

Diagnostic précoce du cancer du pancréas. Mission impossible

M. JUNG

Innere Abteilung, St Hildegardis-Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus
der J. Gutenberg-Universität Mainz, Hildegardstr. 2, D-55131 Mainz (Germany)

Early diagnosis of pancreatic cancer. Impossible mission

Le cancer pancréatique est une des lésions tumorales les plus agressives du tractus gastro-intestinal. 90 % de ces tumeurs sont des adénocarcinomes canaux, principalement localisés dans la partie céphalique. L'incidence de cette tumeur est évaluée à 10/100 000 cas dans les pays occidentaux.

Selon la classification TNM, un cancer T1 est une lésion parenchymateuse de diamètre inférieur à 2 cm n'envahissant pas les structures voisines, duodénum et voies biliaires (Fig. 1).

Les premiers symptômes sont une perte de poids, des troubles abdominaux et un ictère obstructif indolore survenant lorsque la voie biliaire est concernée. La douleur postérieure exprime souvent l'envahissement tumoral du plexus splanchnique et est considérée comme un signe de stade tumoral avancé. Les cancers symptomatiques témoignent souvent d'une extension tumorale aux organes voisins et par conséquent correspondent à des stades T2 - T3 avec envahissement ganglionnaire lymphatique tandis que c'est par un coup de chance qu'une petite tumeur est détectée.

Les adénocarcinomes canaux expriment des antigènes tels que CEA et CA 19.9. En ce qui concerne les données des examens biologiques, Tsuchya *et al.* ont observé une élévation du CA 19.9 chez 77 % d'une série de 51 patients porteurs de petites tumeurs pancréatiques (Tableau I). Le dépistage du carcinome pancréatique par ultrasonographie abdominale et marqueurs sérologiques tumoraux a été évalué par Homma *et al.* Dans un groupe de 4 506 patients symptomatiques (douleurs abdominales, ictère), 85 patients présentaient un carcinome pancréatique et seulement 28 d'entre eux ont bénéficié d'une résection curative (Tableau II). En revanche, 73 patients porteurs de lésions tumorales

autres que pancréatiques ont été décelés au cours de cette investigation. Sur 10 162 sujets asymptomatiques, 4 carcinomes pancréatiques ont été découverts ainsi que 4 autres tumeurs. Un seul patient a pu être opéré pour cancer du pancréas.

TABLEAU I
PETITS CANCERS DU PANCRÉAS
Données des examens de laboratoire

CEA	22 %	n = 31
CA 19-9	77 %	n = 51
Amylase	37 %	n = 93
OGTT	61 %	n = 79

TABLEAU II
DÉPISTAGE DES CANCERS DU PANCRÉAS
Ultrason et/ou marqueurs tumoraux

	Sujets asymptomatiques n = 10 162	Sujets symptomatiques n = 4 506
Investigations ultérieures	793	1 584
Carcinome du pancréas	4	85
Résection curative	1	28
Diagnostic d'autres tumeurs non pancréatiques	4	73

Symptômes évocateurs : douleur abdominale, ictère.

Les mutations Ki-ras semblent être un marqueur moléculaire prometteur dans le diagnostic de carcinome du pancréas, puisque plus de 90 % des tumeurs pancréatiques démontrent des mutations du codon 12 d'oncogènes Ki-ras. Mais les mutations Ki-ras se rencontrent également dans l'hyperplasie mucineuse

Tirés à part : M. JUNG, Innere Abteilung, St Hildegardis-Krankenhaus, Akademisches Lehrkrankenhaus der J. Gutenberg-Universität Mainz, Hildegardstr. 2, D-55131 Mainz (Germany). Fax : 49.6131.147-770. Tél. : 49.61.31147427.

Mots-clés : cancer pancréatique, échoendoscopie, marqueurs tumoraux.

Key-words : pancreatic cancer, tumor markers, ultrasonography.

précancéreuse et dans tous les stades de tumeurs IPM (adénome, carcinome limite). Dès lors, la valeur des mutations Ki-ras en tant que standard du diagnostic correct de cancer du pancréas devient douteuse.

Actuellement, en l'absence quasi complète de symptômes évocateurs et de marqueurs tumoraux, le diagnostic précoce de cancer du pancréas se présente comme une mission impossible.

Les techniques d'imagerie diagnostique utilisées en cas de suspicion de cancer du pancréas comportent l'ultrasonographie abdominale, la CPRE, l'écho-endoscopie ainsi que le scanner hélicoïdal et la résonance magnétique. Aucune méthode d'imagerie ne détient la palme de la technique idéale. Toutefois, l'écho-endoscopie semble la technique la plus précise dans l'évaluation de l'extension tumorale y compris aux vaisseaux voisins, telle la veine porte, ce qui signifie l'inopérabilité du carcinome (Tableau III).

TABLEAU III
ÉCHOENDOSCOPIE ET STADIFICATION
TUMORALE PANCRÉATIQUE

	n	Précision (%)		
		Echo-endoscopie	Ultra-sonographie	Tomodensitométrie
Tumeurs	85	99	76	84
Infiltration des vaisseaux voisins	28	95	73	85

Diagnostic correct :
T-stade 93 %
N-stade 67 %

Les carcinomes papillaires et ampullaires ont un pronostic relativement meilleur. L'infiltration tumorale de la partie intrapapillaire de la voie biliaire détermine les symptômes précoces tels que l'ictère rétionnel indolore et conduit par conséquent à un diagnostic précoce. La CPRE avec duodénoscopie et biopsie constitue la méthode diagnostique de choix. Toutefois, les biopsies multiples donnent des résultats décevants et un aspect macroscopique tout à fait évocateur d'une lésion maligne contraste avec l'image histologique montrant un adénome bénin avec dysplasie. La sphinctérotomie endoscopique d'une tumeur papillaire polypoïde améliore la contribution de l'histologie après prélèvement de biopsies à la base de la tumeur sphinctérotomisée (Fig 2 a-b). L'ultrasonographie intracanalair (USIC) est une méthode de diagnostic séduisante qui utilise une minisonde trans-endoscopique de 20 Hz (Fig. 3). De petites formations intracanalaires peuvent être observées grâce à cet artifice diagnostique supplémentaire. Les sondes USIC donnent des informations supplémentaires au sujet des tumeurs intracanalaires pancréatiques et biliaires que l'écho-endoscopie conventionnelle seule ne peut fournir (Fig. 4 a-g).

Certains patients présentent des signes cliniques de pancréatite modérée associée à une légère sensibilité

abdominale et des voies pancréatiques dilatées à la CPRE et à l'ultrasonographie trans-abdominale. Des images typiques de formations tumorales nodulaires font défaut et aucune modification intracanalair localisée n'est observée. La pancréatoscopie peut contribuer à la détection au stade précoce de tumeurs mucino-productrices qui ont un excellent pronostic post chirurgical (Fig. 5 a-b).

Les tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses (TMPI) peuvent être diagnostiquées aisément par la présence de mucus au niveau de la papille. Mais dans la majorité des cas, les papilles principale et secondaire sont normales et la dilatation canalaire avec structure endoluminale conduit souvent au diagnostic erroné de pancréatite chronique. Dans une étude rétrospective de la Mayo Clinic, chez 15 patients porteurs de tumeurs TMPI, 9 furent faussement interprétées comme des pancréatites chroniques. La CPRE préopératoire montrait des anomalies dans 10 cas sur 15, mais un seul patient présentait le suintement classique de mucus au niveau de la papille (Tableau IV).

Cellier *et al.* ont établi que le diagnostic préopératoire précis de tumeur TMPI avait été correctement posé par tomodensitométrie et ultrasonographie trans-abdominale dans seulement 67 %/62 % des cas (Tableau V). Même le diagnostic de tumeur maligne invasive n'a pas dépassé 79 % après CPRE avec une sensibilité basse de 55 %. D'autre part, le taux de survie était significativement plus élevé dans le groupe des patients avec modifications dysplasiques par comparaison à ceux porteurs d'une tumeur invasive.

TABLEAU IV
TUMEURS MUCINEUSES PAPILLAIRES
INTRACANALAIRES (TMPI) DU PANCRÉAS
Données cliniques et radiologiques
Etude rétrospective de la Mayo Clinic 1983-1994 sur 15 patients

9/15	Diagnostic de pancréatite chronique avant celui de TMPI
14/15	Tomodensitométrie anormale (dilatation diffuse, etc.)
10/15	CPRE, anormale dans tous les cas 1 suintement mucineux 2 papilles saillantes 7 défauts de remplissage d'une dilatation canalaire

TABLEAU V
TUMEURS (TMPI) DU PANCRÉAS
Cancers invasifs
Mise en évidence préopératoire par tomodensitométrie (n = 25),
PRE (n = 29) et échoendoscopie (n = 21)

	Sensibilité	Spécificité	Précision globale
CT	69 %	83 %	76 %
PRE	55 %	90 %	79 %
Echoendoscopie	78 %	75 %	76 %

La pancréatoscopie avec biopsie est aisément réalisable chez les patients en cas de dilatation de la voie

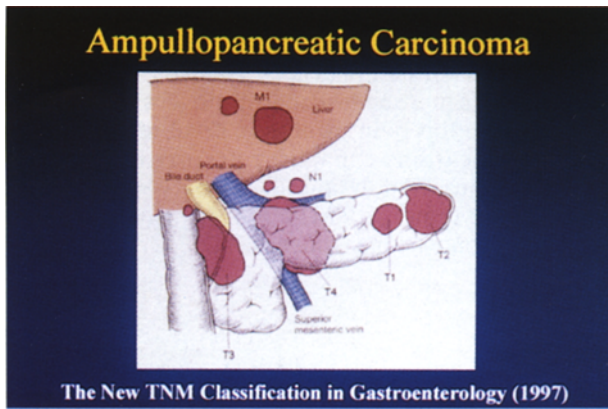


Figure 1
Carcinome ampullo-pancréatique
Nouvelle classification TNM - 1997.
Ampullopapillary carcinoma.
The new TNM classification - 1997.

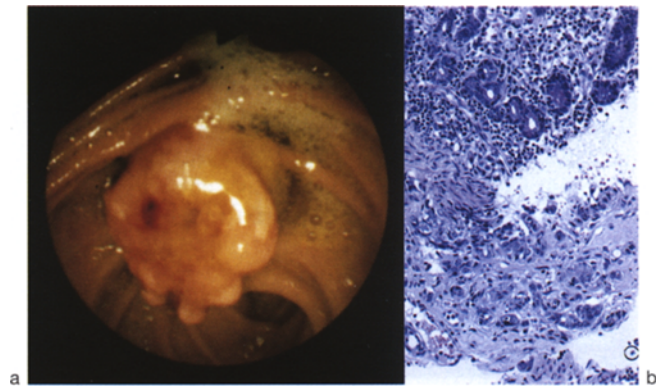


Figure 2
Tumeur papillaire polypoïde ex-ulcérée. Aspect macroscopique (2 a), démonstration histologique de la malignité après sphinctérotomie tumorale endoscopique (2 b). Notez la présence des cellules tumorales à la base de la tumeur (remerciements au D^r G. Hermann, PD, ...).
Polypoid-exulcerated papillary tumor. Macroscopic appearance (2 a), histological proof of malignancy following endoscopic tumor sphincterotomy (2 b). Note that tumor cells were found at the base of the tumor lesion (courtesy PD D^r G. Hermann, Senckenbergisches Institut für Pathologie, Universitätsklinik Frankfurt am Main, Germany).



Figure 3
Minisonde ultrasonique intracanalair pour exploration des voies biliaires et pancréatiques, 20 Hz.
Intraductal ultrasound mini-probe for bile duct and pancreatic duct, 20 Hz.

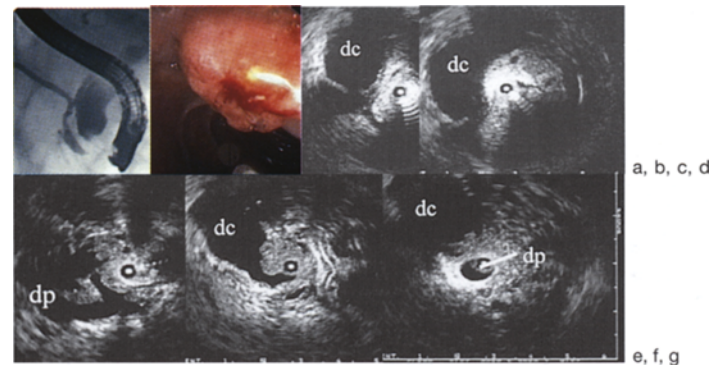


Figure 4
Diagnostic endoscopique chez un patient en ictère obstructif. La CPRE montre une dilatation des voies biliaires avec un petit rétrécissement protubérant de la partie distale (4 a). Aspect endoscopique de l'orifice papillaire remanié (4 b). Mise en évidence par échoendoscopie conventionnelle de la dilatation du canal pancréatique. Endosonographie endocanalair montrant une formation hyperpolypoïde rétrécissant la partie distale (4 e-g). Histologie : hyperplasie polypoïde lors de biopsies répétées.
Remerciements au D^r ...
Endoscopic diagnosis in a patient with obstructive jaundice. ERCP showed dilated biliary duct with a small protuberant narrowing in the distal part (4 a). Endoscopic appearance of the altered papillary orifice (4 b). Conventional endosonography demonstrating the dilated pancreatic duct (4 c, 4 d). Intraductal ultrasound showing a polypoid lesion narrowing the distal part (4 e-g). Histology : polypoid hyperplasia by repeated biopsies. Courtesy of Dr. H. Seifert, Med. Klinik II, Gastroenterologie, Universitätsklinik Frankfurt am Main, Germany for Fig. 3 + 4.

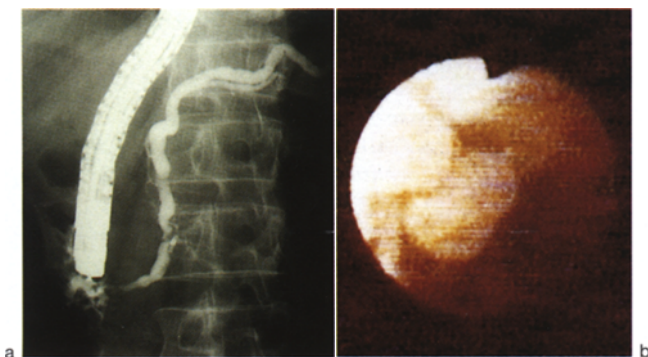


Figure 5
CPRE chez une patiente présentant une pancréatite modérée. Petit rétrécissement de 3 mm du canal pancréatique prépapillaire avec dilatation suprasténotique (5 a). Image pancréatoscopique d'une petite tumeur polypoïde (TMPI) responsable de la pancréatite (5 b).
ERP in a female patient with moderate pancreatitis. 3 mm small filling defect in the prepapillary pancreatic duct with prestenotic dilatation (5 a). Pancreatoscopic picture of a small polypoid IPM tumor as the cause of pancreatitis (5 b).

pancréatique et de lésions intraluminales de petite taille localisées dans la portion céphalo-pancréatique. Le mini-endoscope permet le diagnostic le plus précis avec un taux négligeable de complication. Toutes les études disponibles concernant la pancréatoscopie montrent un taux élevé de diagnostic de tumeurs TMPI souvent à un stade non invasif chez les patients présentant une dilatation pancréatique canalaire et des structures endoluminales d'origine indéterminée.

La détection précoce des petites tumeurs pancréatiques demeure jusqu'à présent un problème non résolu en raison de l'absence de cancer T1 symptomatique et de marqueur diagnostique des petits carcinomes. Toutefois pour un certain nombre de patients avec modifications canalaire un programme diagnostique plus étendu conduit à une détection plus précoce des tumeurs TMPI non invasives avec un excellent pronostic post chirurgical.

RÉFÉRENCES

1. CALDAS C., HAHN St. A., HRUBAN R.H. *et al.* — Detection of K-ras mutations in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and pancreatic ductal hyperplasia. *Cancer Research*, 1994, 54, 3568-3573.
2. FURUKAWA T., TSUKAMOTO Y., NAITOH Y. *et al.* — Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 2038-2041.
3. JUNG M., ZIPF A., SCHOONBROODT D. *et al.* — Is pancreatoscopy of any benefit in clarifying the diagnosis of pancreatic duct lesions? *Endoscopy*, 1998, 30, 273-280.
4. LOFTUS E.V. Jr., OLIVARES-PAKZAD B.A., BATTS K.P. *et al.* — Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: clinicopathologic features, outcome, and nomenclature. *Gastroenterology*, 1996, 110, 1909-1918.
5. RIEMANN J.F., KOHLER B. — Endoscopy of the pancreatic duct: value of different endoscope types. *Gastrointest. Endosc.*, 1993, 39, 367-370.
6. ROSEWICZ St., WIEDENMANN B. — Pancreatic carcinoma. *Lancet*, 1997, 349, 485-489.
7. TADA M., OHASHI M., SHIRATORI Y. *et al.* — Analysis of K-ras gene mutation in hyperplastic duct cells of the pancreas without pancreatic disease. *Gastroenterology*, 1996, 110, 227-231.

Pancreatic cancer is one of the most aggressive tumors in the gastrointestinal tract. 90 % of all cancers are ductal adenocarcinomas, mainly located in the pancreatic head. The incidence of this tumor is estimated at 10/100 000 cases in the Western world.

Following the new TNM classification, a T1 cancer is limited to 2 cm in parenchymatous organ without extension to the surrounding duodenum and bile duct (Fig. 1).

Early symptoms of cancer are weight loss, abdominal discomfort, and painless obstructive jaundice, when the distal bile duct is involved. Back pain is often due to tumor involvement of the splanchnic plexus, and is regarded as a sign of advanced disease. Symptomatic carcinoma usually indicates tumor extension to the neighbouring organs and hence corresponds to the T2 - T3 stage with lymph node involvements, whereas small pancreatic cancers are detected by sheer chance.

*Ductal adenocarcinomas express antigens like CEA and CA 19-9. Concerning pathological laboratory data, Tsuchya *et al.* found elevated CA 19-9 in 77 % of 51 patients with small pancreatic cancers (Table I). Screening for pancreatic carcinoma by means of abdominal ultrasound and serological tumor markers was investigated by Homma *et al.* In a group of 4 506 symptomatic persons (abdominal pain, jaundice) 85 patients were found to have pancreatic carcinoma, and in only 28 curative resection was performed (Table II). Controversely, 73 patients with tumors of another origin than pancreas were detected in this trial. Among 10 162 asymptomatic persons 4 pancreatic carcinomas were found as well as 4 further tumors. Only 1 patient was operated for pancreatic cancer.*

TABLE I
SMALL PANCREATIC CANCERS
Pathological laboratory data

CEA	22 %	n = 31
CA 19-9	77 %	n = 51
Amylase	37 %	n = 93
OGTT	61 %	n = 79

TABLE II
SCREENING OF PANCREATIC CARCINOMA
Ultrasound and/or tumor markers

	Asymptomatic persons n = 10 162	Symptomatic persons n = 4 506
Further examinations	793	1 584
Pancreatic carcinoma	4	85
Curative resection	1	28
Diagnostic of other tumors than pancreatic	4	73

Leading symptoms : abdominal pain, jaundice.

Ki-ras mutations seemed to be a promising molecular marker for carcinoma of the pancreas, as more than 90 % of pancreatic tumors have mutations on codon 12 of the Ki-ras oncogenes. But Ki-ras mutations were also found in precancerous mucinous hyperplasia and in all stages of IPM tumors (adenoma, borderline carcinoma). So it became questionable if Ki-ras mutations represent a good standard for a correct diagnosis of pancreatic carcinoma.

Actually, as clear symptoms and tumor markers are completely lacking, early diagnosis of pancreatic carcinoma seems to be an impossible mission.

Diagnostic imaging procedures in suspicion of pancreatic cancer include abdominal ultrasound, ERCP, Endosonography as well as spiral CT-scan and MRCP. No single ideal diagnostic imaging exists. But endosonography seems to give the most accurate diagnosis for local tumor extension even in blood vessels, such as the portal vein demonstrating inoperable carcinoma (Table III).

TABLE III
ENDOSONOGRAPHY IN TUMOR STAGING OF THE PANCREAS

	n	Accuracy (%)		
		EUS	US	CT
Tumor	85	99	76	84
Infiltration of surrounding vessels	28	95	73	85

Correct diagnosis:
T-stage 93 %
N-stage 67 %

Papillary and ampullary carcinoma have a slightly better prognosis. Tumor infiltration of the distal bile duct leads to early symptoms like painless jaundice and consequently to an early diagnostic procedure. ERCP with duodenoscopy and biopsy is the diagnostic method of choice. However, multiple biopsies often have disappointing results, when the macroscopic appearance of the tumor is suspicious to be malignant, and histological specimen show benign adenoma with dysplasia. Endoscopic tumor sphincterotomy of a polypoid papillary lesion helps to ameliorate the histological results by taking biopsies from the sphincteromized tumor base (Fig. 2 a-b). Intraductal ultrasound (IDUS) is a fascinating diagnostic procedure using a small through-the-scope mini-probe of 20 Hz (Fig. 3). Small intraductal processes can be described by this additional diagnostic procedure. IDUS mini-probes provide more detailed information about focal ampullary and intraluminal pancreatic and biliary tumors than conventional endosonography alone (Fig. 4 a-g).

Some patients have clinical signs of moderate pancreatitis with slight abdominal tenderness and dilated pancreatic duct in ERCP and ultrasound. Typical features of nodular tumor growth are lacking, but localized intraductal changes can be found. Pancreatotomy can help to detect mucin producing tumors at an earlier stage with excellent prognosis following surgery (Fig. 5 a-b).

IPMT (intraductal papillary mucinous tumors) can be diagnosed easily by the mucous producing papilla. But in most cases the main and second papilla are normal, and ductular dilatation with intraluminal structures is often misdiagnosed as chronic pancreatitis. In

a retrospective study of the Mayo Clinic 9 of 15 patients with IPM tumors were falsely believed to have chronic pancreatitis. Preoperative ERCP was abnormal in 10/15, but only 1 patient had the classic mucin oozing papilla (Tab. IV).

TABLE IV
INTRADUCTAL PAPANARY MUCINOUS TUMORS (IPMT) OF THE PANCREAS
Clinical and radiographic features

Retrospective study of the Mayo Clinic 1983-1994 in 15 patients

9/15	Chronic pancreatitis before the diagnosis of IPMT
14/15	Abnormal CT-scan (diffuse dilatation, etc.)
10/15	ERCP, abnormal in all 1 mucin oozing papilla 2 prominent papilla 7 filling defects in the dilated duct

Cellier et al. demonstrate the problem of preoperative accuracy of IPM tumors with a correctly estimated diagnosis by CT-scan and EUS in only 67 %/62 % (Table V). Even the preoperative diagnostic accuracy of invasive malignancy was not more than 79 % by means of ERCP with a low sensitivity of 55 %. On the other hand the recurrence free survival was significantly higher in the group of patients with dysplastic changes compared to those with invasive tumor.

TABLE V
IPM TUMORS OF THE PANCREAS
Invasive malignancy
Preoperative assessment by CT (n = 25),
ERP (n = 29) and EUS (n = 21)

	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy
CT	69 %	83 %	76 %
ERP	55 %	90 %	79 %
EUS	78 %	75 %	76 %

Pancreatotomy with biopsy is easy to perform in patients with dilatation of the pancreatic duct and small intraluminal lesions in the pancreatic head. Mini-endoscopy allows the most accurate diagnosis with a negligible complication rate. All available studies concerning pancreatoscopy show a high rate of diagnosed IPM tumors often in a non-invasive stage in patients with pancreatic duct dilatation and intraluminal structures of unclear origin.

Early detection of small pancreatic cancer still remains an unsolved problem as the symptomatic T1 cancers do not exist and no diagnostic marker for small carcinoma is available. But for a certain number of patients with ductal changes a more extensive diagnostic programme can lead to earlier detection of a non-invasive IPM tumor with an excellent prognosis following resective surgery.