

Item 305 (ex item 155) – Tumeurs du pancréas

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Adénocarcinome du pancréas.....	3
2.1. Épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	3
2.3. Lésions tissulaires précancéreuses.....	3
2.4. Diagnostic d'adénocarcinome du pancréas.....	4
2.5. Principes du traitement et anatomopathologie.....	4
3. Tumeurs neuroendocrines du pancréas.....	6
3.1. Généralités.....	6
3.2. Types histologiques – Nomenclature (classification OMS 2010).....	6
3.3. Diagnostic anatomopathologique.....	7
3.4. Principes de traitement et anatomopathologie.....	7
4. Autres tumeurs pancréatiques.....	7
4.1. Cystadénome séreux du pancréas.....	7
4.2. Principales lésions pancréatiques kystiques.....	8

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic et les moyens thérapeutiques.
- Connaître les tumeurs neuroendocrines de l'appareil digestif (tube digestif et pancréas).

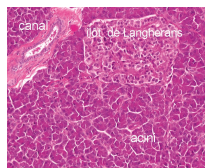
1. Prérequis

Histologie du pancréas (figure 1) : le pancréas est une glande mixte, endocrine et exocrine.

Le **pancréas exocrine** est constitué de **cellules acineuses**, formant des acini regroupés en lobules, sécrétant les enzymes pancréatiques, drainés par les **canaux excréteurs** (canaux intralobulaires puis interlobulaires et canaux collecteurs [canal de Wirsung]).

Le **pancréas endocrine** est constitué des îlots de Langerhans, dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent (insuline, glucagon, somatostatine, polypeptide pancréatique [PP]).

Figure 1 : Histologie du pancréas avec des acini (exocrines), des canaux excréteurs et des îlots de Langerhans (endocrines)



2. Adénocarcinome du pancréas

2.1. Épidémiologie

L'incidence annuelle du cancer du pancréas est estimée à 7 800 nouveaux cas par an.

L'incidence augmente avec l'âge et est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Le diagnostic est souvent tardif, à un stade non résecable (> 80 %).

Le pronostic est très mauvais : tous stades confondus, la survie à cinq ans est de 5 %.

2.2. Types histologiques

Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux, développés aux dépens des cellules des canaux excréteurs.

Ces adénocarcinomes sont ensuite classés en fonction de leur différenciation (bien/moyennement/peu différencié).

2.3. Lésions tissulaires précancéreuses

Les différentes lésions précancéreuses sont :

- la néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN : *pancreatic intraepithelial neoplasia*) : **il s'agit de**

lésions microscopiques visibles uniquement en histologie et donc non détectables par des méthodes d'imagerie.

Ce sont des lésions de dysplasie épithéliale des cellules bordant les canaux excréteurs. Elles sont classées en trois grades de gravité croissante (PanIN 1, PanIN 2 et PanIN 3) ;

- la tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) : à l'inverse des PanIN, il s'agit de lésions macroscopiques visibles en imagerie (dilatations kystiques des canaux par accumulation endoluminale de mucus).

Histologiquement, il y a une prolifération épithéliale intracanalair, mucosécrtante d'architecture papillaire. Cette prolifération peut être focale ou diffuse et se développer au sein des canaux principaux ou secondaires. La prolifération épithéliale est plus ou moins dysplasique. Le risque de malignité est, entre autres, lié à l'atteinte du canal principal (canal de Wirsung) (figure 2) ;

- la tumeur kystique mucineuse du pancréas (cystadénome mucineux) : c'est une lésion kystique ne communiquant pas avec les canaux excréteurs du pancréas, contrairement aux TIPMP. Le kyste est tapissé d'un épithélium mucosécrtant associé à un tissu fibreux ressemblant à du tissu conjonctif de l'ovaire (« stroma ovarien »). Le risque de dégénérescence est élevé (impose sa résection).

Figure 2 : Macroscopie tumeur dans le canal de Wirsung (flèche) (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas, TIPMP)



Notez l'ancrage des limites périphériques de la pièce opératoire.

TIPMP et tumeur kystique mucineuse sont des lésions rares qui ne précèdent qu'un faible pourcentage des cancers du pancréas.

2.4. Diagnostic d'adénocarcinome du pancréas

Le diagnostic est suspecté cliniquement sur des arguments cliniques et sur la découverte d'une masse pancréatique à l'imagerie (échographie abdominale en 1^{re} intention, complétée par une TDM).

En cas de tumeur typique résécable, chez un patient opérable, le diagnostic histologique se fait le plus souvent sur la pièce d'exérèse chirurgicale.

Un diagnostic histologique doit être obtenu pour une tumeur non résécable, une tumeur atypique sur l'histoire clinique ou les examens d'imagerie ou lorsqu'un traitement néoadjuvant est envisagé.

Un site métastatique peut être biopsié (métastase hépatique par exemple).

En l'absence de site métastatique, la lésion pancréatique peut faire l'objet d'une ponction sous échocendoscopie ou sous TDM.

Le compte-rendu anatomopathologique affirmera le diagnostic de cancer et précisera le type histologique.

2.5. Principes du traitement et anatomopathologie

Le seul traitement potentiellement curateur est l'exérèse chirurgicale.

1. Exérèse avec envoi de la pièce en anatomie pathologique

Elle ne peut être envisagée qu'en cas de tumeur résécable (absence de métastase, d'envahissement vasculaire) chez un patient opérable.

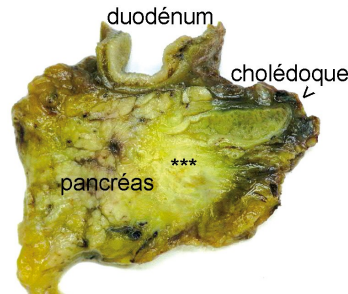
Le type d'exérèse est fonction de la localisation tumorale :

- duodéno pancréatectomie céphalique (DPC), en cas de tumeur de la tête du pancréas (le plus fréquent) (figure 3) ;

- spléno pancréatectomie gauche en cas de tumeur du corps ou de la queue du pancréas.

La tranche de section pancréatique est généralement envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané, afin de s'assurer de l'absence d'infiltration tumorale. De même, la tranche de section de la voie biliaire principale au cours d'une DPC est envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané, afin de s'assurer de l'absence d'infiltration tumorale.

Figure 3 : Macroscopie duodéno pancréatectomie céphalique avec une tumeur mal limitée (*) (adénocarcinome) avec dilatation du cholédoque en amont (flèche)**



2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (données minimales définies avec l'INCa, 2011) :

- le type de résection et localisation de la tumeur ;
- le type histologique suivant la classification OMS en vigueur ;
- le grade histopronostique (différenciation pour les adénocarcinomes) ;
- l'extension tumorale.
État des limites chirurgicales de résection :
 - état de la limite de résection pancréatique (saine/envahie). Si saine : marge minimale (en mm) ;
 - état de la limite de résection biliaire si DPC (saine/envahie). Si saine : marge minimale (en mm) ;
- état des limites rétropéritonéale et vasculaires (au contact de l'axe veineux mésentérico-porte et de l'artère mésentérique supérieure) : saine/envahie.
Si saine : marge minimale (en mm).

N.B : ces marges sont mieux appréciées si la pièce de DPC a été encrée par le chirurgien avant envoi en anatomopathologie.

Pour les adénocarcinomes canaux, lésions de néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN) : présentes/absentes.

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- embolies vasculaires : non/oui ;
- infiltration périnerveuse : non/oui.

Critères permettant de déterminer le pT/pN :

- critères relatifs à la tumeur :
 - taille tumorale (en cm),
 - extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique,
 - atteinte des gros vaisseaux (tronc coélique, artère mésentérique supérieure, axe veineux mésentérico-porte) ;
- critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

Stade pTNM (2010, 7^e édition)

Tumeur primitive

- T0 : pas de signe de tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ
- T1 : tumeur limitée au pancréas, ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre
- T2 : tumeur limitée au pancréas, > 2 cm dans son plus grand diamètre
- T3 : tumeur étendue au-delà du pancréas, mais sans envahir le tronc coélique ni l'artère mésentérique supérieure
- T4 : tumeur envahissant le tronc coélique ou l'artère mésentérique supérieure

Ganglions régionaux

- N0 : pas d'adénopathie régionale métastatique
- N1 : adénopathies régionales métastatiques

Métastases à distance

- M0 : pas de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

3. Tumeurs neuroendocrines du pancréas

3.1. Généralités

Il s'agit de la deuxième tumeur solide du pancréas en fréquence (5 à 10 %), 1 à 2 % de l'ensemble des néoplasies du pancréas, et qui peut survenir chez le sujet jeune. Les tumeurs neuroendocrines du pancréas sont découvertes soit à cause d'un syndrome hormonal, soit à cause d'un syndrome de masse, soit fortuitement sur une imagerie.

Elles peuvent être sporadiques (90 %) ou s'intégrer dans des syndromes génétiques (néoplasie endocrinienne multiple de type 1, maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1).

Dans 40 à 50 % des cas, elles sont non fonctionnelles (pas de syndrome clinique associé).

Les tumeurs fonctionnelles les plus fréquentes sont l'insulinome (hypoglycémie), le gastrinome (syndrome de Zollinger-Ellison avec ulcères multiples récidivants, diarrhée).

3.2. Types histologiques – Nomenclature (classification OMS 2010)

Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques non fonctionnelles inférieures à 0,5 cm sont appelées **microadénomes** neuroendocrines pancréatiques.

On ne donne le nom de la sécrétion hormonale à la tumeur que si elle est fonctionnelle, c'est-à-dire qu'il existe une symptomatologie clinique associée à l'hypersécrétion hormonale (exemple : hypoglycémie pour insulinome ; ulcères multiples récidivants pour gastrinome).

Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont appelées « tumeur neuroendocrine » (grade 1 ou 2). Le grade dépend de l'indice mitotique et de l'indice de prolifération évalué par un marquage du Ki67 (Ki67 : protéine nucléaire exprimée dans toutes les cellules en cycle).

Les tumeurs **peu différenciées, hautement malignes** sont appelées des **carcinomes neuroendocrines**. Ils peuvent être à petites cellules ou grandes cellules.

3.3. Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic morphologique doit être confirmé par une étude immunohistochimique (mise en évidence de marqueurs neuroendocrines : synaptophysine, CD56, chromogranine A...).

Une étude immunohistochimique complémentaire dans le but d'identifier la sécrétion hormonale ne sera réalisée qu'en cas de syndrome d'hypersécrétion hormonale chez le patient (tumeur fonctionnelle).

En France, les tumeurs neuroendocrines du pancréas font l'objet d'une relecture systématique au sein d'un réseau anatomopathologique labellisé par l'INCa (RENATEN).

3.4. Principes de traitement et anatomopathologie

1. Exérèse et envoi de la pièce en anatomopathologie

Il peut s'agir d'une énucléation de la tumeur, duodéno pancréatectomie céphalique, spléno pancréatectomie gauche, pancréatectomie médiane, pancréatectomie gauche segmentaire sans résection splénique, pancréatectomie droite limitée au crochet pancréatique.

2. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (données minimales définies avec l'INCa, 2011) :

- le type histologique et le grade histopronostique (suivant la classification OMS en vigueur) ;
- l'extension tumorale.

Tranches de section chirurgicales : état de la tranche ou des tranches de section(s) pancréatique(s) : envahie(s)/non envahie(s)/non analysable(s).

Autres facteurs pronostiques et prédictifs :

- embolies vasculaires : non/oui ;
- infiltration périnerveuse : non/oui ;
- autres lésions à décrire : hyperplasie endocrine.

Critères permettant de déterminer le pT/pN :

- taille tumorale (en cm) ;
- extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique ;
- atteinte des gros vaisseaux (tronc coélique, artère mésentérique supérieure) ;
- nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés.

La classification pTNM est identique à celle de l'adénocarcinome canalaire.

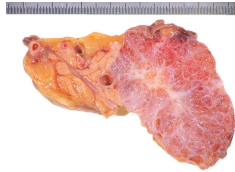
4. Autres tumeurs pancréatiques

Parmi les autres types de tumeurs du pancréas, il faut connaître le cystadénome séreux qui est une lésion bénigne, **sans risque de dégénérescence** (contrairement au cystadénome mucineux), et dont le diagnostic peut être porté par la seule imagerie quand elle est typique.

4.1. Cystadénome séreux du pancréas

- 1 à 2 % des tumeurs du pancréas.
- Âge : 60 ans, prédominance féminine.
- Clinique : découverte fortuite ou plus rarement syndrome de masse (douleur, masse palpable...).
- Aspect typique : lésion bien limitée d'aspect microkystique (multiples kystes de petite taille de 2 à 10 mm), avec parfois des calcifications (figure 4).

Figure 4 : Macroscopie : cystadénome microkystique du pancréas



Les kystes ne communiquent pas avec les canaux excréteurs et sont tapissés d'un épithélium régulier, sans atypies, sans mucosécrétion.

Traitement : en général aucun si non symptomatique (pas de risque de dégénérescence). Surveillance à un an conseillée.

4.2. Principales lésions pancréatiques kystiques

Elles sont découvertes de plus en plus fréquemment sur un mode fortuit en raison de l'amélioration des performances de l'imagerie pancréatique.

Il faut connaître les principaux types et connaître leur potentiel de malignité.

Les principales lésions kystiques du pancréas sont :

- le pseudo-kyste (après pancréatite nécrosante) (non tumoral) ;
- la TIPMP (risque de malignité entre autres lié à l'atteinte du canal principal) ;
- la tumeur mucineuse kystique (cystadénome mucineux, risque de dégénérescence impose l'exérèse) ;
- le cystadénome séreux (pas de risque de dégénérescence) ;
- la tumeur solide pseudo-papillaire du pancréas (tumeur rare, femme jeune, malignité « limitée » avec invasion locale possible et métastases dans 5 % → exérèse).

N.B : les tumeurs endocrines et adénocarcinomes peuvent aussi être kystiques (rarement).

Points essentiels

Adénocarcinomes du pancréas :

- Plus de 90 % des cancers du pancréas sont des adénocarcinomes canaux.
- Les différentes lésions précancéreuses tissulaires sont : la néoplasie intra-épithéliale pancréatique (PanIN), la tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP), la tumeur kystique mucineuse du pancréas (cystadénome mucineux).
- En cas de cancer typique résécable, chez un patient opérable, le diagnostic histologique se fait le plus souvent sur la pièce d'exérèse chirurgicale.
- En cas de chirurgie, la tranche de section pancréatique est généralement envoyée en anatomopathologie pour examen extemporané.
- La pièce d'exérèse est adressée en anatomie pathologique.
- L'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse doit obligatoirement préciser les données minimales définies avec l'INCa.

Tumeurs neuroendocrines :

- 2^e tumeur solide du pancréas en fréquence.

- Elles peuvent être sporadiques (90 %) ou s'intégrer dans des syndromes génétiques (néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [NEM-1], maladie de von Hippel-Lindau, neurofibromatose de type 1).
- On ne donne le nom de la sécrétion hormonale à la tumeur que si elle est fonctionnelle.
- Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées sont appelées « tumeur neuroendocrine » (grade 1 ou 2). Le grade dépend de l'indice mitotique et de l'indice de prolifération évalué par un marquage du Ki67.
- Les tumeurs peu différenciées, hautement malignes, sont appelées des carcinomes neuroendocrines.
- Le diagnostic de tumeur neuroendocrine nécessite une étude immunohistochimique (marqueurs neuroendocrines : synaptophysine, CD56, chromogranine A...).
- En France, les tumeurs neuroendocrines du pancréas font l'objet d'une relecture systématique au sein d'un réseau anatomopathologique labellisé par l'INCa.

Cystadénome séreux du pancréas : lésion bénigne, sans risque de dégénérescence, et dont le diagnostic peut être porté par la seule imagerie quand elle est typique.