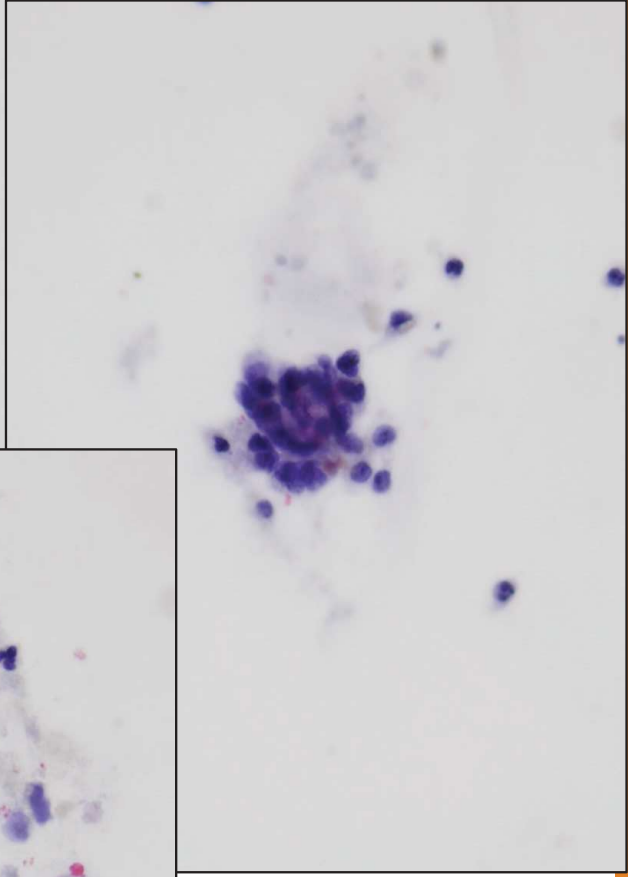
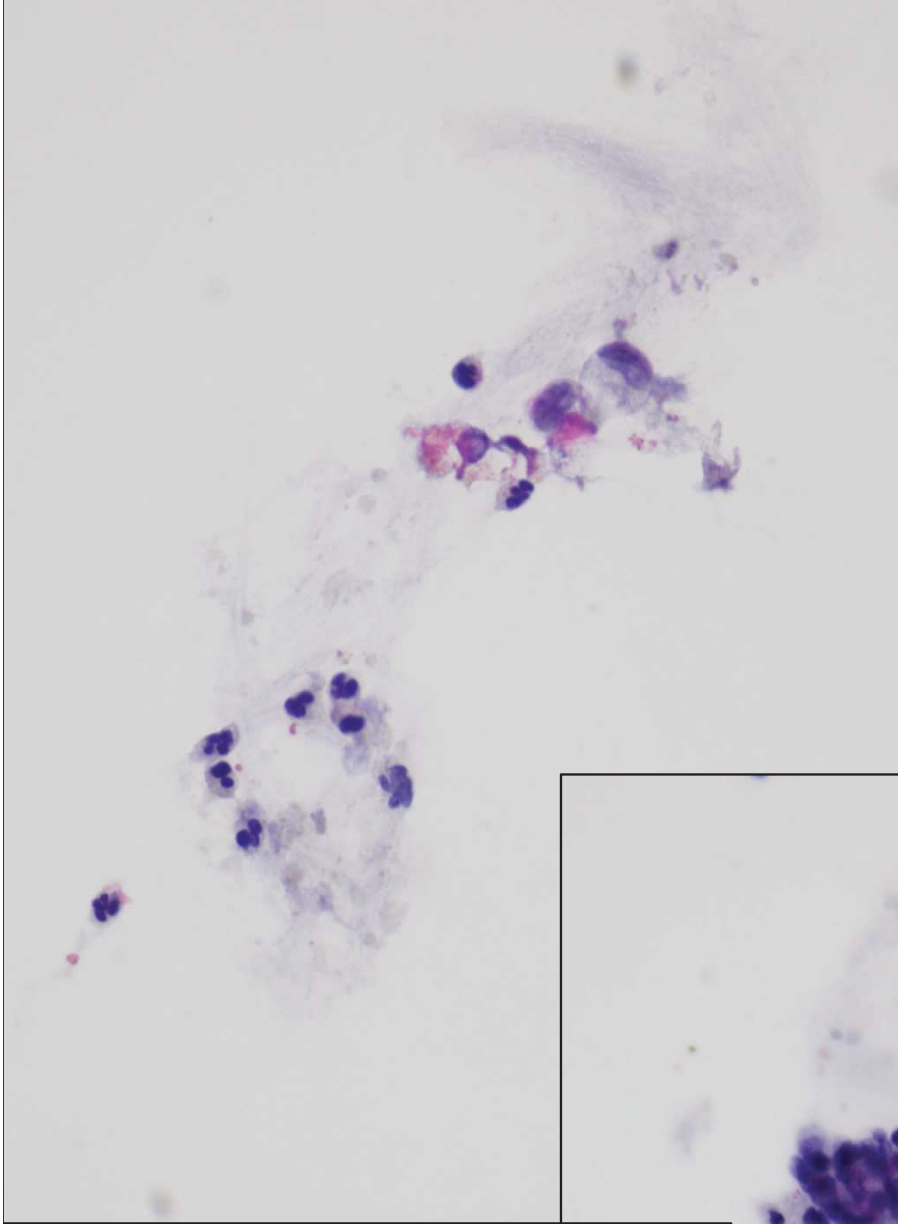
Pathologie clinique



Dr Giacomo Puppa

Prise en charge d'un prélèvement de liquide kystique par échoendo, cytologie, biologie moléculaire, Kras, GNAS ...)





Pourquoi passer au NGS

«PDAC is fundamentally a genetic disease that arises from non-invasive precursor lesions through the accumulation of genetic alterations».

	KRAS	GNAS	CDKN2A	CTNNB1	RNF43	PIK3CA	PTEN	TP53	SMAD4
IPMN	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MCN	✓	✗	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓

Precoce

Haut grade, invasion

Singhi 2017

ANALYSES :

Séquençage haut débit (NGS) - panel capture de 100 gènes (NGS100v1)

Un séquençage haut débit (NGS) a été réalisé sur de l'ADN extrait de la tumeur à l'aide d'un séquenceur Illumina et du panel custom NGS100v2 (Agilent SureSelect) qui couvre environ 500 mutations hotspot sur 100 gènes liés à divers tumeurs solides et pathologies hématologiques (liste complète des gènes et exons analysés).

La détection de variants est conditionnée par les limitations inhérentes de la méthode. Il faut entre autres noter que :

- Les délétions ou insertions >50bp, notamment celles décrites dans les gènes *KIT*, *CNN3*, *TP53*, *CDKN2A*, *PTEV* et *FLT3*, peuvent être non détectables par l'analyse.
- Les variants à une fréquence < 3% ne sont pas rapportés, sauf dans les cas de suivi.

Résumé des résultats

Cellularité tumorale dans l'échantillon soumis à analyse : non déterminée

Profondeur à 85% : 157 reads

Couverture du panel à 100X : 99.9% à 30X

Couverture des hotspots : 100.% à 100X

Pourcentage on-cible : 49.7%

Résultats sur les gènes demandés

- *KRAS* - Couverture de séquençage du gène : faible
 - Mutation p.Gln61His, Fréquence du variant : 14%, Pathogénicité : Pathogénique
- *GNAS* - Couverture de séquençage du gène : faible
 - Pas de mutation

Liste des variants retenus

Gène	Référence	HGVS c	HGVS p	Fréquence	Qualité	Pathogénicité
<i>KRAS</i>	ENST00000311936	c.183A>C	p.Gln61His	14%	A	5

La qualité de couverture du panel ou d'un gène est basée sur le nombre de reads et leur distribution sur les amplicons ou sur les bases couvertes dans le gène (excellente : moyenne ≥ 1000 et Q95 ≥ 100, bonne : moy. ≥ 500 et Q95 ≥ 100, faible : moy. ≥ 100 et Q95 ≥ 100, insuffisante : moy. < 100 ou Q95 < 100).

La qualité technique des variants est assignée sur la base de plusieurs critères incluant entre autres, le nombre et la qualité des reads ainsi que la séquence ADN environnante (A : excellente, B : bonne, C : faible, D : insuffisante). Note : sauf en cas de validation externe, les variants de qualité D ne sont pas rapportés.

La classe de pathogénicité du variant est déterminée par le changement induit sur la protéine, associé aux données rapportées dans la littérature (1 : bénin, 2 : probablement bénin, 3 : incertain, 4 : probablement pathogénique, 5 : pathogénique).

Génome de référence : hg19

Logiciels informatiques : HUG NGS-SPA 3.1 (BAMdesk v1.0.1, HotTub v1.0.0) - Oncobench v4. (<https://oncobench.hug.ch/#/run/1029/analyse/4035>)

Le présent examen a été demandé le 16.03.2021. La description a été rendue le 22.03.2021.

Nous vous remercions attentif que les résultats de biologie moléculaire doivent être corrélés aux résultats morphologiques.

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE COMPLEMENTAIRE :

Mise en évidence de mutation du gène *KRAS*.

Pas d'évidence de mutation du gène *GNAS*.

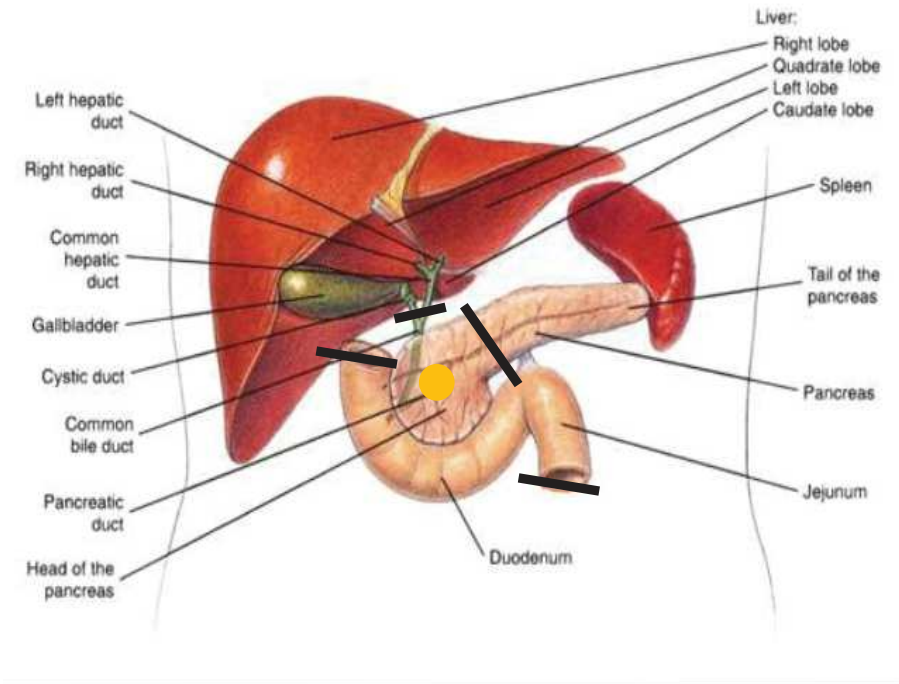
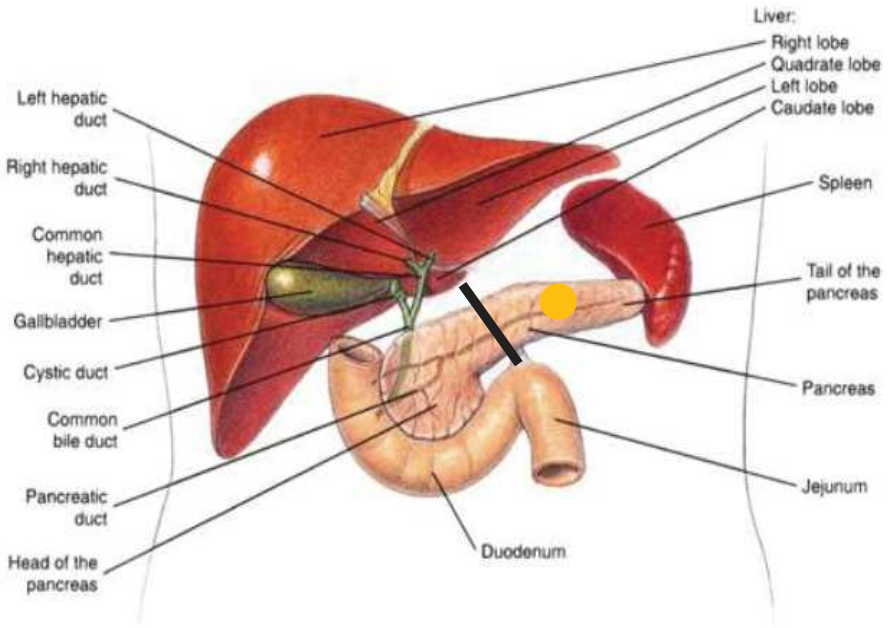
Commentaire : ce résultat soutient le diagnostic de néoplasie cystique mucineuse.

Traitement chirurgical de la tumeur kystique

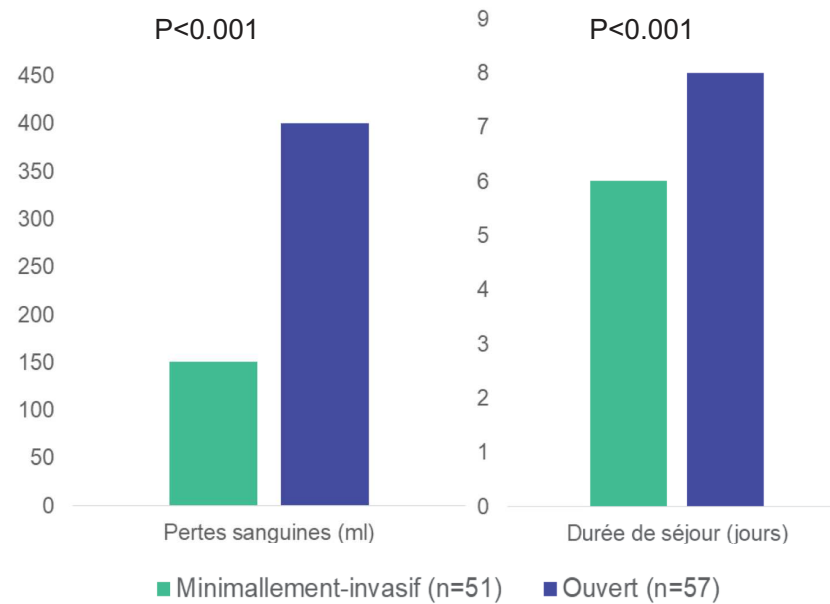
Pr Christian Toso



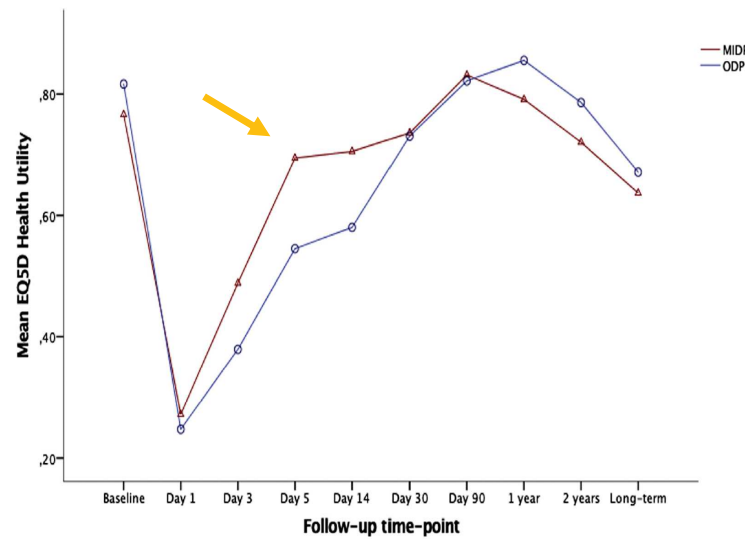
Chirurgie minimallement-invasive du pancréas



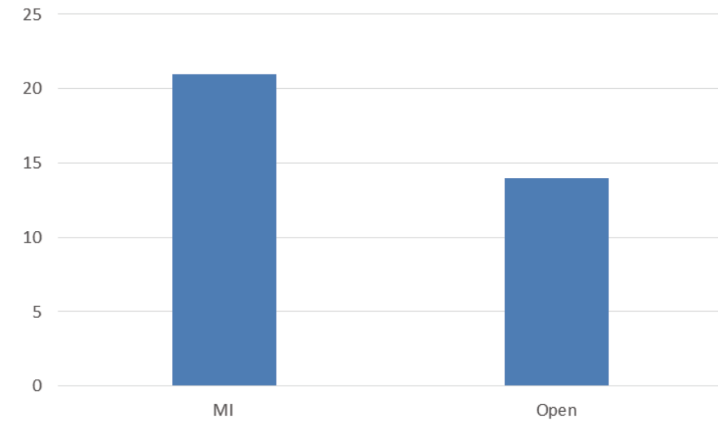
Minimally-invasive distal resection is better than open (Leopard RCT, n=111)



Long-term quality of life (Leopard RCT FU, n=61)

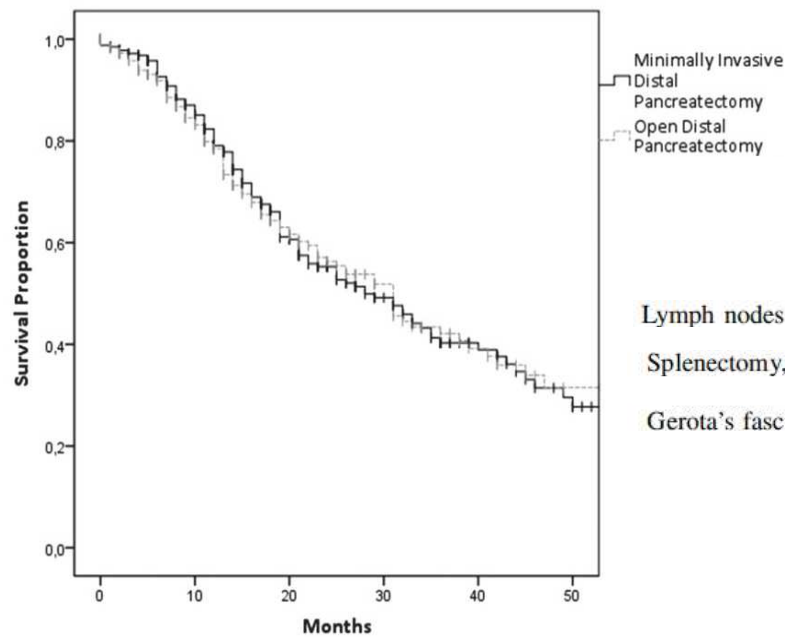


P<0.001



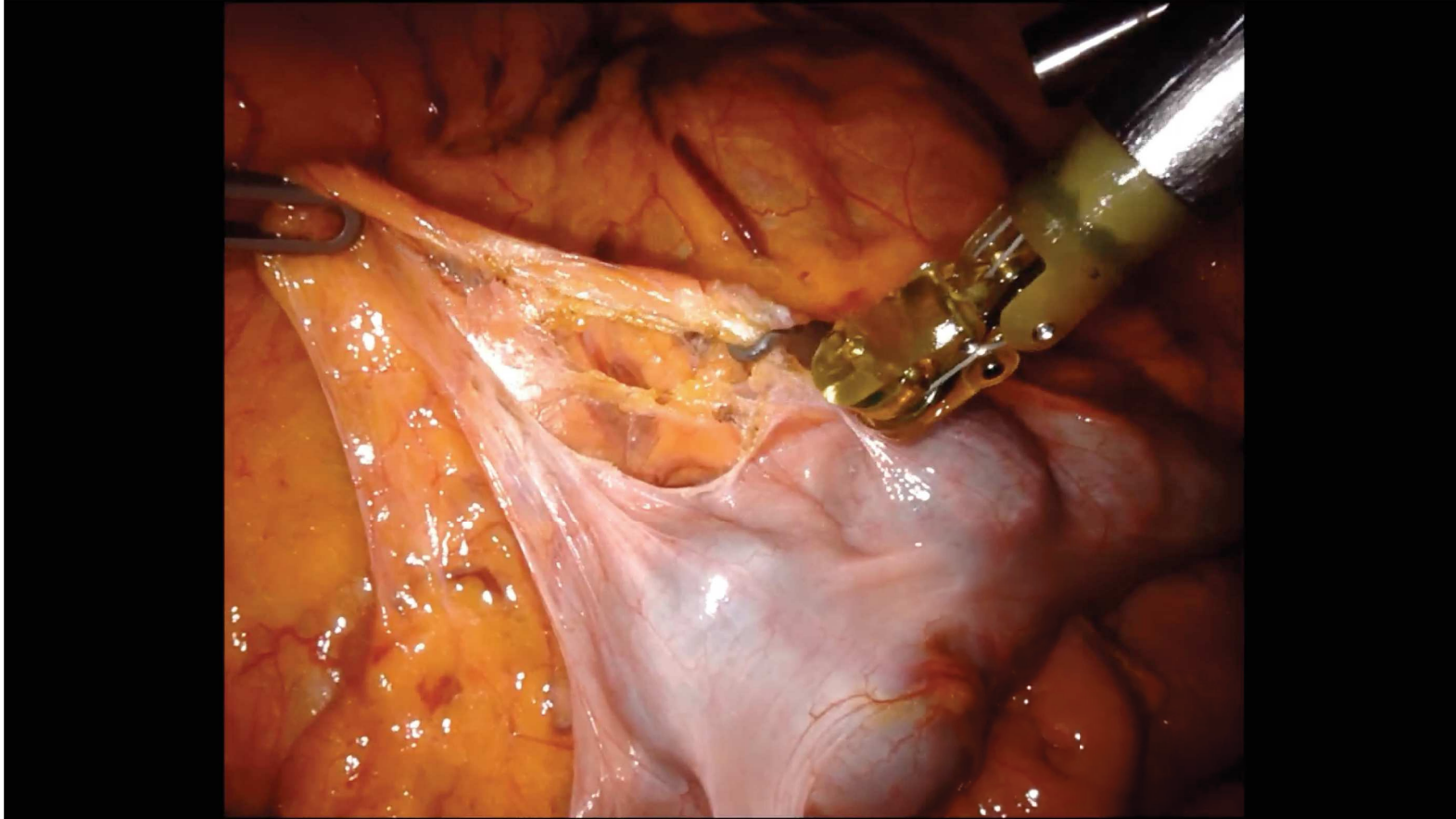
Satisfaction with cosmetic result (scale 3 to 24)
p=0.049

Impact on oncological outcomes? (Diploma propensity matched study, n=1212)

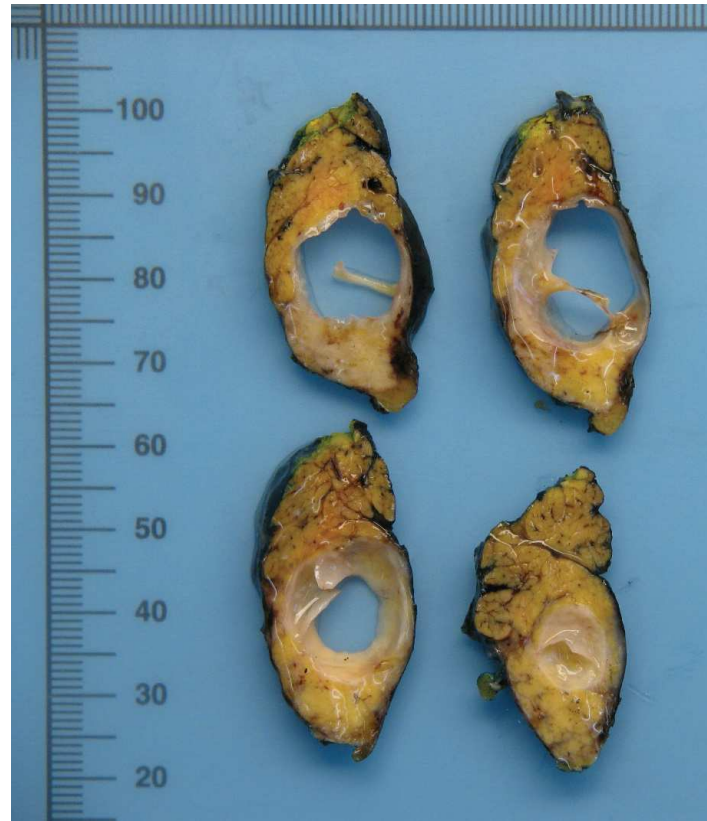


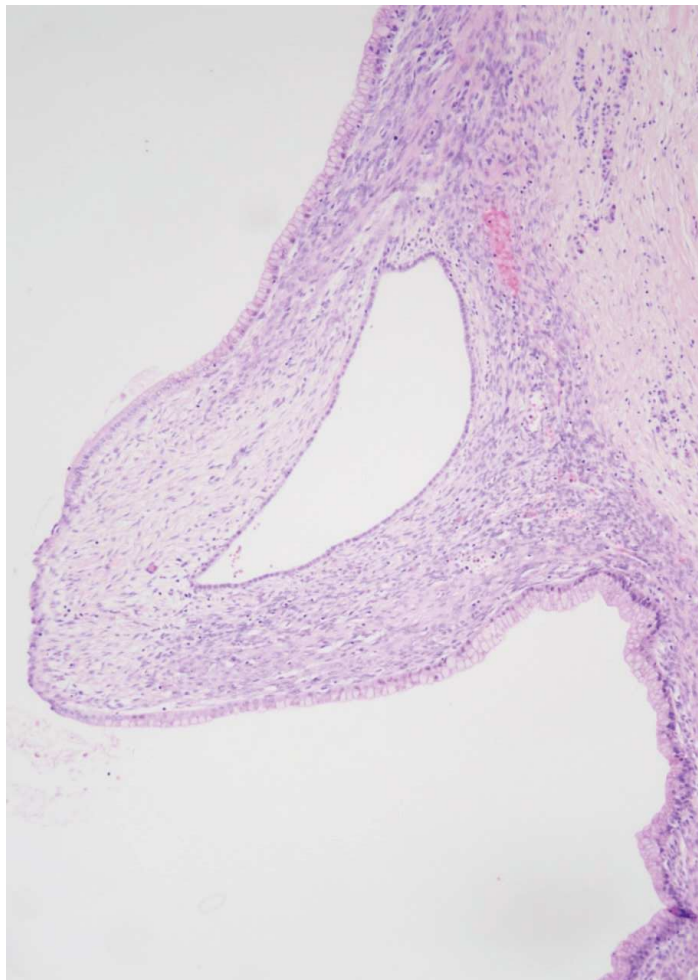
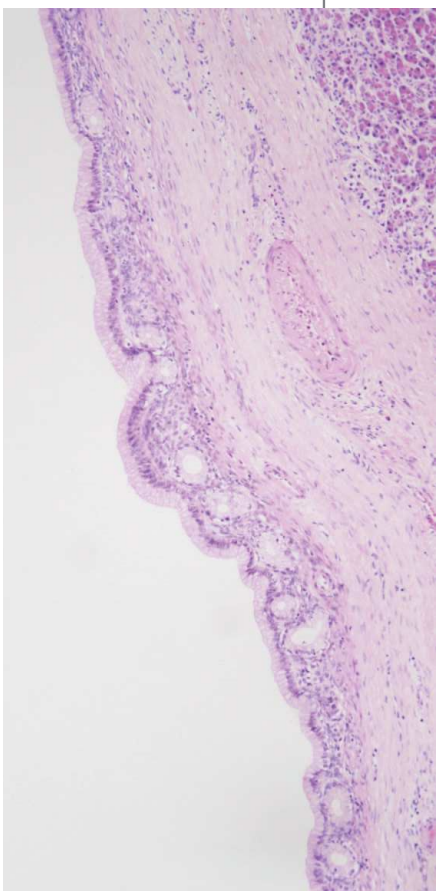
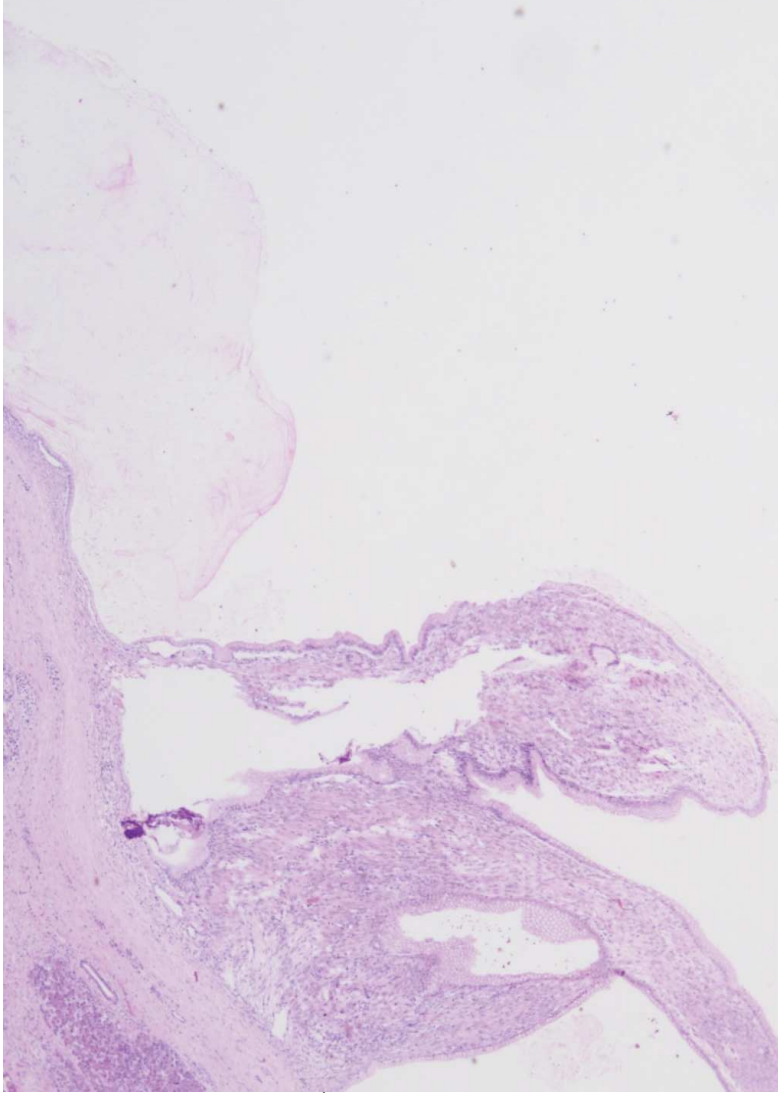
	Propensity Score matched Cohort [‡]		
	MIDP (n = 340)	ODP (n = 340)	P
Lymph nodes retrieved, median (IQR)	14 (8–22)	22 (14–31)	<0.001
Splenectomy, n (%)	315 (93)	331 (97)	0.010
Gerota's fascia resection, n (%)	66 (31)	129 (60)	<0.001

Robotic distal pancreas resection



Bilan analyse histo-pathologique de la pièce opératoire Dr Puppa



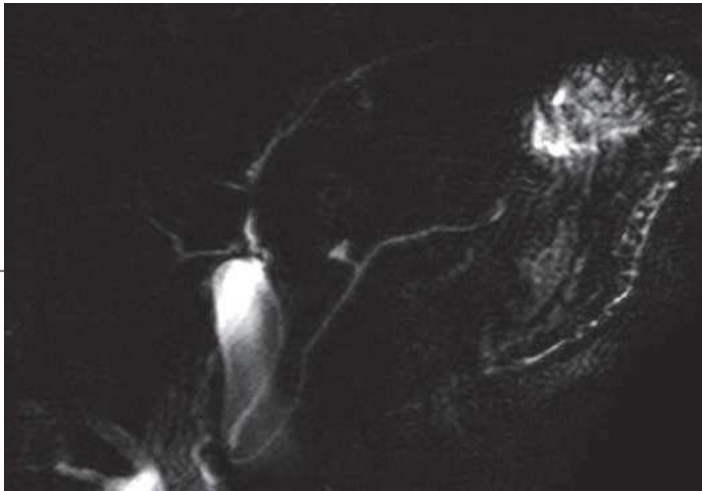


Cas (fictif)

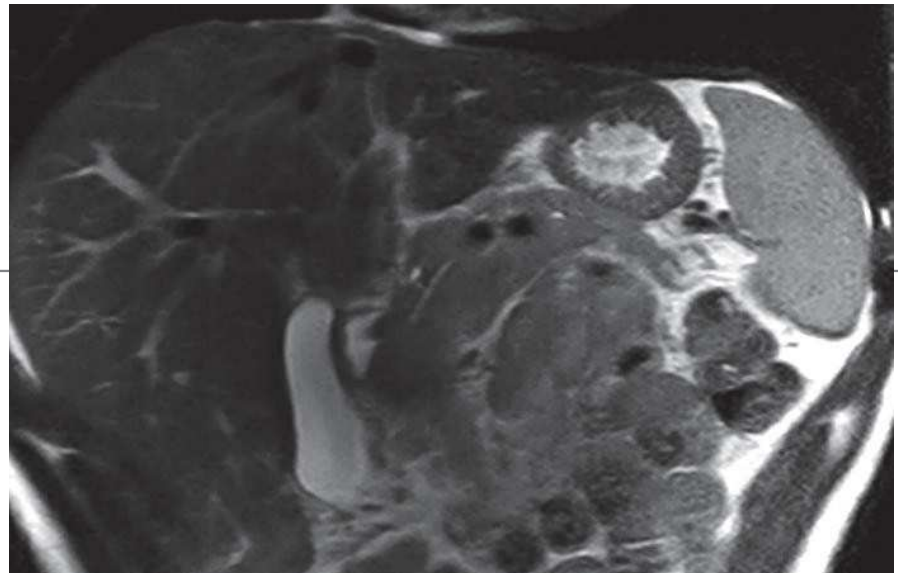
Belle- sœur de la patiente , âge 55 ans,

Inquiète et douleurs abdominales anciennes de type syndrome de l'intestin irritable

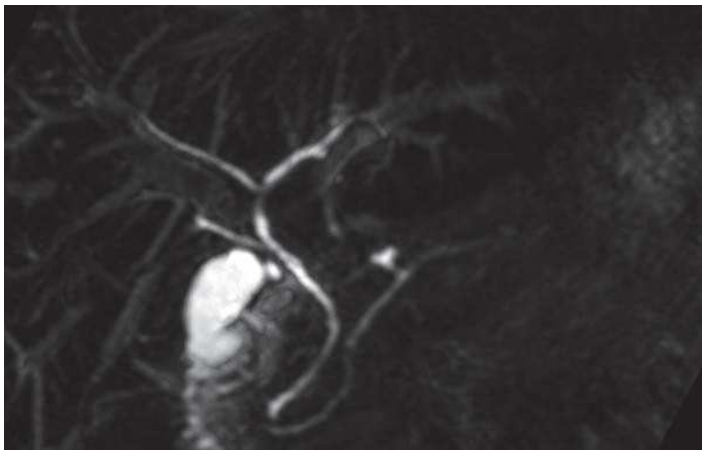
→ IRM pancréatique



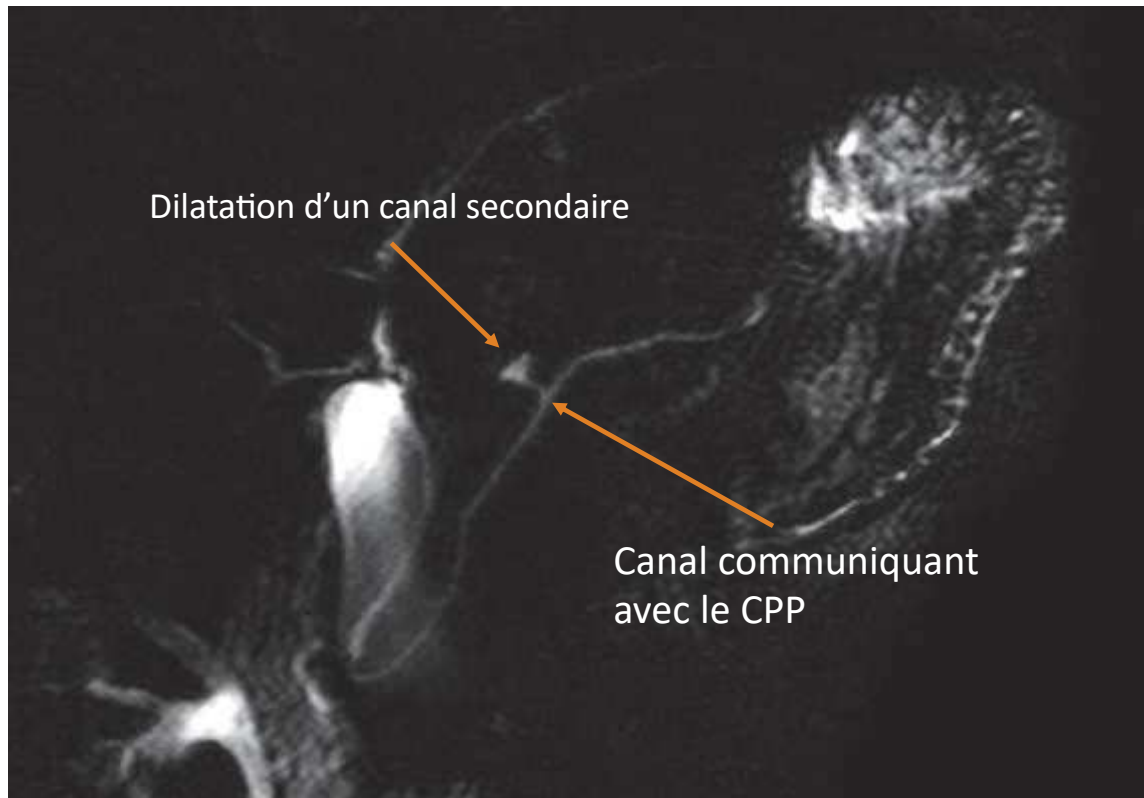
Coupe 2D CPRM radiaire



Coupe coronale T2 sans FAT SAT

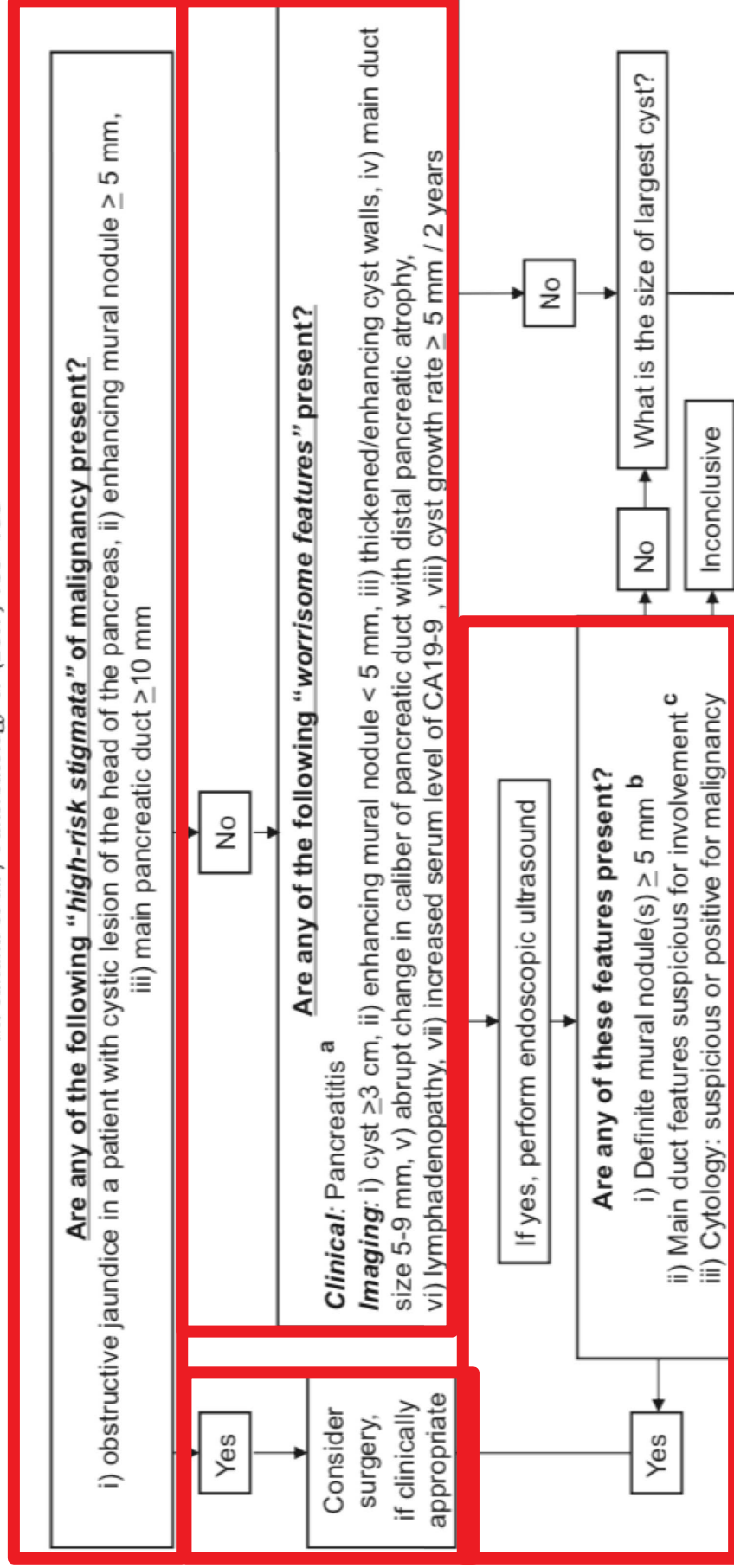


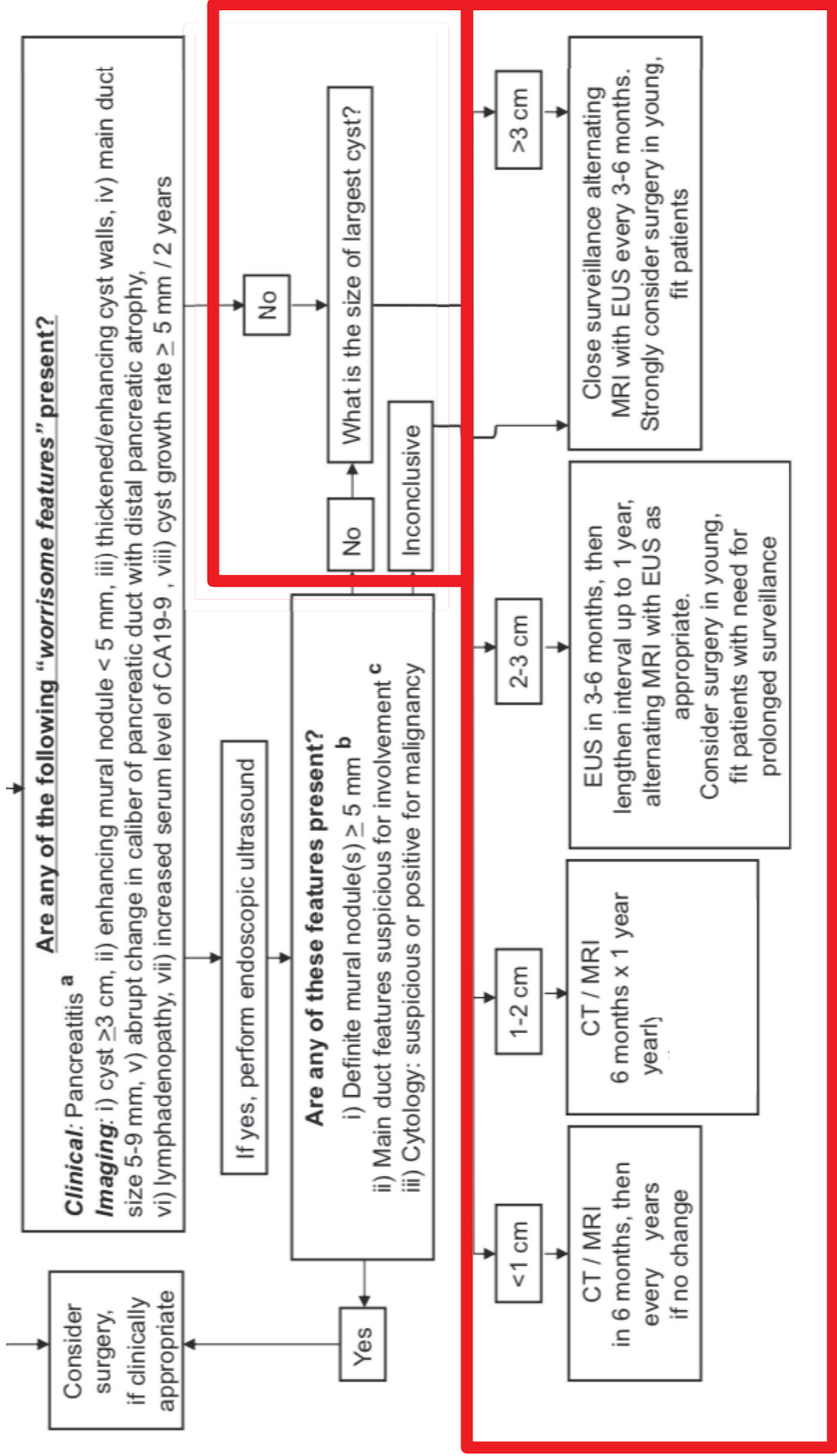
Reconstruction MIP CPRM 3D



Lésion kystique pancréatique

- **Communiquant** avec le CPP
 - Sans atteinte du CPP
- En faveur d'une TIPMP des canaux secondaires





CLINICAL—PANCREAS

Long-term Risk of Malignancy in Branch-Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms



Hiroki Oyama,^{1,*} Minoru Tada,^{1,*} Kaoru Takagi,^{1,2,*} Keisuke Tateishi,¹ Tsuyoshi Hamada,¹ Yousuke Nakai,¹ Ryunosuke Hakuta,¹ Hideaki Ijichi,¹ Kazunaga Ishigaki,¹ Sachiko Kanai,¹ Hirofumi Kogure,¹ Suguru Mizuno,¹ Kei Saito,¹ Tomotaka Saito,¹ Tatsuya Sato,¹ Tatsunori Suzuki,¹ Naminatsu Takahara,¹ Yasuyuki Morishita,³ Junichi Arita,⁴ Kiyoshi Hasegawa,⁴ Mariko Tanaka,³ Masashi Fukayama,³ and Kazuhiko Koike¹

¹Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ²Department of Gastroenterology, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan; ³Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; and ⁴Hepato-Pancreatico-Biliary Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

TIPMP canaux secondaires. Risque de dégénérescence

Base de donnée prospective (JPN)

De 1994 à 2017, **1 404 patients**

F 52 % F,

Âge moyen 67,5 ans avec un diagnostic de TIPMP- CS

Risque de cancer (adénocarcinome pancréatique)

3 % à 5 ans,

15 % à 15 ans

x 10 par rapport à la population générale

45 % des ADK surviennent hors localisation de la TIPMP

Le risque persiste après 5 ans de surveillance

TIPMP des canaux secondaires (IPMN BD) sans indication de résection

Qui surveiller !

*The risk of IPMN progression increases over the time, therefore patients affected by IPMN without indication for surgery should be followed **up until they are no longer fit for surgery** (GRADE 1B, strong agreement).*

Messages

Kystes du pancréas diagnostic

- **Pancréato wirsungo IRM ++**
- **Echo endoscopie (EUS) en seconde intention ++**
 - **EUS avec contraste** : caractérisation des **nodules muraux**
 - **Ponction sous échocendoscopie (EUS-FNA) +++**
 - Classique Amylase, CEA, cytologie : performances limitées
 - **Apport de la Biologie moléculaire ++**
 - Disponible aux HUG (Pre Rubbia-Brandt, Dr Puppa)

Messages

Kystes du pancréas



- **Il n'y a pas de kyste banal du pancréas**
- Surveillance uniquement si le **terrain** permet une **prise en charge chirurgicale**
- **Algorithme décisionnel guidelines internationales de 2017 et européennes de 2018**

Discussion de prise en charge des kystes pancréatiques lors des réunions du CHBP

(Centre des affections hépatobiliaires et pancréatiques)

Merci de votre attention!

