

# Masses solides pancréatiques : faut-il toujours ponctionner ?

M. BARTHET (1), M. GASMI (2)

(1) Department of gastroenterology, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille (France)

(2) Department of gastroenterology, Hôpital Nord, Marseille (France)

## Solid pancreatic tumors: Is endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) always required?

### RÉSUMÉ

L'apparition de la ponction dirigée sous échographie, a complètement transformé la prise en charge des maladies néoplasiques et en particulier la prise en charge des tumeurs du pancréas. En effet, le pancréas est un organe difficile à prélever sur un plan histologique. Le risque d'essaimage sur le trajet de l'aiguille, au cours des ponctions guidées sous échographie ou sous scanner, a également contribué au développement des ponctions sous échographie.

Si l'on veut répondre à la question « faut-il toujours ponctionner ? », il faut d'abord évaluer les raisons qui doivent conduire à la ponction et les éléments décisionnels de la ponction sous échographie.

### SUMMARY

The development of ultrasound guided fine needle aspiration (EUS-FNA) thoroughly modified the management of neoplastic pathology and particularly the management of pancreatic tumours. As a matter of fact, samples for histology are difficult to obtain on pancreas. The risk of tumour seeding on the pathway of the needle, during US or scanner guided biopsies largely contributed to the development of EUS FNA.

Before answering the question "is EUS-FNA always required?" it is first of all necessary to evaluate the reasons which should lead to perform EUS-FNA and the decision-making elements related to this technique.

### POURQUOI FAUDRAIT-IL PONCTIONNER ?

Toute masse solide développée dans le pancréas n'est pas un cancer du pancréas. La connaissance des pancréatites auto immunes, des pancréatites à éosinophile ou de foyers de pancréatite chronique pseudo-tumoraux, a permis de mieux établir cette possibilité de nodule pseudo-tumoral du pancréas. Cet aspect pseudo-tumoral peut représenter jusqu'à un tiers des présentations morphologiques des pancréatites auto immunes et des pancréatites à éosinophile. D'autre part, si toute tumeur solide n'est pas un cancer du pancréas, tout cancer du pancréas n'est pas forcément un adénocarcinome. De nombreuses séries font état de tumeurs endocrines plus ou moins différenciées voire de métastases pancréatiques dans environ 10 % [1-2].

La deuxième raison de l'indication de la ponction pancréatique réside dans les progrès de la radiochimiothérapie. Avant le début des années 1990, la radiochimiothérapie n'améliorait pas le pronostic ni

la qualité de vie des adénocarcinomes du pancréas. La ponction de ces masses pancréatiques à visée diagnostique dans un cadre palliatif, ne paraissait donc pas impératif. Or la chimiothérapie ou la radiochimiothérapie a beaucoup progressé au cours des années 1990. On peut ainsi reconnaître que la chimiothérapie améliore la qualité de vie des patients. Elle semble également améliorer l'espérance de vie avec le passage à une durée de vie médiane de 9 à 14 mois avec des chimiothérapies de première, deuxième et troisième ligne [3]. Un tiers des patients bénéficie ainsi d'une deuxième ligne de chimiothérapie. Des protocoles de chimiothérapie actuellement utilisés ou en cours d'évaluation, permettent un taux de réponse objective de 6 à 30 % [4]. La mise en place d'un protocole de chimiothérapie pour cancer du pancréas ne peut se faire qu'en présence d'une histologie pancréatique confirmant l'existence d'un adénocarcinome ou d'une tumeur endocrine. La possibilité d'une masse pseudo-tumorale exclut en effet toute chimiothérapie sans preuve histologique.

Tirés à part : Pr M. BARTHET, Department of Gastroenterology and Hepatology, Hôpital Nord, Chemin des Bourrellys, 13915 Marseille Cedex 20 (France).

*Mots-clés* : aspiration à l'aiguille fine sous échographie (EUS-FNA), masses solides du pancréas.

*Key-words* : fine needle aspiration under ultrasound endoscopy (EUS-FNA), pancreatic tumours.

## QUELS SONT LES ÉLÉMENTS DÉCISIONNELS DE LA PONCTION SOUS ÉCHOENDOSCOPIE ?

Deux éléments semblent importants pour décider de la réalisation ou non d'une ponction sous échographie. Ces deux éléments concernent : 1) Le taux de complications attribuable à la ponction sous échographie, 2) Les performances diagnostiques réelles de la ponction sous échographie c'est-à-dire sa fiabilité pour mettre en évidence la malignité ou la bénignité d'une masse tumorale.

### Morbidité de la ponction sous échographie

Le taux de complications de la ponction sous échographie est compris entre 2 et 5 %. Ainsi, dans deux séries récentes de ponctions de masses pancréatiques solides incluant respectivement 90 [1] et 216 patients [5], 2 à 5 % de patients avaient présenté des complications variées. Par ordre de fréquence, ces complications sont l'hémorragie, l'infection, la pancréatite aiguë et la perforation duodénale. Le taux de complications de la ponction sous échographie pancréatique semble nettement plus important en cas de ponction de tumeurs kystiques. Dans la série de O'Toole [6], 134 tumeurs solides dont 95 localisées au niveau de la tête, ont été ponctionnées avec 2,5 passages en moyenne. Aucune complication n'a été enregistrée, alors que 4 complications sont survenues au cours de la ponction de 114 tumeurs kystiques. La morbidité de la ponction sous échographie n'est donc pas nulle et exige une information préalable du patient. Toutefois, le taux minimal de ces complications ne doit pas remettre en question l'indication de ce geste. Enfin, la mortalité de la ponction sous échographie est nulle.

### Performances diagnostiques

Nous aborderons successivement les 4 principaux problèmes posés par la performance diagnostique de la ponction sous échographie :

- sensibilité et précision diagnostique ;
- peut-on différencier une tumeur maligne d'un nodule pseudo-tumoral sur pancréatite chronique ;
- que penser en cas de résultat positif de la ponction ?

- que penser en cas de résultat négatif de la ponction ?

La sensibilité et la précision diagnostique de la ponction sous échographie de masse pancréatique sont exposées dans le tableau I [1, 5, 7-11]. Ce tableau réunit les principales séries publiées depuis 1997. Ces séries incluent un nombre variable de patients allant de 43 à 216 patients. Le nombre moyen de passages dans ces séries varie entre 2 et 4,4 avec une moyenne à 3. La sensibilité est comprise entre 75 % et 92 %. Elle ne semble pas être améliorée clairement au fil du temps. La précision diagnostique varie entre 79 et 92 %. La sensibilité et la précision diagnostique sont affectées en amont du rendement direct de la ponction par la faisabilité de la ponction et par la proportion de prélèvements ininterprétables. Peu d'études établissent clairement la faisabilité de la ponction sous échographie. Celle-ci semble dépasser 90 % avec des taux de 91 et 94 % des cas dans les études de Chang et Voss [1, 10]. Les échecs de la ponction sous échographie sont dus à l'interposition de structure vasculaire, à l'existence de sténose duodénale, à la dureté de la tumeur en particulier en cas de pancréatite chronique. La deuxième limite de la sensibilité de la ponction se trouve dans la proportion de prélèvements ininterprétables. Ces prélèvements ininterprétables sont observés dans 9 à 19 % des cas dans les études où cette proportion est précisée. Les prélèvements sont généralement ininterprétables parce qu'hémorragiques ou acellulaires. Il est possible que la technique de cytologie monocouche puisse améliorer l'interprétabilité de ces prélèvements. La règle est d'arrêter le prélèvement lorsque du sang commence à remonter dans la seringue. Enfin, le défaut de sensibilité proprement dit de la ponction sous échographie fluctue entre 8 et 25 % des cas. Dans l'étude tenant compte clairement de la faisabilité et du taux de prélèvements ininterprétables, le défaut de sensibilité globale est de 25 % [1]. Il est plus important pour les tumeurs endocrines puisque la sensibilité est de 81 % pour le diagnostic d'adénocarcinome et de seulement 75 % pour le diagnostic de tumeur endocrine où les cellules sont souvent bien différenciées et les prélèvements hémorragiques [1]. Plusieurs facteurs de variation de la sensibilité de la ponction sous échographie et des masses pancréatiques ont été étudiés. La taille de la tumeur semble sans effet sur la sensibilité de même

TABLEAU I  
SENSIBILITÉ ET PRÉCISION DIAGNOSTIQUE DE LA PONCTION SOUS ÉCHOENDOSCOPIE

	Giovannini 1997	Gress 1997	Wiersema 1997	Chang 1997	Williams 1999	Voss 2000	Raut 2003
Sensibilité	75 %	80 %	86 %	92 %	82 %	75/81 %	91 %
Précision diagnostique	79 %	85 %	88 %	95 %	85 %	74 %	92 %
n patients	43	121	124	44	141	99	216
n passages	3	3,4	2	4,4	3,4	2,7	2,8
Faisabilité Prélèvement interprétable	10 %	?	?	94 %	?	91 % 19 %	9 %

que le stade TNM et le degré d'avancement local de la néoplasie [1, 5, 12]. En revanche, le caractère différencié de la tumeur a un effet important sur la sensibilité [12]. La sensibilité semble d'autant moins bonne que les lésions sont bien différenciées et donc difficilement identifiables du parenchyme sain. La nature histologique de la tumeur influe également sur la sensibilité comme nous l'avons dit, la sensibilité de la ponction sous échoendoscopie étant supérieure pour le diagnostic d'adénocarcinome par rapport au diagnostic de tumeur endocrine [1]. Le nombre moyen de passages de l'aiguille semble également important. Dans la littérature, il fluctue en moyenne entre 3 et 5, la recommandation étant pourtant fixée à 5 à 6 passages dans le travail d'Erikson [12]. La réalisation de 5 à 6 passages semble augmenter la sensibilité de 10 % environ. Enfin, les caractéristiques de l'aiguille semblent également importantes. Dans le premier travail de Giovannini *et coll.* [7], la sensibilité était meilleure pour les aiguilles de 22 G par rapport aux aiguilles de 25 G. Nous ne disposons pas encore dans la littérature de données concernant les aiguilles de 19 G par rapport aux aiguilles de 22 G.

#### PEUT-ON DIFFÉRENCIER UNE TUMEUR MALIGNE D'UN NODULE PSEUDO-TUMORAL ?

L'échoendoscopie semble utile pour proposer et suivre l'efficacité d'un test aux corticoïdes en cas de pancréatite auto-immune en tout cas dans la littérature japonaise.

Deux séries récentes se sont attachées à établir la valeur de l'échoendoscopie en cas de masse pancréatique suspecte. Le premier travail de Harewood [13] a permis une inclusion de 185 patients porteurs de masses pancréatiques suspectes. Les patients avaient tous subi un scanner et une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec une histologie soit au cours du scanner soit par un brossage canalaire. La sensibilité pour le diagnostic de masse pancréatique était de 99 % pour l'échoendoscopie *versus* 57 % pour l'association scanner-CPRE ( $p < 0,001$ ). La sensibilité pour le diagnostic de malignité de la ponction sous échoendoscopie était de 90 % et la précision diagnostique pour la bénignité

était de 92 %. Ces données semblaient très favorables à la ponction sous échoendoscopie.

Une autre étude a tempéré ces résultats. Fritscher-Ravens *et coll.* [14] ont étudié l'existence d'une lésion focale chez 207 patients avec un parenchyme normal dans 74 % des cas et un parenchyme de pancréatite chronique dans 133 cas. 116 patients avaient finalement un cancer du pancréas. La sensibilité globale de la ponction sous échoendoscopie était de 85 % avec au total 17 faux négatifs. La sensibilité chez les patients sans pancréatite chronique était de 89 % alors que la sensibilité chez les patients avec pancréatite chronique était seulement de 54 %. La sensibilité semble donc plus faible en cas de pancréatite chronique qui est donc un facteur limitant pour le diagnostic de masse pancréatique tumorale.

Néanmoins, dans cette étude, l'impact thérapeutique de la ponction sous échoendoscopie était positif chez 50 % des patients. La ponction sous échoendoscopie même si elle peut être encore améliorée reste indiquée dans le diagnostic de masse tumorale pancréatique.

#### QUE PENSER EN CAS DE RÉSULTAT POSITIF ?

La valeur prédictive positive de l'échoendoscopie avec ponction est excellente. En effet, peu ou pas de faux positifs ont été publiés puisqu'un seul faux positif a été rapporté. La valeur prédictive positive fluctue entre 98 et 100 % suivant les séries. La ponction sous échoendoscopie est également utile pour différencier les adénocarcinomes des tumeurs endocrines ou des métastases pancréatiques. Dans la série de VOSS [1], 16 % des patients avaient une tumeur endocrine, et dans la série de Fritscher-Ravens [2], 10 % des patients présentaient une métastase pancréatique.

#### QUE PENSER EN CAS DE RÉSULTAT NÉGATIF ?

Le tableau II présente les résultats des valeurs prédictives positives et négatives [1, 5, 7-11]. Si la valeur

TABLEAU II  
VALEUR PRÉDICTIONNELLE POSITIVE ET NÉGATIVE DE LA PONCTION SOUS ÉCHOENDOSCOPIE

	Giovannini [9]	Gress 1997	Wiersema 1997	Chang [7]	Williams 1999	Voss [1]	Raut [5]
Sensibilité	75 %	80 %	86 %	92 %	82 %	75/81 %	91 %
Précision diagnostique	79 %	85 %	88 %	95 %	85 %	74 %	92 %
n patients	43	121	124	44	141	99	216
VPP	?	?	100 %	100 %	100 %	98 %	100 %
VPN	?	?	76 %	75 %	38 %	26 %	44 %

prédictive positive est excellente, la valeur prédictive négative est largement inférieure. Dans les premières études, elle était fixée aux alentours de 75 %. Les études les plus récentes trouvent une valeur prédictive négative entre 26 et 44 %.

Deux études seulement ont essayé de voir quel était le devenir des patients avec prélèvements négatifs. Dans le travail de Bories *et coll.* [15], 432 patients ont eu une ponction sous échographie. 43 patients avaient une ponction négative. Une nouvelle ponction a montré l'existence d'un adénocarcinome chez 26 patients soit 60 % de l'effectif des ponctions négatives. Dans la série de Shin *et coll.* [16], 47 % des patients avec une ponction sous échographie négative et qui ont été suivis pendant 17 mois avec soit une nouvelle ponction soit une intervention chirurgicale, avaient un résultat positif en terme de malignité. En conclusion, toute biopsie négative d'une masse pancréatique suspecte correspond au moins une fois sur deux à un faux négatif. Une nouvelle biopsie est donc impérative avant de retenir le caractère réellement négatif de la ponction.

#### COMMENT AMÉLIORER LE RENDEMENT DE LA PONCTION ?

La présence d'un anatomopathologiste en salle d'intervention endoscopique était conseillée dans l'expérience initiale. Elle semble améliorer la précision diagnostique d'environ 10 %. Néanmoins, la disponibilité d'un anatomopathologiste dans le bloc d'endoscopie est de réalisation difficile et lourde. D'autres méthodes doivent donc être développées comme la cytologie en monocouche ou l'adaptation du nombre de passages.

Le nombre de passages à réaliser a été évalué dans le travail d'Erikson *et coll.* [12]. Le nombre de passages dépend en réalité du site biopsique et de la différenciation de la tumeur. Le pancréas nécessite plus de passages que les métastases ou les ganglions. En effet, 2 à 3 passages sont nécessaires pour la biopsie de ganglions ou de métastases alors que 5 à 6 sont recommandés pour le pancréas.

La différenciation histologique est également un facteur important. Dans la même étude, 2 à 3 passages étaient suffisants pour un diagnostic de tumeur non différenciée ou peu différenciée, alors que 5 passages étaient nécessaires pour le diagnostic d'une tumeur bien différenciée.

La cytologie monocouche peut être d'un apport important bien que onéreuse à mettre en place. Le rendement de la cytologie simple est en moyenne de 70 % dans les études connues (0 à 100 %) alors que celui de la microbiopsie est de 77 % (56-83 %). La question de l'amélioration du rendement de la cytologie a donc été posée. Une étude multicentrique française [17] s'est attachée à connaître l'apport réel de la cytologie monocouche sur des prélèvements cytologiques obtenus par échographie, ponction mammaire ou bronchique. Ainsi, 241 cytologies conventionnelles ont été comparées à des cytologies obtenues par monocouche. La sensibilité de la cytologie par monocouche était significativement meilleure et la précision diagnostique aussi. Toutefois, la différence de sensibilité de précision entre les deux groupes n'excédait pas 5 %. La rentabilité en terme de rapport coût-efficacité de la cytologie monocouche reste donc probablement à améliorer. Néanmoins, la cytologie monocouche est particulièrement utile en cas de prélèvements hémorragiques ou pour la réalisation d'immunomarquage ultérieur ce qui est souvent le cas dans les tumeurs endocrines.

#### CONCLUSION

La ponction des masses pancréatiques est utile avec une excellente valeur prédictive positive proche de 100 % et une faible morbidité de 2 % en moyenne. Le problème majeur est celui de la signification de la valeur prédictive négative. En effet, une biopsie négative sur deux en cas de maladie suspecte est en réalité un adénocarcinome et une nouvelle ponction est donc à réaliser systématiquement dans ce cas. Enfin, la ponction sous échographie est indispensable dans la stratégie thérapeutique des masses pancréatiques : éviter la résection d'une masse pseudo-tumorale ou prise en charge palliative par radiochimiothérapie devant une tumeur maligne avancée.

#### RÉFÉRENCES

1. Voss M, Hammel P, Molas G, Palazzo L, Dancour A, O'Toole D, Terris B, Degott C, Bernades P, Ruzniewski P. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244-9.
2. Fritscher-Ravens A, Sriram PV, Krause C, Atay Z, Jaekel S, Thonke F, Brand B, Bohnacker S, Soehendra N. Detection of pancreatic metastases by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 65-70.
3. Levy P, Hammel P, O'Toole D, Maire F, Tigaud JM, Ponsot P, Ruzniewski P. Survie des malades ayant un adénocarcinome pancréatique canalaire non résécable : les données de la littérature sont rendues caduques par les nouvelles modalités thérapeutiques. *Gastroentérol Clin Biol* 2002; 26: A53.
4. Hammel P. Evolution de la chimiothérapie de l'adénocarcinome du pancréas. *Gastroentérol Clin Biol* 2002; 26: 603-4.
5. Raut C, Grau A, Staerckel G, Kaw M, Tamm E, Wolff R, Vautbey JN, Lee J, Pisters P, Evans D. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 118-28.
6. O'Toole D, Palazzo L, Arotcarena R, Dancour A, Aubert A, Hammel P, Amaris J, Ruzniewski P. Assessment of complica-

- tions of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470-4.
7. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography : results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27: 171-7.
  8. Gress F, Hawes R, Savides T, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50.
  9. Wiersema M, Vilmann P, Giovannini M, Chang K, Wiersema L. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.
  10. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, Durbin TE, Katz KD. The clinical utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 387-93.
  11. Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, van Velse A, Webb J, Wilson M, Hoffman BJ, Hawes RH. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large centre experience. *Gut* 1999; 44: 720-6.
  12. Erickson R, Sayage-Rabie L, Beissner S. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184-90.
  13. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1386-91.
  14. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel WT, Bobrowski C, Topalidis T, Thonke F, de Werth A, Soehendra N. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2768-75.
  15. Borjes E, Monges G, Giovannini M. Ponction guidée par échoendoscopie : résultats d'une étude monocentrique portant sur 1323 patients. *Acta Endoscopica* 2003; 33: 153-8.
  16. Shin HJ, Lahoti S, Sneige N. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in 179 cases: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2002; 96: 174-80.
  16. Fabre M, Meyer L, Klijanienko J, Monges G, Ben Lagha N, Cosyn S, Padoy E, Vielh Ph. ThinPrep and conventional cytology in the diagnosis of breast and deep organ lesions : preliminary results of the French Society of Clinical Cytology study on 620 cases. *Lab Invest* 2002; 82: 72A, 290.

## WHY SHOULD EUS-FNA BE PERFORMED?

*All solid tumours developing in the pancreas are not always pancreatic cancers. The knowledge of auto-immune pancreatitis, eosinophil pancreatitis, of foci of pseudo-tumoral chronic pancreatitis, allowed to better assess the possible existence of pseudo-tumoral lymph nodes of the pancreas. This pseudo-tumoral aspect may represent up to 1/3 of morphological presentations of auto-immune pancreatitis and eosinophil pancreatitis. On the other hand, if solid tumours are not all pancreatic cancers, all pancreatic cancers are not necessarily adenocarcinomas. A large number of series mention more or less differentiated endocrine tumours and even pancreatic metastasis in about 10 % of cases [1-2].*

*The second reason for the indication of pancreatic aspiration lies in the progress of radio chemotherapy. Before the early '90s radio chemotherapy did not improve the prognosis neither the quality of live in pancreatic adenocarcinomas. Thus the diagnostic biopsy of these pancreatic masses with a palliative aim did not appear as imperative. But chemotherapy or radiochemotherapy made a lot of progress since the '90s and it is now admitted that they improve the patients' quality of life. It also seems to improve the survival with an average survival of 9 to 14 months with first, second and third line chemotherapies [3]. One third of patients thus benefits from a second line chemotherapy. Chemotherapy protocols applied or actually being evaluated, allow for an objective response rate from 6 to 30 % [4]. Chemotherapy protocol for cancer of the pancreas can only be started when pancreatic histology has confirmed the existence*

*of an adenocarcinoma or an endocrine tumour. As a matter of fact the possibility of a pseudo-tumoral mass precludes any chemotherapy in the absence of any histological proof.*

## WHAT ARE THE DECISION MAKING ELEMENTS FOR EUS-FNA?

*Two factors seem important to decide of performing or not EUS-FNA. They are: 1) The rate of complications attributable to EUS-FNA ; 2) the real diagnostic performances of EUS-FNA i.e. its accuracy to evidence the malignancy or benignancy of a tumoral mass.*

### Morbidity of EUS-FNA

*The rate of complications of EUS-FNA ranges between 2 and 5 %. Thus, in two recent series of EUS-FNA of solid pancreatic masses respectively including 90 [1] and 216 patients [5], 2 to 5 % of patients developed various complications. In order of frequency, these complications were haemorrhage, infection, acute pancreatitis and duodenal perforation. The rate of complications of EUS-FNA seems definitely higher in cystic tumours. In O'Toole's series [6], 134 solid tumours 95 of which were localised on the head of the pancreas were aspirated with an average of 2,5 passes of the needle. No complication was recorded, whereas 4 complications occurred during the aspiration of 114 cystic tumours. Therefore morbidity of EUS-FNA is not null and requires providing beforehand information to the patient. Nevertheless, the very low*

rate of complications should not revise the indication of this procedure. Lastly, mortality of EUS-FNA is null.

### Diagnostic performances

We will successively envisage the 4 main problems raised by diagnostic performance of EUS-FNA :

- sensitivity and diagnostic accuracy ;
- is differentiation between malignant tumour and pseudo-tumoral nodule possible in chronic pancreatitis ?
- which attitude in case of positive result of the aspiration ?
- which attitude in case of negative result of the aspiration ?

Sensitivity and diagnostic accuracy of EUS-FNA of pancreatic tumours are shown in table I [1, 5, 7-11] reporting the main series published since 1997. They include a variable number of patients (from 43 to 216 patients). The average number of passes in these series varies between 2 and 4,4 with a mean of 3. Sensitivity ranges from 75 % to 92 %. It does not seem to have clearly improved with time. Diagnostic accuracy ranges from 79 and 92 %. Sensitivity and diagnostic accuracy are hindered before direct yield of aspiration by the feasibility of the aspiration and by the proportion of uninterpretable material. Few studies clearly assess the feasibility of EUS-FNA. It seems to be over 90 % with rates from 91 to 94 % of cases in Chang and Voss' series [1, 10]. Failures of EUS-FNA are related to the interposition of vascular structure, to the existence of duodenal stenosis, to the hardness of the tumour which is particularly true in case of chronic pancreatitis. The second limit for sensitivity of the biopsy is the high proportion of uninterpretable material. This material inappropriate for diagnosis is found in 9 to 19 % of cases in the series mentioning this proportion. Material is generally uninterpretable because it is hemorrhagic or acellular. The technique of monolayer cytology might improve the interpretability of the material. The rule is to stop the aspiration when blood begins to appear into the syringe. Lastly, the defect of sensitivity of EUS-FNA fluctuates between 8 and 25 % of cases. In the study clearly mentioning feasibility and uninterpretable material, the overall lack of sensitivity is 25 % [1]. It is even higher for endocrine tumours

with a sensitivity of 81 % for the diagnosis of adenocarcinoma and only 75 % for the diagnosis of endocrine tumour with often well differentiated cells and hemorrhagic samples [1]. Several variation factors in sensitivity of EUS-FNA and of pancreatic tumours have been studied. The size of the tumour seems to be of no effect on sensitivity neither the TNM stage nor the stage of local invasion of neoplasia [1, 5, 12]. On the other hand, the well-differentiated character of the tumour has a strong effect on sensitivity [12]. The more the lesions are well differentiated and thus difficult to recognize from healthy parenchyma, the lower the sensitivity. The histological nature of the tumour has also an influence on sensitivity as we already mentioned, EUS-FNA sensitivity being better in the diagnosis of adenocarcinomas than in the diagnosis of endocrine tumours [1]. The average number of passes of the needle also seems to be of importance. In literature, the mean ranges between 3 and 5, although 5 to 6 passages are recommended in Erikson's work [12]. Five to 6 passes seem to increase sensitivity of about 10 %. Lastly, the characteristics of the needle also should be taken into account. In the first work from Giovannini et al. [7], sensitivity was better with 22G needles than with 25 G. Data comparing 19 G needles to 22 G needles is not yet available in literature.

### IS DIFFERENTIATION BETWEEN MALIGNANT TUMOUR AND PSEUDO-TUMORAL NODE POSSIBLE?

Echoendoscopy seems a useful tool to propose and follow the efficacy of a corticoid test in case of autoimmune pancreatitis as reported in Japanese literature.

Two recent series aimed at establishing the value of echoendoscopy in suspect pancreatic masses. The first study from Harewood [13] included 185 patients with suspect pancreatic masses. All patients underwent CT scan and ERCP with histology either during the first CT scan or by channel brushing. The sensitivity for the diagnosis of pancreatic mass was 99 % for echoendoscopy versus 57 % for the combination CT scan-ERCP ( $p < 0,001$ ). The sensitivity for the diagnosis of malignancy of EUS-FNA was 90 % and diagnostic accuracy for benignancy was 92 %. This data seemed quite favourable to EUS-FNA.

TABLE I  
SENSITIVITY AND DIAGNOSTIC ACCURACY OF EUS-FNA

	Giovannini 1997	Gress 1997	Wiersema 1997	Chang 1997	Williams 1999	Voss 2000	Raut 2003
Sensitivity	75 %	80 %	86 %	92 %	82 %	75/81 %	91 %
Diagnostic accuracy	79 %	85 %	88 %	95 %	85 %	74 %	92 %
n patients	43	121	124	44	141	99	216
n passages	3	3.4	2	4.4	3.4	2.7	2.8
Faisibility Interpretable sample	10 %	?	?	94 %	?	91 % 19 %	9 %

But another study slightly moderated these results. Fritscher-Ravens et al. [14] studied the existence of a focal lesion in 207 patients with normal parenchyma in 74 % of the cases and chronic pancreatitis parenchyma in 133 cases. A cancer of the pancreas was finally evidenced in 116 patients. The overall sensitivity of EUS-FNA was 85 % with a total of 17 false negative results. The sensitivity in patients without chronic pancreatitis was 89 % whereas it was only 54 % in patients with chronic pancreatitis. So sensitivity seems to be lower in case of chronic pancreatitis which is thus a limiting factor for the diagnosis of tumoral pancreatic masses.

Nevertheless, in this study the therapeutic impact of EUS-FNA was positive in 50 % of patients. This technique even if it can still be improved, remains indicated for the diagnosis of tumoral pancreatic masses.

### WHICH ATTITUDE IN CASE OF POSITIVE RESULTS?

The positive predictive value of EUS-FNA is excellent. As a matter of fact, few false positive results have been published so far as only one false positive result has been documented. The positive predictive value ranges between 98 and 100 % according to the series. EUS-FNA is also useful for the differentiation between adenocarcinoma and endocrine tumours or metastatic lesions to the pancreas. In Voss' series [1], 16 % of patients had an endocrine tumour, and in Fritscher-Ravens' series [2], a pancreatic metastasis was found in 10 % of patients.

### WHICH ATTITUDE IN CASE OF NEGATIVE RESULTS?

Table II shows the results of positive and negative values [1, 5, 7-11]. Whereas positive predictive value is excellent, negative predictive value is neatly inferior. In the first series, it was about 75 %. More recent studies find a negative predictive value ranging between 26 and 44 %.

Only 2 studies considered the outcome of patients with negative results of biopsy. In the work from

Bories et al. [15], 432 patients underwent EUS-FNA. 43 patients had a negative cytologic result. Another aspiration revealed an adenocarcinoma in 26 patients i.e. 60 % of the group of negative FNA. In Shin et al. series [16], 47 % of the patients with negative EUS-FNA who have been followed during 17 months with either a second biopsy or surgery, had positive results in terms of malignancy. As a conclusion, any negative biopsy of a suspect pancreatic mass corresponds at least in 1 case out of 2 to a false negative result. Another biopsy is thus mandatory before definitely considering the biopsy as negative.

### HOW COULD THE ASPIRATION YIELD BE IMPROVED?

The presence of a cytopathologist in the endoscopy room was advisable in the initial experience. It seems to improve the diagnostic accuracy by 10 %. Nevertheless, the availability of a cytopathologist in the endoscopy room is difficult to obtain and rather constraining. Other methods should then be developed such as monolayer cytology or an adapted number of passes.

The number of passes of the needle has been evaluated in the work from Erikson et al. [12]. As a matter of fact, the number of passes depends on the site of the biopsy and the differentiation of the tumour. The pancreas requires more passes than metastatic lesions or lymph nodes. In fact, 2 to 3 passes are enough for a biopsy of lymph nodes or metastases whereas 5 to 6 are recommended for the pancreas.

The histological differentiation is also a relevant factor. In the same study, 2 to 3 passes were enough to diagnose a non or slightly differentiated tumour whereas 5 passes were necessary to diagnose a well differentiated tumour.

The monolayer cytology may be quite contributive although it is a costly procedure. The yield of simple cytology is about 70 % in the reported series (0 to 100 %) whereas for microbiopsy it is only 77 % (56-83 %). The question of the improvement of the cytological yield was then discussed.

TABLE II  
POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUE OF EUS-FNA

	Giovannini [9]	Gress 1997	Wiersema 1997	Chang [7]	Williams 1999	Voss [1]	Raut [5]
Sensitivity	75 %	80 %	86 %	92 %	82 %	75/81 %	91 %
Diagnostic accuracy	79 %	85 %	88 %	95 %	85 %	74 %	92 %
n patients	43	121	124	44	141	99	216
PPV	?	?	100 %	100 %	100 %	98 %	100 %
NPV	?	?	76 %	75 %	38 %	26 %	44 %

*A French multicentric study [17] aimed at defining the real contribution of monolayer cytology on material obtained through ultrasonography: mammary or transbronchial aspiration. 241 conventional cytologies have been compared to monolayer cytologies. The sensitivity of monolayer cytology was significantly better as well as diagnostic accuracy. Nevertheless, the difference of sensitivity and accuracy between the two groups did not exceed 5 %. The benefit in terms of cost-efficacy of monolayer cytology probably remains to be improved. Nevertheless, monolayer cytology is particularly useful in case of hemorrhagic material or for immunostaining which is often remotely performed in endocrine tumours.*

## CONCLUSION

*The biopsy of pancreatic masses is useful, carrying an excellent positive predictive value close to 100 % and a low mean morbidity of 2 %. The major problem is the signification of negative predictive value. As a matter of fact, one out of 2 negative biopsies for suspect pathology is an adenocarcinoma and a second aspiration should be systematically performed in such case. Lastly, EUS-FNA is indispensable in the therapeutic management of pancreatic masses: in order to prevent the resection of a pseudo-tumoral mass or for palliative radiochemotherapy applied in high-grade malignant tumours.*