

Tumeurs kystiques du pancréas (TIPMP exclues)

Centre de référence pour les maladies rares du pancréas
CRM R PaRaDis, Pancreatic Rare Diseases

Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques - FIMATHO



PaRaDis
Pancreatic Rare Diseases
Centre de référence des maladies rares



FIMATHO
Filière des maladies rares abdomino-thoraciques



Table des matières

1	LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
2	SYNTHESE DESTINEE AU MEDECIN TRAITANT	4
3	INTRODUCTION	6
4	OBJECTIF DU PNDS	7
5	METHODE D'ELABORATION	7
6	LES DIFFERENTES TUMEURS KYSTIQUES DU PANCREAS (TKP).....	8
6.1	LES LESIONS KYSTIQUES PANCREATIQUES (LKP) EXCLUES DE CE PNDS	8
6.2	CYSTADENOME SEREUX (CS)	8
6.2.1	<i>Histoire naturelle.....</i>	8
6.2.2	<i>Description macro et microscopique</i>	9
6.2.3	<i>Prise en charge</i>	9
6.2.4	<i>Suivi</i>	9
6.3	TUMEUR MUCINEUSE KYSTIQUE (ANCIENNE NOMENCLATURE CYSTADENOME MUCINEUX) DU PANCREAS.....	9
6.3.1	<i>Cas particulier de la femme enceinte</i>	10
6.3.2	<i>Prise en charge</i>	10
6.3.3	<i>Surveillance</i>	10
6.4	TUMEUR SOLIDE ET PSEUDO-PAPILLAIRE DU PANCREAS (TSPP)	10
6.4.1	<i>Histoire Naturelle</i>	10
6.4.2	<i>Prise en charge</i>	11
6.4.3	<i>Surveillance</i>	11
6.5	TRANSFORMATION KYSTIQUE DES ACINI (TKA)	11
6.5.1	<i>Histoire Naturelle</i>	11
6.5.2	<i>Prise en charge</i>	12
6.5.3	<i>Surveillance</i>	12
6.6	TUMEURS KYSTIQUES TRES RARES	12
6.6.1	<i>Lésions kystiques épithéliales</i>	12
6.6.2	<i>Les lésions kystiques non-épithéliales</i>	12
6.6.3	<i>Cas particulier de la maladie de VHL.....</i>	12
7	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	13
7.1	OBJECTIFS PRINCIPAUX	13
7.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	13
7.3	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE EN CAS DE LKP	13
	ANNEXE 1 - LISTE DES PARTICIPANTS	16
8	REFERENCES	19

1 Liste des Abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
ADN	Acide désoxyriboNucléique
CA19-9	Antigène carbohydrate 19-9
CPP	Canal pancréatique principal
CRM	Centre de référence maladies rares
CS	Cystadénome séreux
DKPA	Dystrophie kystique sur pancréas aberrant
EE	Echoendoscopie
FIMATHO	Filière nationale des maladies rares abdomino-thoraciques
HAS	Haute autorité de santé
IPE	Insuffisance pancréatique exocrine
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LKP	Lésion kystique pancréatique
NGS	Next generation sequencing
PanIN	Pancreatic Intraepithelial Neoplasia
PaRaDis	Pancreatic Rare Diseases
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
TDM pancréatique	Tomodensitométrie pancréatique
TIPMP	Tumeur intracanaulaire papillaire mucineuse du pancréas
TKA	Transformation kystique des acini
TKP	Tumeur kystique pancréatique
TMK	Tumeur mucineuse kystique
TNE	Tumeur neuroendocrine
TSPP	Tumeur solide et pseudopapillaire du pancréas
VHL	Von Hippel Lindau

2 Synthèse destinée au médecin traitant

Cette synthèse a été élaborée à partir du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) disponible sur le site www.has-sante.fr

Les lésions kystiques pancréatiques (LKP) sont de diverse nature. Certaines sont bénignes et ne dégénèrent jamais, ne justifiant donc ni chirurgie ni surveillance, d'autres nécessiteront une chirurgie d'emblée ou un suivi plus ou moins rapproché en fonction de critères précis.

Les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont très fréquentes en population générale et représentent la plus grande partie de ces lésions. Elles sont précancéreuses et donc à potentiel de dégénérescence. Leur fréquence les exclut de ce PNDS.

Les autres LKP sont beaucoup plus rares, chacune ayant des caractéristiques particulières et une prise en charge adaptée. Elles peuvent être tumorales (TKP), sujet de ce PNDS, (par ordre de fréquence : cystadénome séreux (CS), tumeur mucineuse kystique (TMK), puis plus rarement tumeur solide et pseudo-papillaire pancréatique (TSPP), transformation kystique des acini (TKA), kystes lympho-épithéliaux...), ou être non tumorales (pseudokystes) ou extrapancréatiques (lymphangiomes kystiques...) simplement évoquées dans ce PNDS.

Parmi les TKP rares, certaines sont

- bénignes : CS, kystes lympho-épithéliaux. Elles ne dégénèrent jamais. Aucun suivi n'est nécessaire si le diagnostic est certain
- « à priori bénignes », de description très récente et dont l'histoire naturelle n'est pas connue. Cela nous incite à proposer une surveillance dans l'attente de meilleures connaissances. L'exemple typique est la TKA.
- à potentiel malin avec risque de métastases en cas de rupture capsulaire de la lésion. Exemple : la TSPP
- à potentiel malin pour les lésions de grande taille. Exemple : TMK (ancienne nomenclature : cystadénome mucineux)

La complexité de la prise en charge rend nécessaire un avis spécialisé par un gastroentérologue. Néanmoins quand la découverte a été fortuite sur une échographie ou un scanner, une IRM complémentaire peut être d'emblée programmée et effectuée avant l'avis spécialisé.

La TDM et l'IRM sont les examens de première intention. Ces deux examens sont complémentaires. La TDM permet de visualiser une éventuelle portion tissulaire infracentimétrique, appendue au kyste, la présence de calcifications, etc. L'IRM est un excellent examen pour confirmer la nature liquidienne de la lésion et son caractère dépendant ou non du réseau canalaire pancréatique.

En cas de doute diagnostique persistant ou en cas de signes inquiétants quant à une transformation cancéreuse une échoendoscopie (EE) doit être réalisée associée, si nécessaire, à une ponction avec analyse du liquide intrakystique (cytologie, ACE, glucose, amylase). Les indications de ponction sont limitées et concernent des lésions d'au moins 1,5 cm dont l'aspect est aspécifique. La ponction peut se compliquer dans 1 à 2% de pancréatite aiguë et beaucoup plus rarement de saignement ou d'infection. En cas de doute persistant entre deux lésions de prise en charge différente (CS et TMK par exemple) des examens de troisième intention peuvent se discuter dans des centres spécialisés (analyse de l'ADN intra kystique, endo-microscopie confocale et/ou micro-biopsie à travers l'aiguille à ponction).

Si l'ensemble du bilan réalisé ne permet pas d'affirmer la nature de la LKP, la conduite à tenir pourra être discutée en RCP et un choix sera à faire entre une surveillance régulière ou une chirurgie de principe (la prise en charge de chaque lésion kystique, ainsi que le suivi ultérieur sont décrits ci-dessous).

Contacts et liens utiles

Ce PNDS est disponible sur le site Internet de la HAS : <http://www.has-sante.fr>

- Centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis-Pancreatic Rare Diseases)
Coordination : Hôpital BEAUJON, APHP, Clichy.
(Composition du centre PaRaDis, voir Annexe 3)
Site internet : <https://www.maladie-pancreas.fr/>

- Filière des maladies rares abdomino-thoraciques FIMATHO
Site internet : <http://www.fimatho.fr>
- ORPHANET- Maladies rares et des médicaments orphelins
Site internet : <https://www.orpha.net>

3 Introduction

Depuis le début des années 2000, l'activité quotidienne des gastro-entérologues est rythmée par la prise en charge de patients qui consultent, souvent effrayés, pour une ou plusieurs lésions kystiques pancréatiques (LKP) le plus souvent de petite taille. Cette découverte est généralement fortuite sur des examens d'imagerie (échographie, scanner, IRM) prescrits pour des symptômes digestifs liés à d'autre origine. Dans une étude de cohorte d'origine allemande, regroupant plus de 1600 patients suivis pendant plus de cinq ans, la prévalence des LKP en population générale (adulte) était extrêmement élevée, estimée à 46% (pour des lésions > 2 mm de grand axe). Dans 93% des cas, ces lésions étaient infracentimétriques. Le seul facteur de risque de lésion kystique mis en évidence était un indice de masse corporelle élevé. (1) La prévalence des LKP semble donc très élevée mais se pose la question de la pertinence des anomalies trouvées, notamment le seuil de la taille à partir duquel on peut considérer la LKP comme une entité non physiologique, c'est à dire avec des caractéristiques histologiques différentes du tissu pancréatique normal.

Les LKP regroupent de nombreuses entités qui sont différentes du cancer pancréatique habituel et de ses précurseurs non kystiques que sont les PanIN. L'immense majorité de LKP sont des TIPMP (tumeurs intracanales papillaires et mucineuses pancréatiques) qui posent un problème de santé publique vu le nombre de patients concernés et le risque néoplasique, faible mais présent, qui peut survenir au cours de l'évolution de la maladie. Les TIPMP vont justifier d'une surveillance à adapter à chaque cas ou beaucoup plus rarement d'une chirurgie. Elles ne seront pas traitées dans ce PNDS.

Une minorité de tumeurs kystiques sont d'autre nature, incluant des lésions rares sans aucun potentiel néoplasique comme les cystadénomes séreux (CS), des tumeurs à potentiel de malignité au cours de leur évolution comme les tumeurs mucineuses kystiques (TMK), et des tumeurs où la chirurgie va se discuter d'emblée comme les tumeurs solides et pseudopapillaires (TSPP). Ce sont ces lésions rares qui vont être détaillées dans ce PNDS en insistant sur l'histoire naturelle de chacune et sur le traitement ou le suivi conseillé. Un chapitre sera également consacré à la démarche diagnostique permettant de caractériser une tumeur kystique pancréatique car les examens disponibles sont nombreux, plus ou moins utiles et plus ou moins invasifs.

4 Objectif du PNDS

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est dédié aux professionnels de santé afin d'explicitier la prise en charge et le parcours de soins d'un patient porteur d'une tumeur kystique rare du pancréas (TKP) quelle que soit sa sévérité. Les Tumeurs Intra-Papillaires et Mucineuses du Pancréas (TIPMP) sont très fréquentes et exclues de ce PNDS.

Ce PNDS a pour objectif d'homogénéiser la prise en charge initiale diagnostique et thérapeutique, et le suivi, afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le(s) médecin(s) spécialiste(s), notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce protocole reflète la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'une tumeur kystique rare du pancréas. Cependant, ce PNDS ne peut pas envisager tous les cas spécifiques, ni toutes les comorbidités ou particularités thérapeutiques. Il ne peut non plus revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du (des) médecin(s) vis-à-vis de son patient.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (guide méthodologique (HAS) disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

5 Méthode d'élaboration

Ce PNDS a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la « méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins par le centre de référence d'une maladie rare » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Le contenu du PNDS a été discuté et validé par un groupe de travail multidisciplinaire (Annexe 1) coordonné par la filière de santé maladie rare FIMATHO (Filière des Maladies Rares Abdomino-Thoraciques), en lien avec le centre de référence des maladies rares du pancréas (PaRaDis – Pancreatic Rare Diseases), prenant ainsi en compte les spécificités de l'organisation du parcours de soins en France.

Le coordonnateur du PNDS a fixé les objectifs et élaboré un calendrier de rédaction (Annexe 2). Deux groupes de travail indépendants ont été définis : un groupe de rédacteurs et un groupe de relecteurs multidisciplinaire (Annexe 1). Le PNDS a été élaboré en 2 temps : un travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué de rédacteurs selon le domaine d'expertise de chacun, puis un travail de validation par un groupe d'experts relecteurs.

6 Les différentes tumeurs kystiques du pancréas (TKP)

6.1 Les lésions kystiques pancréatiques (LKP) exclues de ce PNDS

Ce PNDS est exclusivement destiné à la prise en charge des lésions kystiques rares.

Certaines LKP ne seront donc pas abordées car :

- Ne sont pas rares mais au contraire très fréquentes : les TIPMP
- Ne sont pas des tumeurs kystiques « vraies » : les dystrophies kystiques sur pancréas aberrant (DKPA), les pseudokystes
- Ne sont pas intrapancréatiques mais accolées au pancréas : lymphangiome kystique
- Sont des tumeurs cancéreuses ne rentrant pas dans le spectre du Centre de référence maladies rares (CRMR) : tumeur neuroendocrine (TNE)

Pour détailler :

- Les TIPMPs correspondent à une dilatation kystique des canaux pancréatiques secondaires ou plus rarement du canal principal, conséquence d'une prolifération de l'épithélium canalaire à l'origine d'une sécrétion de liquide mucineux. Ce sont des lésions précancéreuses dont la prévalence en population générale est élevée, entre 2,4 % et 6,6% (2 et 3).

- La pancréatite para-duodénale (anciennement DKPA) est une forme focale de pancréatite chronique se développant au niveau du sillon duodéno pancréatique et se traduisant par un épaississement de la paroi du deuxième duodénum, au sein de laquelle se situent un ou plusieurs kystes. Ces kystes correspondent à des pseudo kystes (sans réelle paroi), conséquence d'une accumulation de liquide pancréatique sécrété par du pancréas exocrine ectopique dans la paroi duodénale (4).

- Les pseudokystes sont des lésions kystiques sans réelle paroi mais entourées par une coque fibreuse, ils résultent de la rupture de canaux pancréatiques et de la fuite de liquide pancréatique suite à une pancréatite le plus souvent. Ils apparaissent dans les 4 à 6 semaines après une pancréatite aiguë. La paroi n'est pas faite d'un épithélium à proprement parler. Les pseudokystes ne sont pas, par définition, des tumeurs kystiques.

- Le lymphangiome kystique est une lésion bénigne qui résulte d'une séquestration de tissu lymphatique secondaire à une anomalie de développement embryologique du système lymphatique. Il se présente sous forme d'une masse kystique bien limitée, uni ou multiloculaire, encapsulée, à parois fines, molle, non compressive, se moulant au pancréas dans l'espace anatomique dans lequel elle se développe.

- Les TNE kystiques sont des formes rares de TNE, souvent de découverte fortuite. Elles sont dans la majorité des cas de grade I-II et non fonctionnelles. En imagerie, il s'agit d'une lésion unique, uniloculaire avec épaississement de la paroi ou présence d'un nodule tissulaire hyperdense au temps artériel, en tomодensitométrie (TDM). La prise en charge de ces TNE rejoint celle des TNE classiques avec une indication chirurgicale associée à un curage ganglionnaire si la taille de la tumeur est supérieure ou égale à 2 cm.

6.2 Cystadénome Séreux (CS)

6.2.1 Histoire naturelle

Les CS représentent environ 10 à 16% des lésions kystiques pancréatiques (5). Cette lésion affecte principalement les femmes (75% des cas). L'âge médian au diagnostic se situe autour de la sixième décennie. Les CS sont généralement asymptomatiques (60% des cas) et découverts fortuitement lors de la réalisation d'un examen d'imagerie. Les symptômes, s'ils sont présents, sont le plus souvent aspécifiques (30%) : douleurs abdominales, nausée, masse abdominale palpable, asthénie. Les symptômes spécifiques bilio-pancréatiques sont plus rares (7%) : pancréatite aiguë, ictère, angiocholite, cholestase biologique. Le CS est considéré comme une lésion

tumorale bénigne, indolente, à croissance lente, rarement symptomatique. Sa mortalité spécifique est quasiment nulle. La taille du CS reste stable dans 60% des cas. Quand elle augmente, sa croissance est lente et l'apparition de symptômes est rare. (5)

6.2.2 Description macro et microscopique

Le diagnostic de CS est facilement évoqué lorsque celui-ci se présente sous sa forme typique : lésion kystique non communicante avec le canal de Wirsung, arrondie, polycyclique avec une paroi fine ne prenant pas le contraste et formée d'un agglomérat de petits kystes pouvant donner un aspect en « rayons de miel ».

Cependant, cette forme microkystique n'est présente que dans 45% des cas. La confirmation diagnostique reste donc difficile. Vingt pour cent des patients ont une présentation en « nid d'abeille » faite d'innombrables kystes infra-centimétriques, séparés par de fines septas difficilement individualisables sans l'aide de l'échoendoscopie (EE). La forme macrokystique (32%) est une lésion bien circonscrite composée d'un ou plusieurs kystes mesurant plus de 2 cm. Un CS macrokystique uniloculaire est souvent confondu avec une TMK. Des contours lobulés, une localisation céphalique, une paroi fine sont des critères en faveur du CS. Des études en double aveugle ont montré une précision diagnostique pour les CS par TDM et IRM variant entre 27% et 91%. Quand l'imagerie en coupe ne permet pas d'obtenir un diagnostic définitif, l'EE peut apporter des informations supplémentaires. Elle précise la taille, le nombre et l'homogénéité des cavités kystiques, et peut identifier des calcifications. La mise en évidence d'innombrables microkystes (< 2mm) donnant un aspect feuilleté est typique. L'EE cherche une communication entre la lésion kystique et les canaux pancréatiques permettant le diagnostic différentiel avec une TIPMP développée aux dépens des canaux secondaires. Quand le diagnostic reste douteux, une ponction sous EE peut permettre d'affirmer ou d'apporter des arguments en faveur du diagnostic (cf. infra).

6.2.3 Prise en charge

Les CS asymptomatiques dont le diagnostic est certain ne nécessitent aucune prise en charge thérapeutique. Une chirurgie pancréatique d'exérèse est indiquée **uniquement** pour un CS responsable de symptômes en lien avec une compression d'organes adjacents (cholédoque, estomac, duodénum, veine porte) ou de pancréatites à répétition.

6.2.4 Suivi

Quand le diagnostic de CS est certain, il n'y a pas de suivi à réaliser au long cours étant donné la bénignité de la lésion.

6.3 Tumeur mucineuse kystique (ancienne nomenclature cystadénome mucineux) du pancréas

Histoire naturelle

Les tumeurs mucineuses kystiques (TMK), (anciennement cystadénomes mucineux), sont des lésions kystiques tumorales pancréatiques précancéreuses, ayant un revêtement épithélial sécrétant de la mucine et reposant sur un stroma de type ovarien. Les TMK se présentent pratiquement exclusivement chez la femme (sexe ratio : 20/1) et l'âge médian au diagnostic est de 40 - 60 ans (6). Selon les différentes séries, leur découverte est liée à des symptômes dans 50-80% des cas avec souvent 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 la lésion kystique (7). Une pancréatite aiguë inaugurale peut être aussi le mode de découverte dans moins de 10% des cas. Les lésions sont uniques, macrokystiques à paroi épaisse (>2 mm) et parfois cloisonnées. Les TMK siègent dans le corps et la queue du pancréas dans plus de 90% des cas, et mesurent de 10 à 30 mm en moyenne (6). Elles ne communiquent pas avec les canaux pancréatiques.

La cellule d'origine des TMK n'a pas été clairement élucidée mais des études suggèrent, devant les similitudes moléculaires et histologiques entre les TMK et les tumeurs mucineuses ovariennes, que les TMK résultent d'un défaut de migration - au niveau du pancréas dorsal - des cellules germinales primaires vers l'ébauche gonadique, lors de l'embryogénèse (8). Les altérations génétiques des TMK semblent être similaires à celles des TIPMP (*KRAS*, *CDKN2A*, *RNF43*) à l'exception des mutations de *GNAS* (9).

Les TMK sont une entité relativement rare mais constituent néanmoins environ ¼ des résections pancréatiques pour kyste pancréatique (10). Elles sont d'intérêt particulier car elles sont des lésions précancéreuses. Or, leur histoire naturelle est mal connue, car historiquement leur prise en charge est pratiquement exclusivement chirurgicale - devant un taux de dégénérescence estimé élevé - avec peu de travaux proposant un suivi au long

cours sans résection. Depuis, plusieurs études et métaanalyses se sont intéressées au taux réel de dégénérescence de ces lésions avec une définition histologique stricte (sans biais de classification avec d'autres lésions précancéreuses comme la TIPMP). Ainsi, ce taux a été estimé à environ 16% des TMK, montrant que la plupart des TMK ne portent que de la dysplasie de bas grade (11). Plusieurs études ont eu pour but d'identifier des facteurs prédictifs de dégénérescence en préopératoire afin de pouvoir mieux sélectionner les patients bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale. Parmi ces facteurs, la présence des nodules muraux, la taille du kyste (> 4 – 6 cm) et l'élévation du CA19-9 sérique ont été identifiés sur plusieurs études comme indépendamment prédictifs de la dysplasie de haut grade voire du cancer [11]. De la même façon, des caractéristiques radiologiques prédictives ont été mises en évidence. Dans une autre étude récente, ces critères prédictifs en IRM étaient : la grande taille du kyste (86 mm [25–103] vs. 45 mm [17–130]), un signal en séquence T2 hétérogène, une épaisseur de paroi de ≥ 5 mm, la présence de nodule mural ≥ 9 mm et la présence de septa prenant le contraste (12).

6.3.1 Cas particulier de la femme enceinte

Plusieurs cas rapportés suggèrent que les TMK pourraient avoir des caractéristiques évolutives particulières chez la femme enceinte. Ceci peut être expliqué par la présence de récepteurs à la progestérone et aux estrogènes au niveau du stroma de type ovarien des TMK. Une augmentation de taille des TMK peut être observée chez ces patientes (13).

6.3.2 Prise en charge

En cas de forte suspicion d'une TMK après un bilan diagnostique préopératoire complet, la décision de prise en charge est établie selon les recommandations Européennes et Internationales (14,15). Ainsi, les TMK de ≥ 40 mm ont une indication formelle de résection chirurgicale ainsi que les TMK à l'origine de symptômes (i.e. douleurs abdominales, pancréatite aiguë) ou avec un nodule ou composante solide intra-kystique, indépendamment de leur taille (15). Une prise en charge non chirurgicale par surveillance peut être considérée pour les TMK asymptomatiques de < 40 mm, sans nodule prenant le contraste.

6.3.3 Surveillance

En cas de chirurgie, le diagnostic définitif de TMK est porté lors de l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire, confirmant la présence d'un stroma de type ovarien sous l'épithélium kystique mucineux. La présence de dysplasie de haut grade et, *a fortiori* de cancer invasif, doit être recueillie dans le compte rendu d'anatomo-pathologie afin d'adapter la suite de la prise en charge. En effet, les TMK non invasives (dysplasie bas grade ou haut grade sans carcinome invasif) ne nécessitent pas de surveillance après résection complète. Au contraire, en cas de TMK associée à du carcinome invasif, un traitement adjuvant est discuté actuellement, même si le niveau de preuve est faible, avec les mêmes protocoles de chimiothérapie que pour l'adénocarcinome pancréatique sporadique.

En l'absence de chirurgie la surveillance peut être assurée par IRM, écho-endoscopie ou une combinaison des deux. La surveillance est recommandée tous les 6 mois la première année puis annuellement si aucun changement n'est observé. La surveillance doit être à vie tant que les patients restent opérables.

6.4 Tumeur Solide et Pseudo-Papillaire du Pancréas (TSPP)

6.4.1 Histoire Naturelle

La TSPP (aussi appelée Tumeur de Frantz) est une tumeur rare du pancréas décrite pour la première fois en 1959. Elle est considérée comme une lésion kystique pancréatique, même si sa présentation morphologique est très variable. La prévalence de la TSPP est en augmentation, en rapport avec l'amélioration des techniques d'imagerie. Elle représente 1 à 3% de toutes les tumeurs pancréatiques (16).

La TSPP survient dans plus de 80% des cas chez la femme jeune, entre 20 et 30 ans. La découverte peut être fortuite lors d'un examen de routine, ou secondaire à des symptômes, notamment en cas de lésion de grande taille (douleur, pesanteur abdominale). Dans une grande série asiatique publiée récemment, la taille moyenne au diagnostic est de 5 cm, et seulement 3% des patients ont une maladie métastatique au diagnostic.

La localisation de la TSPP est dans deux tiers des cas dans le corps et la queue du pancréas, mais elle peut également être de localisation céphalique. Le diagnostic de certitude est parfois difficile à obtenir. Dans une

étude rétrospective chirurgicale, seulement 46% des patients avec une TSPP avaient été correctement diagnostiqués en pré-opératoire sur les arguments cliniques et morphologiques (17).

La caractéristique histologique de cette lésion est une architecture pseudo papillaire. Des remaniements hémorragiques sont possibles.

En immunohistochimie, on note une positivité pour les marqueurs suivants : β -caténine, CD99, CD10, cycline D1, vimentine, récepteur à la progestérone. Le diagnostic différentiel avec une tumeur neuro endocrine est parfois difficile (En cas de TSPP, les analyses immunohistochimiques sont négatives pour la chromogranine A, la trypsine, BCL10).

En imagerie la présentation de la TSPP est variable : elle est dans 60% des cas de composante mixte, tissulaire et kystique. Elle peut être exclusivement kystique (25%), ou solide (15%), et présente des calcifications dans 15 à 20% des cas (17-19). Après injection de produit de contraste, elle est souvent hétérogène (en rapport avec la composante mixte tissulaire et kystique), avec une paroi hypervascularisée (20).

En EE, le principal diagnostic différentiel de la TSPP est la TNE : dans une étude récente, la TSPP présente statistiquement plus de calcifications (66% versus 27%), et se rehausse moins après administration de produit de contraste (21). En cas de doute diagnostique, il est maintenant établi que le diagnostic de certitude peut être apporté par la ponction sous EE, avec une précision diagnostique entre 75 et 83% (22). Une récente étude rétrospective française portant sur 149 patients ponctionnés sous EE avec une aiguille de 22G n'a pas montré de surrisque de dissémination péritonéale dans le groupe ponction (23).

6.4.2 Prise en charge

L'agressivité de la lésion est corrélée en histologie à la rupture capsulaire. Dans une étude récente, la taille de la lésion (> 9cm), l'invasion lympho-vasculaire et l'index mitotique ki-67 (> 1%) étaient prédictifs de récurrence tumorale. En présence d'un de ces facteurs, la survie à 5 ans était diminuée à 75,3% dans une étude chinoise rétrospective de 486 patients (24). En l'absence de facteurs de risque d'agressivité en histologie, le pronostic des patients porteurs de TSPP est très bon, avec une survie sans récurrence de 100%. Pour ces raisons, la TSPP est considérée comme une lésion à faible risque de malignité, avec une indication de résection chirurgicale carcinologique. En raison de l'âge souvent jeune au diagnostic, une résection en bloc avec épargne pancréatique est le traitement de référence, pour limiter les risques d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et endocrine. La survie à 5 ans, après chirurgie, est très bonne (97,7% dans une série récente) (25).

6.4.3 Surveillance

La surveillance après traitement est peu codifiée. Un suivi annuel d'au moins 5 ans est préconisé, par imagerie. Dans une méta-analyse publiée en 2014, portant sur 2744 patients, une récurrence métastatique était notée chez 4,4% des patients (locale ou à distance) avec un délai médian de 50 mois (19).

6.5 Transformation kystique des acini (TKA)

6.5.1 Histoire Naturelle

La transformation kystique des acini (TKA) du pancréas, appelée aussi cystadénome acinaire, est une lésion bénigne rare qui a été décrite pour la première fois en 2002 par Albores-Saavedra (26). Contrairement aux néoplasies provenant des canaux pancréatiques, aucune altération de KRAS, GNAS, RNF43, TP53, CDKN2A et SMAD4 n'a été rapportée dans ces lésions. Pour ces raisons, la classification de l'OMS de 2019 des tumeurs digestives a classé la TKA en tant que lésion kystique non néoplasique. La TKA affecte préférentiellement les femmes (70%). L'âge moyen au diagnostic est de 45 ans. La découverte est le plus souvent fortuite, mais elle peut, surtout lorsqu'elle est de taille volumineuse, être symptomatique : douleurs ou symptômes en lien avec une compression des organes de voisinage. Les TKA sont localisées préférentiellement dans la tête du pancréas (50%), mais elles peuvent être présentes partout dans le pancréas.

Deux types de présentation de TKA ont été décrits : soit uniloculaire (une lésion kystique unique, de taille moyenne 4 cm), soit multiloculaire (multiples lésions kystiques de petite taille).

Les résultats de la TDM et de l'IRM ne sont pas spécifiques, mais la présence de kystes multiples et l'absence de communication avec le canal pancréatique principal sont en faveur du diagnostic. Delavaud C *et al* (27) ont proposé les critères diagnostiques suivants : présence d'au moins 5 kystes, localisation périphérique, présence de calcifications, pas de communication avec le canal pancréatique principal (CPP) ($p < 0,05$). La présence de 2 critères a une sensibilité de 100% et une spécificité de 85% pour le diagnostic de TKA. La présence des 4 critères

confère une sensibilité de 60% et une spécificité de 100%. L'EE peut aider au diagnostic différentiel avec d'autres lésions kystiques.

En histologie, la lésion est constituée de kystes tapissés d'un épithélium acinaire. Il n'y a jamais de dysplasie, ni d'infiltration des tissus adjacents. En immunohistochimie, le marquage pour BCL10 est positif, témoignant de la nature acinaire des cellules. Les immunohistochimies trypsine, chymotrypsine et cytokeratine 7 sont également habituellement positives.

Les diagnostics différentiels sont les autres lésions multikystiques du pancréas, particulièrement les TIPMP ou la pancréatite chronique calcifiante en cas de kystes multiples et les CS dans les formes uniques.

Le diagnostic est difficile en préopératoire, mais il est important de l'évoquer car la prise en charge sera différente de celle des tumeurs mucineuses pancréatiques.

6.5.2 Prise en charge

La TKA est une affection bénigne, sans risque de dégénérescence décrit à l'heure actuelle, et ne nécessite donc pas de résection chirurgicale.

6.5.3 Surveillance

La question de la surveillance de ces lésions est encore débattue, quant à la nécessité d'une surveillance morphologique et quant à son rythme. Il semble raisonnable de réaliser une IRM pancréatique de contrôle tous les 2 à 3 ans, pour 3 raisons : 1) le diagnostic est le plus souvent probable et non formel, car l'histologie obtenue par ponction sous EE est rarement contributive ; 2) il s'agit d'une entité de description relativement récente et nous manquons donc de recul évolutif à très long terme ; 3) une augmentation de taille a été rapportée dans plusieurs petites séries et il a été décrit des PanIN associées dans 4% des cas (28) et des altérations moléculaires en cas de nodules intrakystiques (29,30).

6.6 Tumeurs kystiques très rares

Les lésions kystiques très rares ne représentent pas plus de 0,5 à 1% des lésions kystiques pancréatiques. Elles sont habituellement de découverte fortuite et leur diagnostic n'est le plus souvent fait qu'au cours d'une chirurgie d'exérèse pratiquée pour le doute diagnostique. Seules les lésions les moins rares seront détaillées ici.

6.6.1 Lésions kystiques épithéliales

Elles sont bénignes comme le tératome (0,4% des lésions kystiques), les hamartomes kystiques, et les autres kystes : endométrial, épidermoïde bénin, entérogène, lymphoépithélial (0,5%) et le kyste simple. Ce dernier peut être unique (1,5%) ou rentrer dans le cadre d'une polykystose (isolée, ou hépatorénale – 0,4%) ou d'une Maladie de Von Hippel Lindau (VHL) (0,8%).

Elles peuvent être exceptionnellement malignes comme le cystadénocarcinome acineux (ou acinaire) (0,2%), l'adénocarcinome canalaire kystique ou le pancréatoblastome kystique de l'enfant.

6.6.2 Les lésions kystiques non-épithéliales

La plupart sont bénignes et correspondent à des tumeurs vasculaires (lymphangiome intrapancréatique, hémangioendothéliome, hémangiolymphangiome) (0,2-0,8%) ou des tumeurs conjonctives à forme kystique (schwannome, histiocytofibrome). Encore plus rares sont les formes malignes kystiques des lymphomes, des sarcomes ou des tumeurs conjonctives.

6.6.3 Cas particulier de la maladie de VHL

C'est un syndrome héréditaire prédisposant à des tumeurs malignes et bénignes, le plus souvent des hémangioblastomes rétiens, cérébelleux et spinaux, des carcinomes rénaux, des phéochromocytomes/paragangliomes, des TNE pancréatiques, des CS et des kystes simples pancréatiques. L'incidence de cette maladie est de 1 pour 36 000 naissances par an et résulte d'une mutation dans le gène suppresseur de tumeur *VHL*. Les kystes pancréatiques sont fréquents (jusqu'à 72% des patients) chez les patients atteints de VHL. Les LKP sont multiples chez plus de 85% des patients (31). Les symptômes sont rares et sont en règle générale liés à l'effet de masse exercé par un volumineux kyste qui peut occasionner une satiété précoce, des douleurs, une obstruction gastro-intestinale. Les kystes simples sont majoritaires (71% des cas), les CS représentent 29% des kystes, les TIPMP 10% des kystes et 4% des kystes sont des TNE kystiques. La possible

présence de TIPMP et de TNE kystiques souligne l'importance d'un diagnostic approprié de ces kystes et justifie la nécessité d'une surveillance régulière (32).

7 Démarche diagnostique

7.1 Objectifs principaux

- Confirmer la présence d'une TKP (TIPMP exclues) ;
- Proposer une démarche diagnostique en cas de TKP ;
- Informer rapidement le patient et les parents (si patient mineur) des différentes étapes de la prise en charge initiale et du parcours de soins ;
- Repérer et prévenir des complications potentielles liées à la présence d'une TKP : douleur, insuffisance pancréatique exocrine (IPE), dénutrition ;
- Organiser la prise en charge thérapeutique, notamment endoscopique ou chirurgicale, si besoin ;
- Organiser le suivi des patients tout au long de la vie si une surveillance est recommandée.

7.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge initiale du patient atteint d'une TKP (TIPMP exclues) est multidisciplinaire et coordonnée par un médecin gastroentérologue. Elle est réalisée par les professionnels suivants :

- Gastroentérologue ;
- Pédiatre gastro-entérologue pour les patients mineurs ;
- Radiologue ;
- Chirurgien digestif.

Quand la découverte de la TKP est faite lors d'un examen prescrit par le médecin généraliste, une IRM complémentaire peut être prescrite d'emblée avant d'adresser le patient à un gastroentérologue pour avis.

7.3 Démarche diagnostique en cas de LKP

Le spectre des LKP est vaste mais est largement dominé par les TIPMP qui représentent en pratique clinique plus de 90% des motifs de consultation pour lésion kystique pancréatique. Comme vu précédemment, les TIPMP ne font pas l'objet de ce PNDS mais sont donc un diagnostic différentiel majeur avec les lésions kystiques rares du pancréas.

Les autres LKP sont des TKP rares, sujet de ce PNDS, (par ordre de fréquence : CS, TMK, puis plus rarement TSPP, TKA, kystes lympho-épithéliaux...) ou des LKP non tumorales ou extrapancréatiques (les pseudokystes, les lymphangiomes kystiques...) simplement évoquées dans ce PNDS.

Parmi les TKP rares, certaines sont

- bénignes : CS, kystes lympho-épithéliaux
- « à priori bénignes » mais de description très récente et dont l'histoire naturelle n'est pas connue. Cela nous incite à proposer une surveillance dans l'attente de meilleures connaissances. L'exemple typique est la TKA.
- à potentiel malin avec risque de métastases en cas de rupture capsulaire de la lésion. Exemple : la TSPP
- à potentiel malin pour les lésions de grande taille. Exemple : TMK (ou anciennement cystadénomes mucineux)

Certaines situations diagnostiques peuvent être particulièrement complexes :

- la distinction entre CS dans une forme macrokystique et TMK
- la distinction entre CS multiloculaire et TIPMP des canaux secondaires
- la distinction entre TMK et TNE kystique si la portion tissulaire de la TNE est de très petite taille
- la distinction entre TKA et TIPMP des canaux secondaires

Il est donc primordial de porter un diagnostic précis pour proposer une attitude adaptée. Il faut savoir coupler les différents types d'imagerie afin d'établir un diagnostic exact et proposer le traitement ou la surveillance *ad hoc*.

Le plus souvent, la découverte d'une LKP est complètement fortuite lors d'un examen d'imagerie abdominale réalisé pour des symptômes non spécifiques. La situation la plus fréquente, est donc la découverte d'une ou de plusieurs lésions kystiques au décours d'une échographie abdominale.

Toute découverte de LKP implique un bilan approfondi pour obtenir un diagnostic précis.

La TDM et l'IRM (avec séquence de Wirsung IRM) sont les examens de première intention. Ces deux examens sont complémentaires. La TDM permet de visualiser une éventuelle portion tissulaire infracentimétrique, appendue au kyste et la présence de calcifications. L'IRM est un excellent examen pour confirmer la nature liquidienne de la lésion et son caractère dépendant ou non du réseau canalaire pancréatique.

La qualité des examens est essentielle pour une bonne interprétation. Pour la TDM, les coupes doivent être fines, millimétriques, centrées sur le pancréas, avec des temps d'injection artériel, portal et dans l'idéal pancréatique. Pour l'IRM, il est essentiel de demander un examen avec injection de produit de contraste, et des séquences de Wirsung-IRM et de diffusion.

En cas de doute diagnostique persistant ou en cas de signes inquiétants quant à une transformation cancéreuse (notamment pour les lésions précancéreuses, comme la TMK) une EE doit être réalisée plus ou moins associée à une ponction selon la nature de kyste suspecté. L'EE est un examen réalisé sous anesthésie générale par un gastro-entérologue aguerri à la pratique de cet examen. Il s'agit d'une échographie très précise de la glande pancréatique dans son ensemble, à travers la paroi digestive. Cet examen permet de caractériser très finement la lésion kystique et de rechercher, notamment : un raccordement avec le réseau canalaire pour affirmer ou éliminer le diagnostic de TIPMP, la présence de microkystes dans le contexte de CS, une portion tissulaire, même millimétrique, etc. Il peut être couplé à une injection de produit de contraste pour confirmer le rehaussement d'une portion tissulaire et ainsi faire un diagnostic de TNE kystique par exemple.

Couplée aux données de la TDM et de l'IRM, l'EE permet de caractériser la TKP quand le diagnostic est encore incertain.

Dans les rares cas où le doute persiste, une ponction du kyste avec analyse du liquide éventuellement couplée à une biopsie de la paroi peut être effectuée sous EE. Les indications sont limitées et concernent des lésions de 1,5 cm ou plus. Ce geste est plus invasif et se complique dans 1 à 2% de pancréatite aiguë (pouvant être potentiellement grave).

Les indications sont :

- La biopsie d'une portion tissulaire en cas de doute, quant à une transformation maligne de lésions précancéreuses : TIPMP ou TMK
- La biopsie d'une portion tissulaire en cas de doute diagnostique pour une TNE
- La ponction de liquide en cas de lésion kystique unique macrokystique ou micro et macrokystique afin de différencier TKP mucineuses et CS.

L'analyse du liquide comporte une cytologie (examen des cellules présentes dans le liquide). Quand suffisamment de cellules sont présentes, l'analyse permet de conclure à la nature du kyste. Néanmoins cette situation n'est pas la plus fréquente et le plus souvent la cytologie n'est pas contributive. D'autres recherches sont le plus souvent associées quand la quantité de liquide recueilli est suffisante. Le dosage des enzymes pancréatiques (amylase) intrakystique permet uniquement d'exclure un pseudokyste quand le taux est normal. Le dosage des marqueurs tumoraux, en particulier de l'ACE intrakystique a longtemps été le plus utilisé. Il est complété par le dosage de glucose dont la mesure est plus standardisée dans les laboratoires. Une récente méta-analyse conclue qu'un taux de glucose intra kystique ≤ 50 mg/dL a une bonne sensibilité (93%) mais une spécificité variable (76 à 89% suivant le gold standard utilisé) pour le diagnostic de lésion mucineuse (33).

D'autres techniques plus spécifiques mais d'accès plus limité ont été développées récemment :

- L'analyse moléculaire par NGS (Next Generation Sequencing) du liquide grâce à un panel pancréas (« PancreaSeq ») de 22 gènes a été proposée. Une large méta-analyse récente montre que la présence de mutations/perte d'hétérozygotie du gène *VHL* a une sensibilité de 58% et une spécificité de 99% pour le diagnostic de CS et que les mutations *KRAS* et/ou *GNAS* une sensibilité de 79% et une spécificité de 98% pour le diagnostic de lésion mucineuse (34) Cette technique reste cependant d'un coût élevé et d'une disponibilité limitée.

- L'endomicroscopie confocale effectuée grâce à une sonde glissée dans l'aiguille à ponction permet d'examiner la paroi interne du kyste comme avec un microscope. Des images très spécifiques sont décrites dans les TKP les

plus fréquentes. Cela permet de porter un diagnostic dans 85% des kystes examinés avec une spécificité > 95% (35). Cette technique est cependant encore d'accès limité et nécessite un apprentissage de l'opérateur.

- La biopsie de la paroi avec une micropince introduite dans l'aiguille permet également dans 70% des cas un diagnostic de nature très sûr. Néanmoins cet examen est grevé de complications plus sévères et plus fréquentes limitant ses indications (36).

Pour les kystes les plus rares, si l'imagerie n'a pas pu trancher, la ponction est moins souvent déterminante car seule la cytologie et/ou la biopsie intrakystique peuvent porter un diagnostic formel.

En cas de doute persistant à l'issue d'un bilan complet, la conduite à tenir pourra être discutée en RCP et un choix sera à faire entre une surveillance régulière ou une chirurgie de principe (la prise en charge de chaque lésion kystique, ainsi que le suivi ultérieur sont décrits dans le chapitre précédent).

ANNEXES

Annexe 1 - Liste des Participants

Coordonnateur

- Dr NAPOLEON Bertrand, Service de Gastro-Entérologie Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon

Rédacteurs

- Dr AGUILERA MUNOZ Lina, Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, Hôpital Beaujon, Clichy, APHP
- Pr BUSCAIL Louis, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Rangueil, Toulouse
- Dr d'ENGREMONT Christelle, Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble
- Pr GRANDVAL Philippe, Hôpital La Timone, Marseille
- Dr JAIS Bénédicte, Service d'Endoscopie Digestive, Hôpital Beaujon, Clichy, APHP
- Dr LEBLANC Sarah, Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon
- Dr MAIRE Frédérique, Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, Hôpital Beaujon, Clichy, APHP
- Pr REBOURS Vinciane, Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, Hôpital Beaujon, Clichy, APHP

Relecteurs indépendants multidisciplinaires

- Mme CELSE Clotilde, Patiente experte, Lyon 8ème
- Dr CHAPUT Ulriikka, Service d'Endoscopie Digestive, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
- Mme DUPONT Fiona, Patiente experte, Caluire et Cuire, Rhône
- Dr GINCUL Rodica, Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon
- Dr JANIN-BERIEL, médecin généraliste, Lyon 8ème
- Dr MARIANI Aude, Service de pédiatrie, Clinique Saint Jean, Montpellier
- Dr PALAZZO Maxime, Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Européen, Marseille
- Pr WILLIET Nicolas, Service de Gastro-Entérologie, Hôpital Nord, Saint-Etienne

Annexe 2 - Planning de rédaction et relecture du PNDS

DATES	OBJET	PARTICIPANTS
Septembre 2023	Réunion en présentiel. Définition de la stratégie de révision du PNDS.	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
Septembre 2023	Envoi de la déclaration d'intention à la HAS	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
Janvier 2024	Point sur recherche Biblio PNDS	Coordonnateur PNDS et FIMATHO
Janvier 2024	Réunion PaRaDis - Répartition des paragraphes du document – révision	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Mars 2024	Point sur PNDS - explications	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Mai 2024	Point PNDS relecture et correction	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Juillet 2024 – Septembre 2024	Relecture et correction du PNDS par les rédacteurs	Rédacteurs PNDS et FIMATHO
Octobre – Novembre 2024	Relecture du PNDS par le groupe multidisciplinaire de relecteurs indépendants	Groupe multidisciplinaire de relecteurs indépendants

D'octobre 2023 à mai 2024, rédaction de l'argumentaire scientifique.

Juin à septembre 2024, consultation et relecture du document par le groupe multidisciplinaire.

Annexe 3 - Composition du centre de référence des maladies du pancréas - PaRaDis

Filière de santé maladies rares : FIMATHO (Filière des Maladies Rares abdomino-thoraciques)

Centre Coordinateur

Clichy (92)

Service de Pancréatologie et Oncologie Digestive, Hôpital Beaujon – APHP

Pr Rebours Vinciane

Centres de Compétence

1- Toulouse

Service de Gastroentérologie et Pancréatologie - Hôpital de Rangueil

Pr Buscail Louis

2- Brest

Service de Génétique Médicale et de Biologie de la Reproduction - Hôpital Morvan , CHU de Brest

Dr Planes – Dr Masson Emmanuelle

3- Nantes

Service Hépatogastroentérologie et Assistance nutritionnelle - Hôpital Hôtel Dieu, CHU de Nantes

Dr Lerhun Marc

4- Grenoble

Service d'Hépatogastroentérologie - Hôpital Michallon, CHU Grenoble Alpes

Dr d'Engremont Christelle

5- Besançon

Service d'Hépatogastroentérologie – CHRU de Besançon

Dr Koch Stéphane

6- Nice

Service de Gastroentérologie - Hôpital Archet 2, CHU de Nice

Dr Gelsi Eve

7- Lyon

Service de Gastroentérologie – Hôpital privé Jean Mermoz

Dr Napoléon Bertrand

8 – Marseille

Service de Gastroentérologie – Hôpital Nord La Timone APMH

Pr Grandval Philippe

9- Lille

Service de Gastroentérologie – Hôpital Claude Huriez, CHU de Lille

Dr Branche Julien

8 REFERENCES

- 1) Kromrey ML *et al.* Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut*. 2018 Jan;67(1):138-145.
- 2) Ricci C, Migliori M, Imbrogno A, *et al.* Prevalence of asymptomatic intraductal papillary mucinous neoplasms in healthy and ill populations detected by ultrasonography. A single center study of 6363 outpatients. *Pancreas*. 2019 Jan;48(1):113-120.
- 3) Laurent L *et al.* Estimation of the prevalence of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in the French population through patients waiting for liver transplantation. *United European Gastroenterol J* ; 2017 Jun;5(4):499-503.
- 4) Fléjoux JF *et al.* Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: an unrecognised entity. *Gut* 1993 Mar;34(3):343-7.
- 5) Jaïs B, Rebours V, Malleo G *et al.* Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas) *Gut* 2016; 65(2):305-12
- 6) Nilsson LN, Keane MG, Shamali A *et al.* Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN): a systematic review of the literature. *Pancreatolgy* 2016;16:1028-1036.
- 7) Postlewait LM., Ethun CG, McInnis MR *et al.* Association of Preoperative Risk Factors With Malignancy in Pancreatic Mucinous Cystic Neoplasms: A Multicenter Study. *JAMA Surgery* 152, n° 1 (1 janvier 2017): 19.
- 8) Elias KM *et al.* Primordial germ cells as a potential shared cell of origin for mucinous cystic neoplasms of the pancreas and mucinous ovarian tumors. *J Pathol* 2018; 246: 459–469.
- 9) Noë M *et al.* Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts *Nat Commun* 11, 4085 (2020).
- 10) Farrell JJ *et al.* Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions *Gut and Liver*, Vol. 9, No. 5, September 2015, pp. 571-589.
- 11) Pollini T, Marchegiani G, Facciorusso A *et al.* It Is Not Necessary to Resect All Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas: Current Guidelines Do Not Reflect the Actual Risk of Malignancy. A Systematic Review and Meta-Analysis. *HPB*, Volume 25, Issue 7, July 2023, Pages 747-757.
- 12) Vullierme MP, Gregory J, Rebours V *et al.* MRI Is Useful to Suggest and Exclude Malignancy in Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *European Radiology*, Epub ahead of print 10 August 2021. DOI: 10.1007/s00330-021-08091-6.
- 13) Dhamor D, Irrinki S, Naik A *et al.*, Pregnancy-associated mucinous cystic neoplasms of the pancreas - A systematic review *Am J Surg* 2023 Apr;225(4):630-638.
- 14) Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, *et al.* International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatolgy* 2012; 12: 183–197.
- 15) The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804.
- 16) Sacco Casamassima MG, Gause CD, Goldstein SD, *et al.* Pancreatic surgery for tumors in children and adolescents. *Pediatr Surg Int*. Aug 2016;32(8):779-88.
- 17) Liu Q, Dai M, Guo J, *et al.* Long-Term Survival, Quality Of Life, And Molecular Features Of The Patients With Solid Pseudopapillary Neoplasm Of The Pancreas: A Retrospective Study Of 454 Cases. *Ann Surg*. Apr 10 2023.
- 18) Kim CW, Han DJ, Kim J, Kim YH, Park JB, Kim SC. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: can malignancy be predicted? *Surgery*. May 2011;149(5):625-34.
- 19) Law JK, Ahmed A, Singh VK, *et al.* A systematic review of solidpseudopapillary neoplasms: are these rare lesions? *Pancreas*. 2014;43: 331–337.
- 20) Bollen TL, Wessels FJ. Radiological Workup of Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Visc Med*. Jul 2018;34(3):182-190.
- 21) Kataoka K, Ishikawa T, Ohno E *et al.* Differentiation Between Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm Using Endoscopic Ultrasound. *Pancreas*. 2022 Jan 1;51(1):106-111.

- 22) Jani N, Dewitt J, Eloubeidi M, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a multicenter experience. *Endoscopy*. Mar 2008;40(3):200-3.
- 23) Karsenti D, Caillol F, Chaput U, *et al.* Safety of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration for Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm Before Surgical Resection: A European Multicenter Registry-Based Study on 149 Patients. *Pancreas*. Jan 2020;49(1):34-38.
- 24) Chen J, Zong L, Wang P, *et al.* Solid Pseudopapillary Neoplasms of the Pancreas: Clinicopathologic Analysis and a Predictive Model. *Mod Pathol*. Jun 2023;36(6):100141.
- 25) Sun G, Fang K, Fu X, *et al.* Solid Pseudopapillary Neoplasm of the Pancreas: A Multi-Institution Study of 118 Cases. *Pancreas*. Feb 1 2023;52(2):e121-e126.
- 26) Albores-Saavedra J. Acinar cystadenoma of the pancreas: a previously undescribed tumor Ann Diagn Pathol 2002 Apr;6(2):113-5.
- 27) Delavaud C, d'Assignies G, Cros J *et al.* *Eur Radiol* 2014 Sep;24(9):2128-36
- 28) Mattiolo P., Wang H., Basturk O *et al.* Comprehensive characterisation of acinar cystic transformation of the pancreas: a systematic review *J Clin Pathol*. 2023 Nov;76(11):740-746.
- 29) Luchini C, Mattiolo P, Basturk O *et al.* Acinar Cystic Transformation of the Pancreas: Histomorphology and Molecular Analysis to Unravel its Heterogeneous Nature. *Am J Surg Pathol*. 2023 Mar 1;47(3):379-386.
- 30) Khor TS, Badizadegan K, Ferrone C *et al.* Acinar cystadenoma of the pancreas: a clinicopathologic study of 10 cases including multilocular lesions with mural nodules. *Am J Surg Pathol*. 2012 Nov;36(11):1579-91.
- 31) Katabathina VS, Buddha S, Rajebi H, *et al.* Pancreas in Hereditary Syndromes: Cross-sectional Imaging Spectrum. *Radiographics*. 2021 Jul-Aug;41(4):1082-1102.
- 32) Keutgen XM, Hammel P, Choyke PL, *et al.* Evaluation and management of pancreatic lesions in patients with von Hippel-Lindau disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Sep;13(9):537-49.
- 33) Pflüger MJ, Jamouss KT, Afghani E *et al.* Predictive ability of pancreatic cyst fluid biomarkers: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology* 2023 Nov;23(7):868-877.
- 34) Paniccia A., Polanco PM, Boone Ba *et al.* Prospective, Multi-Institutional, Real-Time Next-Generation Sequencing of Pancreatic Cyst Fluid Reveals Diverse Genomic Alterations That Improve the Clinical Management of Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2023 Jan;164(1):117-133
- 35) Napoleon B, Palazzo M, Lemaistre Al, *et al.* Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: a prospective multicenter validation study in patients with definite diagnosis. *Endoscopy* 2019;51(9):825-835.
- 36) Facciorusso A, Kovacevic B, Yang D *et al.* Predictors of adverse events after endoscopic ultrasound-guided through the needle biopsy of pancreatic cysts: a recursive partitioning analysis. *Endoscopy* 2022 Dec;54(12):1158-1168