

# Tumeurs intracanalaires pancréatiques

## Point de vue de l'anatomopathologiste

### Actualités

*CFP 2022, Paris*

Valérie Hervieu

Service de Pathologie multisite des HCL

Lyon

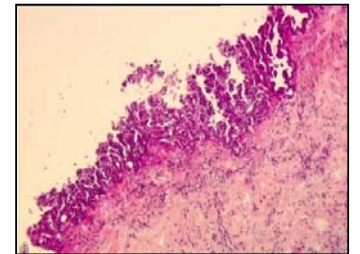
# Les tumeurs intracanalaires

## Lésions précurseurs de l'ADK

- « Visible à l'échelle macroscopique » c'est-à-dire visible à l'œil nu ou par le radiologue d'une lésion >5 mm mais souvent > 1 cm
- Qui se développe au sein d'un canal pancréatique, diffuse ou segmentaire
  - Le canal de Wirsung ( $\approx$  45%)
  - Une de ses branches ( $\approx$  40%)
  - Les 2 ( $\approx$  15%)
- Composante kystique
- Pronostic dépend de l'évaluation du grade de dysplasie : consensus de 2015

*A revised classification system and recommendations from the Baltimore consensus meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. Bastruk et al, 2015*

- $\neq$  PanIN : asymptomatique, « visible à l'échelle microscopique », < 5 mm, canal intra lobulaire (seule la PanIN de haut grade est reconnue par l'OMS comme une lésion précurseur)



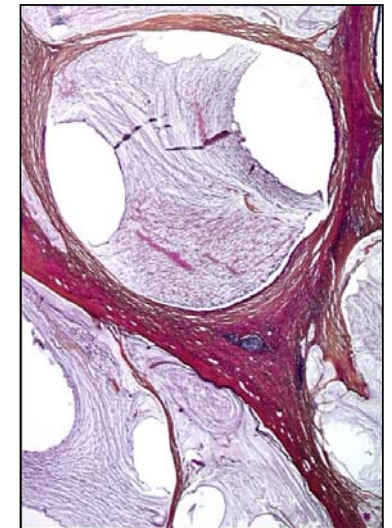
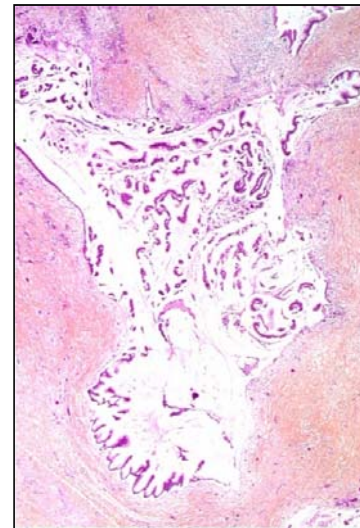
# Les tumeurs intracanalaires

## Lésions précurseurs de l'ADK

- Groupe hétérogène de lésions de pronostic différent
- OMS 2019 : 3 entités distinctes sur le plan morpho phénotypique sous tendu par des profils biologiques et moléculaires différents
  - Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses
  - Les tumeurs intracanalaires oncocytaires
  - Les tumeurs intracanalaires tubulo papillaires

# Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses

- Tumeur qui produit +/- du mucus
- Classer selon 3 critères
  - Localisation
  - Type de métaplasie
    - Gastrique et intestinale ++
    - Pancréatobiliaire
    - Formes à plusieurs contingents mélangés
  - Degré de dysplasie (*selon Baltimore*)
    - bas grade
    - haut grade
    - Présence d'un contingent d'ADK infiltrant



## Diapositive 4

---

vh1

valerie hervieu; 17/09/2022

# Profil de synthèses des apomucines et facteur de transcription

Types histologiques	MUC1	MUC2	MU5AC	MUC6	CDX2
<b>Intestinal</b> <b>Mucus abondant</b> <b>Risque élevé de</b> <b>malignité</b>	-	+	+	-	+
<b>Gastrique</b> <b>N canaux secondaires</b>	-	-	+	+/-	-
<b>Pancréatobiliaire</b> <b>+/- gastrique associé</b>	+	-	+	+	-

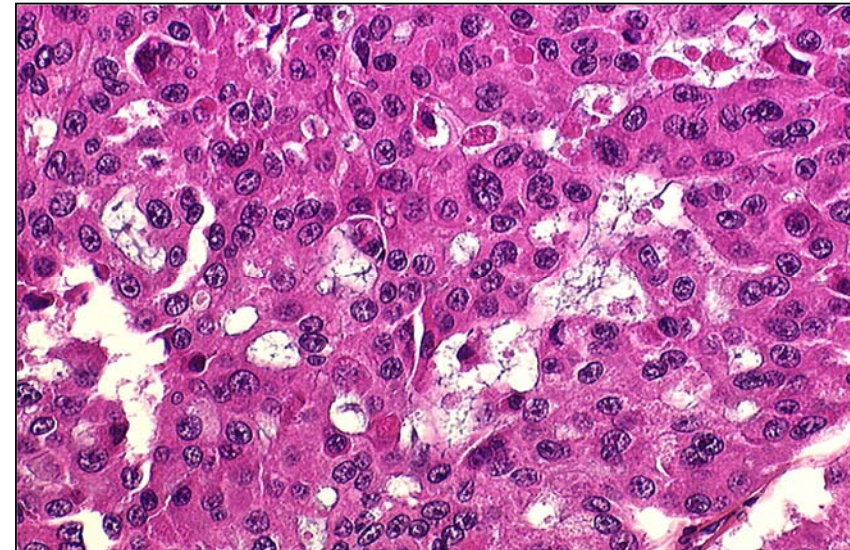
# Les tumeurs intracanalaires

## Lésions précurseurs de l'ADK

- Groupe hétérogène de lésions de pronostic différent
- OMS 2019 : 3 entités distinctes sur le plan morpho phénotypique sous tendu par des profils biologiques et moléculaires différents
  - Les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses
  - **Les tumeurs intracanalaires oncocytaires**
  - **Les tumeurs intracanalaires tubulo papillaires**

# Les tumeurs intracanalaires oncocytaires

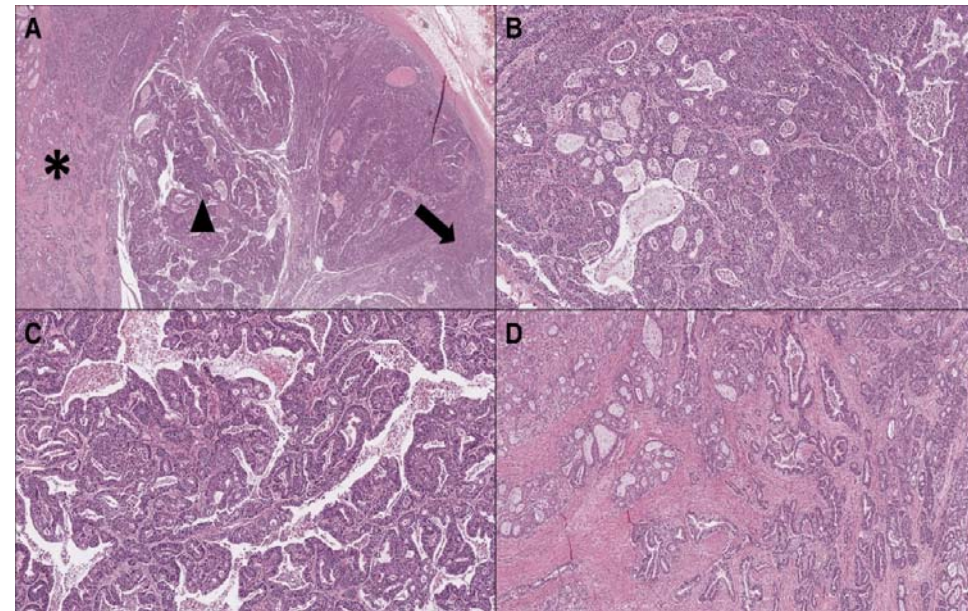
- Identifiable sur le plan cytologique par le caractère «oncocyttaire» des cellules tumorales
- Cytoplasme éosinophile granulaire abondant
- Atypies nucléaires ++ : noyaux ronds, volumineux, nucléoles++
- N élevée dysplasie de haut grade
- Dans 30% des cas : présence d'un contingent infiltrant
- MUC1+MUC6+/ MUC2 et MUC5AC –
- Association possible avec d'autres contingents
  - métaplasie intestinale (MUC2+/MUC5AC+)
- Stroma ++ avec PNN
- Dg diff :
  - TIPMP pancréatobiliaires
  - Forme solide avec le carcinome à cellules acineuse (BCL10)

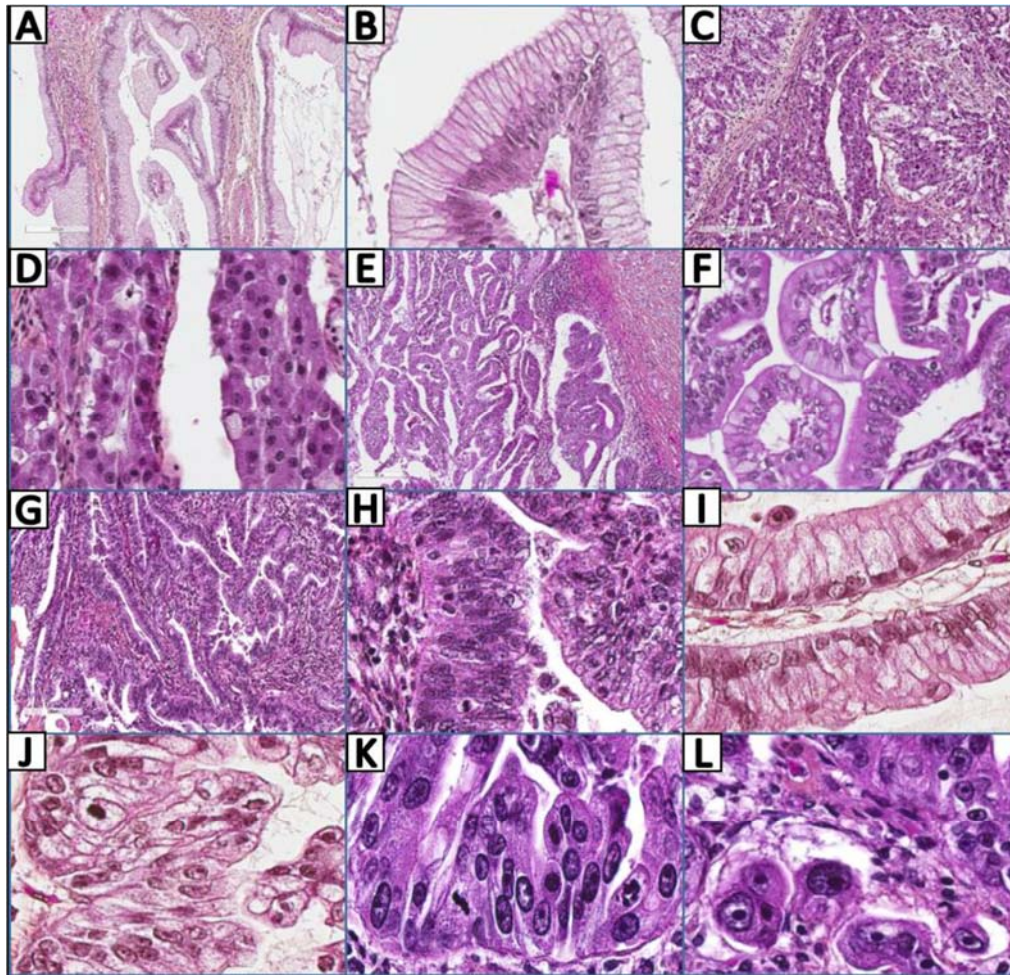




# Les tumeurs intracanalaires tubulopapillaires

- N femme
- < 1 % des tumeurs du pancréas exocrine
- Morphologie : tubes adossés et tassés avec une composante papillaire variable
- N élevée dysplasie de haut grade
- MUC1+MUC6+/ MUC2 et MUC5AC –
- Dg diff : carcinome à cellules acineuses (BCL10)

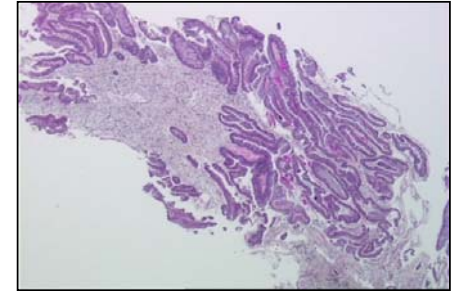




A et B : TIPMP de type gastrique au faible (A) et fort grossissement (B)  
 C et D : TIPMP de type oncocyttaire au faible (C) et fort grossissement (D)  
 E et F : TIPMP de type pancréato-biliaire au faible (E) et fort grossissement (F)  
 G et H : TIPMP de type intestinale au faible (G) et fort grossissement (H)  
 I : TIPMP en dysplasie de bas grade  
 J : TIPMP en dysplasie de grade modéré  
 K : TIPMP en dysplasie de haut grade  
 L : TIPMP avec adénocarcinome infiltrant

# Place de l'analyse anatomopathologique

- Pré opératoire : prélèvements sous échoendoscopie



- Per opératoire : gestion des examens extemporanés (recherche du cancer infiltrant, d'engainements périnerveux mais évaluation de la dysplasie délicate, risque de dg + par excès  $\Delta$ )
- Post opératoire :
  - Prise en charge macroscopique
    - Challenge : recherche du contingent infiltrant
    - Inclusion des lésions en totalité
  - items minimaux du CRAP

# CRAP

## items minimaux

- Classification OMS 2019/ degré de dysplasie
- Présence ou non d'un contingent infiltrant et taille du contingent infiltrant (pTNM)
- Taille et nombre de lésions
- Topographie des lésions
- Caractère diffus ou segmentaire
- Limites de résection chirurgicale
  
- Et après....
  - Si contingent infiltrant : étude en biologie moléculaire avec le panel « pancréas »
  - Sinon pas de pertinence en routine diagnostique ou pour la prise en charge thérapeutique actuellement

# A l'échelle moléculaire

- Mutations **activatrices** : GNAS (codon 201) et KRAS (parfois codons différents des ADK coliques ou pancréatiques comme le codon14)
  - KRAS : évènement précoce dans les ADK ≠ GNAS
- Mutations **inactivatrices** : RNF43 (présentes dans 50% des cas, associée à GNAS et KRAS), TP53, P16 et CDKN2A
- Plus rarement : IDH1, STK11, PTEN... < 5% des cas *Amato et al, 2014*
- Profil «mutations KRAS/GNAS » : dysplasie de bas grade
- Profil «altérations TP53/SMAD4/CDKN2A/PI3K » : dysplasie de haut grade/carcinome *Rift et al, 2022*
- Anomalies de hTERT corrélée avec des formes malignes ou à risque de transformation maligne
- Microenvironnement :
  - Dysplasie de bas grade : environnement pro inflammatoire
  - Dysplasie de haut grade et formes qui progressent vers le carcinome : diminution de l'environnement pro inflammatoire au profit de cellules des lignées myéloïde/macrophagique *Huang et al, 2022*

# A l'échelle moléculaire

- En fonction des sous types :
  - GNAS : N dans le sous type gastrique et intestinal
  - Dans les sous types gastriques : mutations de GNAS surtout le type pylorique ≠ variante décrite plus récemment de type « glandes fundiques » sans altérations de GNAS
  - CDX2 : facteur favorisant la transition d'un épithélium gastrique vers un épithélium intestinal associé à des mutations de GNAS
  - Oncocytaire :
    - Formes pures : bRAF/KRAS/TP53, *pas de GNAS* [Xiao et al 2011](#)
    - Formes mixtes avec contingent intestinal : GNAS/KRAS [Basturk et al, 2016](#)
  - Tubulopapillaire : PI3K/KRAS/bRAF mais GNAS bcp plus rarement [Yamaguchi et al, 2013](#)  
[Lubezky et al, 2011](#)