

**JFHOD** 21-24 MARS  
PARIS  
2013



# PEUT-ON DEPISTER LE CANCER DU PANCREAS ?

Dr P. GRANDVAL

Hôpital de Timone - Marseille

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

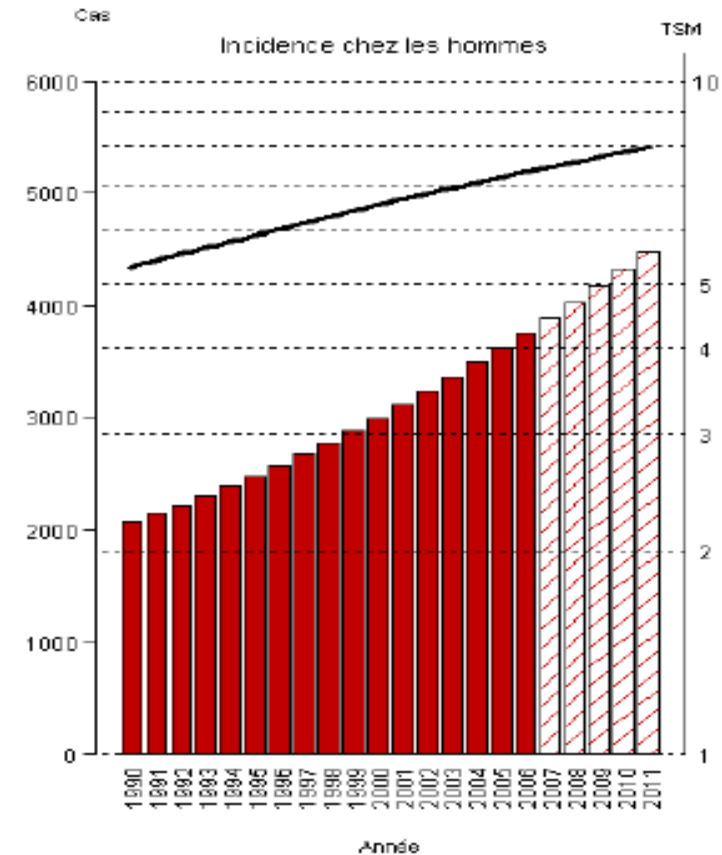
- ✓ Connaitre les lésions pré cancéreuses et les populations à risque d'adénocarcinome pancréatique
- ✓ A qui proposer le dépistage ?
- ✓ Par quels moyens diagnostique peut-on dépister le cancer du pancréas et avec quel rythme ?

## CONFLITS D'INTÉRÊT

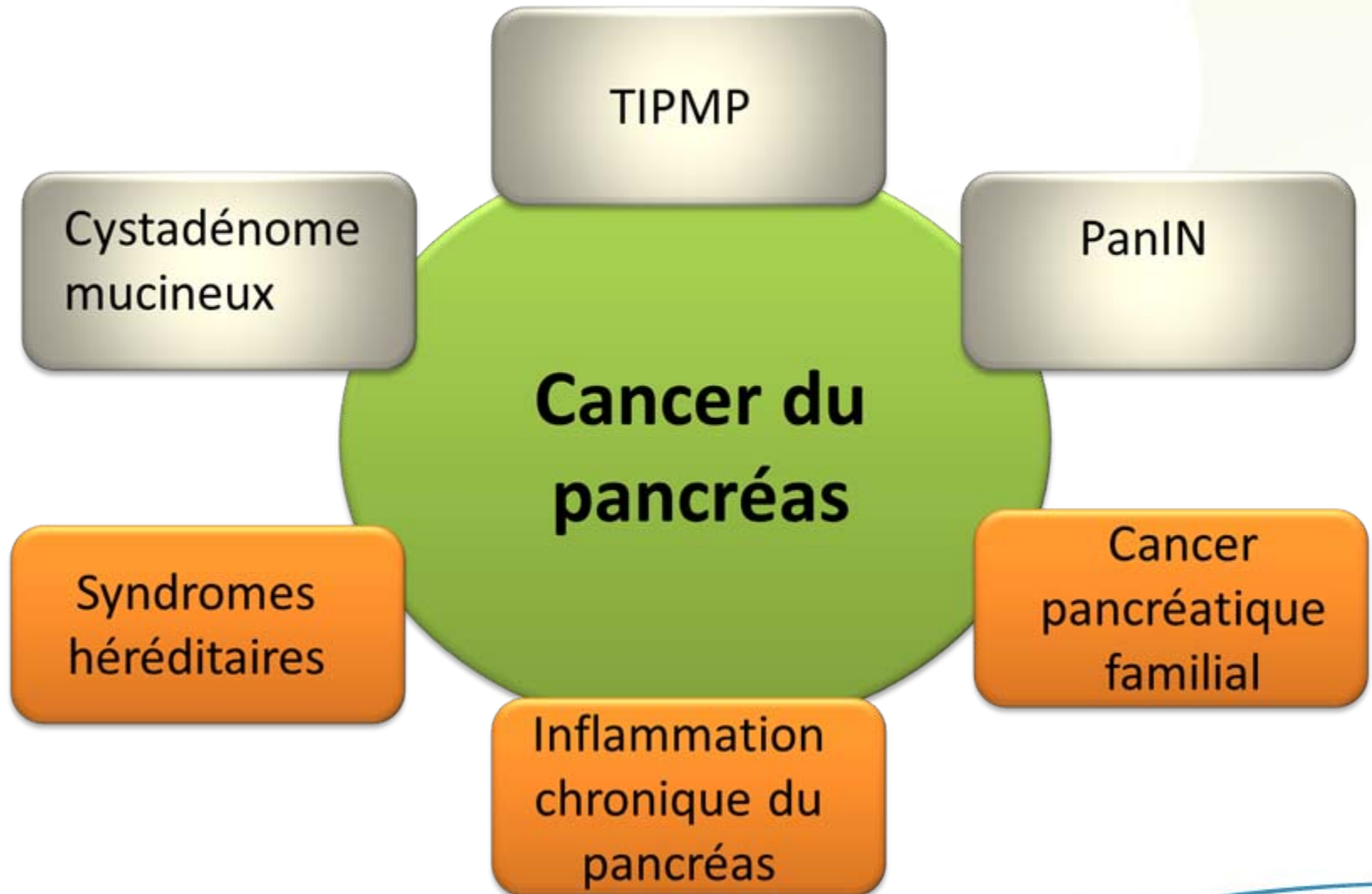
- Le Docteur Philippe GRANDVAL déclare ne pas être en situation de conflits d'intérêt

# ADENOCARCINOME DU PANCREAS

- 4° cause de décès par cancer en France et aux USA
- Incidence en augmentation (2-3%)
- Mortalité supérieure à l'incidence annuelle
- Proportion de survivants à 5 ans: 5, 8%
- Survie à 5 ans après chirurgie curative: 25%



# LÉSIONS ET SITUATIONS À RISQUE

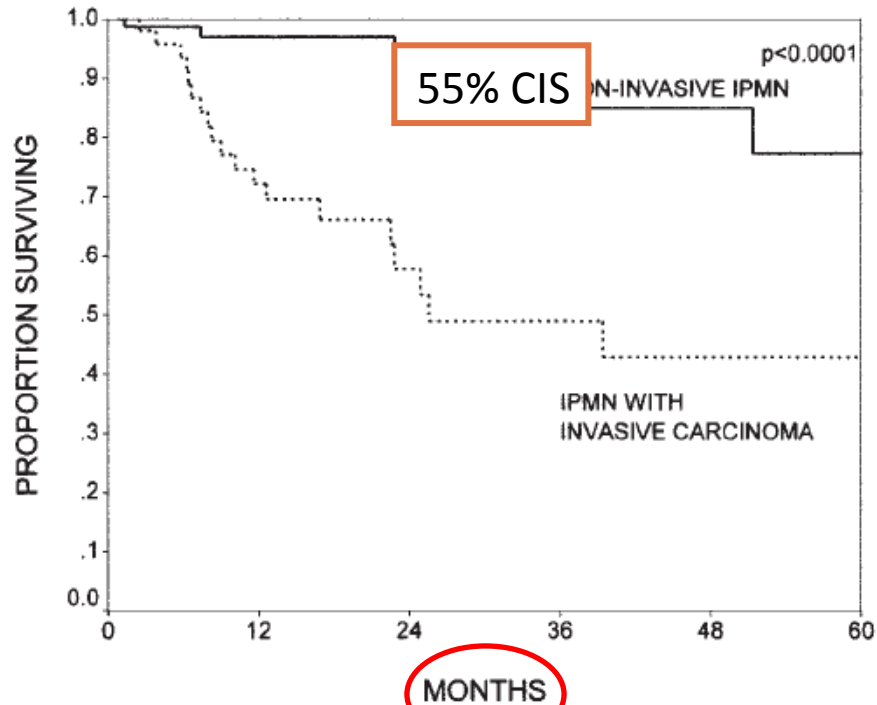


# INTÉRÊT D'UN DÉPISTAGE PRÉCOCE?

## Survies après pancréatectomie pour TIPMP:

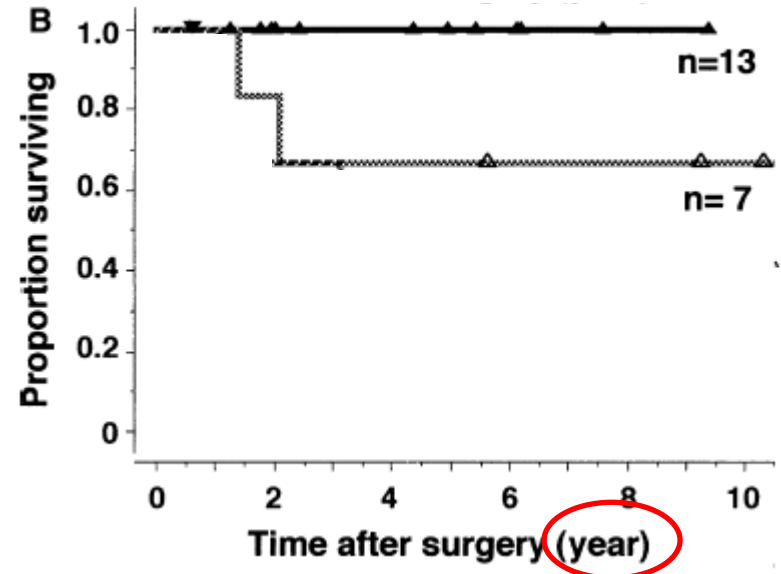
**Sohn T. et al.:** 136 TIPMP opérées

- 62% bénins
- 38% cancers invasifs



**Takahashi H et al:** 20 TIPMP opérées

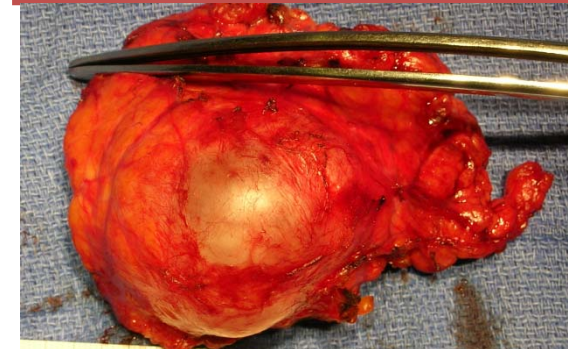
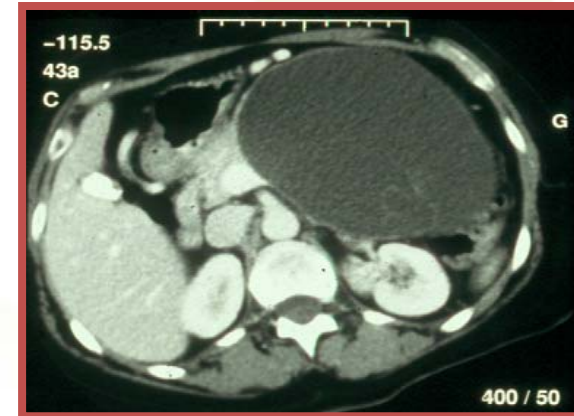
- 13 bénins
- 7 mini invasifs (CIS)



# CYSTADENOME MUCINEUX

- Kystes muco sécrétant, souvent > 5 cm
- Prédominance féminine, 40-50 ans
- Risque de transformation maligne:
  - 6-36% Reddy RP. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:1026-31
- **Suspectée devant:** Van der Waaij L. GIE 2005;62:383-9
  - Symptômes
  - Localisation céphalique
  - Taille > 6 cm
  - Parois épaisses
  - Proliférations intra kystiques
  - ACE intra kystique > 800 ng/ml
  - Cytologie positive

➤ **Indication chirurgicale**



# Tumeurs Intra canalaies Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP)

- Métaplasie des canaux pancréatiques
- Production de mucine
- Dilatations kystiques du canal principal et/ou des canaux secondaires
- Séquence adénome → dysplasie → CIS → Cancer
- 4 types histologiques:
  - Gastrique
  - Pancréato-biliaire
  - Oncocytaire
  - Intestinal (meilleur pronostic)



# Tumeurs Intra canalaies Papillaires Mucineuses Pancréatiques (TIPMP)

Le risque de cancer est fonction du type d'atteinte canalaire

- Prévalence de cancer dans les TIPMP opérées:

- Canal principal: **60%**

Schnelldorfer T. Arch Surg 2008;143:639-46

Salvia R. Ann Surg 2004;239:678-85

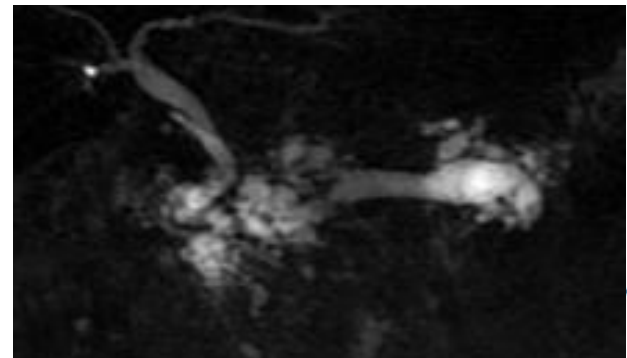
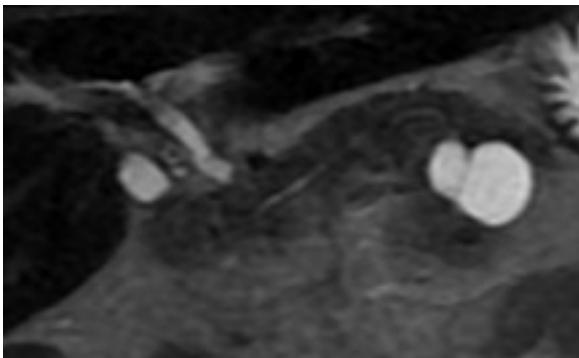
- Canaux secondaires: **18-22%**

Rodriguez JR. Gastroenterol 2007;135:72-9

- Risque d'apparition d'un cancer au cours du suivi d'une TIPMP des canaux secondaires:

- **6,9 à 15% à 5 ans**

Uehara H. Gut 2008;57:1161-5; Lévy P. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 ;4:460-8

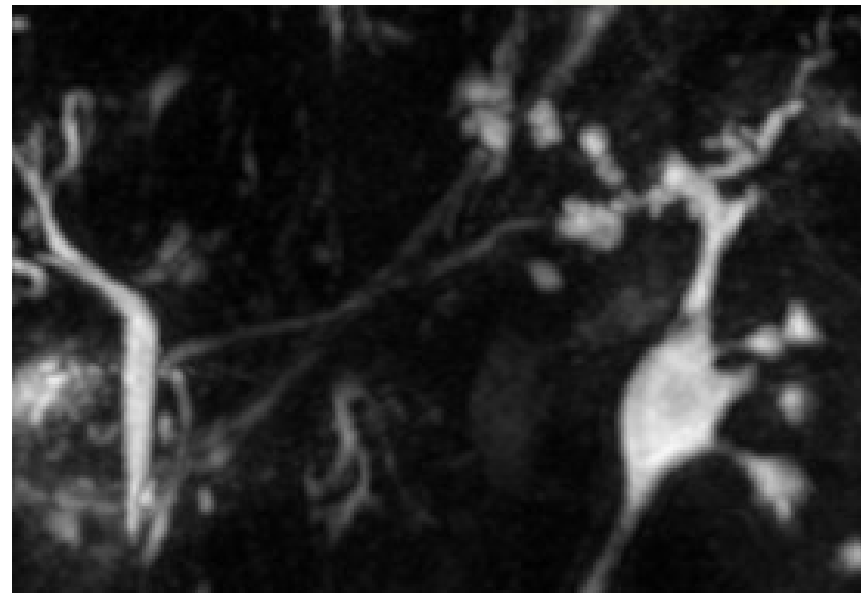


## SURVEILLANCE DES TIPMP

- **Atteinte canal principal ou mixte ⇒ Chirurgie**
- **Atteinte canaux secondaires: critères suspects**

(« worrisky feature »)

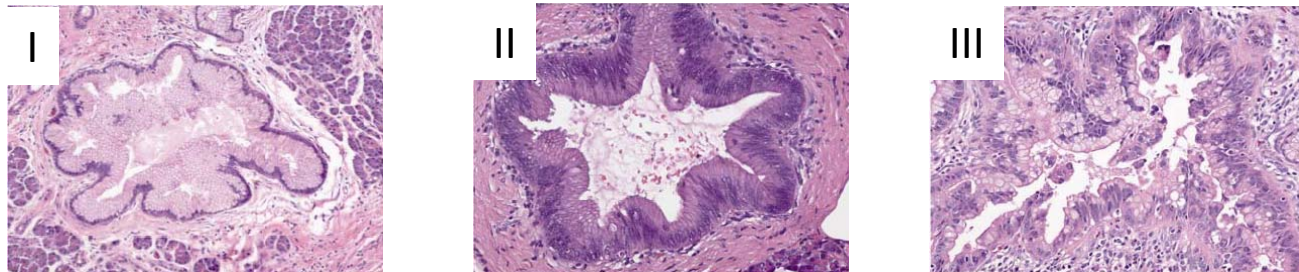
- Taille kyste > 3 cm
- Nodule mural (éliminer mucus)
- Parois épaisses
- Canal principal : 5-9 mm
- Modification brutale du calibre du Wirsung avec atrophie pancréatique distale
- Atypies de haut grade à la cytologie
- Augmentation rapide de taille d'un kyste



# PanIN (« pancreatic intra epithelial neoplasia »)

- Lésions microscopiques (<5mm), non visibles en imagerie (IRM/CT)
  - Touche les canaux secondaires (tête)
  - Caractérisées par un épithélium cylindrique, plan ou papillaire
- **Fréquentes:** **Andea A.** Mod Pathol 2003;16:996-1006
  - Pancréas normal: 82%
  - Pancréatite chronique: 60%
  - Cancer pancréatique: 16%
- 3 types de PanIN en fonction du degré d'atypie cellulaires

**Hruban RH.** Am J Surg Pathol 2001;25:579-586  
**Hruban RH.** Int J Clin Exp Pathol 2008;1:306-316



Pancréas normal  
Panc. chronique

Cancer

# PanIN: autres particularités

- **Moléculaires:**
  - similitude d'évènements avec le cancer du pancréas
  - Activation/ Extinction successive de gènes (KRAS2, SMAD4/DPC4, TP53, p16/CDKN2A)
- **Pas d'expression de MUC2 en immunohistochimie (≠TIPMP)**
- **PanIN et formes familiales de cancer du pancréas**
  - Histologie: **atrophie centro-lobulaire**
  - **Multifocalité des lésions**
  - **Echo-endoscopie: aspect de pancréatite chronique focal**

– Foyers échogènes	– Branches II <sup>aires</sup> visibles	– Irregularités canalaire
– Bandes échogènes	– Parois échogènes	– Kystes
– Lobularité,		– Calcifications
– Dilatation Wirsung		

# Syndromes héréditaires à risque de cancer pancréatique

	Gène	Risque de cancer pancréatique à 70 ans (%)
Syndrome de Peutz-Jeghers	STK11	36
FAMMM (mélanome)	CDKN2A, CDK4	17
Syndrome Sein – Ovaire	BRCA1, <b>BRCA2</b>	3-8
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2	<5
PAF	APC	<5

→ Si au moins un apparenté ayant un cancer pancréatique (1<sup>er</sup> degré)

# PANCRÉATITE CHRONIQUE HÉRÉDITAIRE

- Rare (mais 30% des pancréatites idiopathiques?)
- Responsable de pancréatites chroniques symptomatiques débutant dans l'enfance
- Penetrance élevée (80%)
- Génétique:
  - Mutation (R122H, N29I..) du trypsinogène cationique (PRRS1):
    - Auto activation permanente du trypsinogène intra pancréatique
    - Inflammation chronique
- Risque de cancer:
  - 11% à 50 ans, 40% à 70 ans
  - Risque majoré si branche paternelle (75%) et TABAC



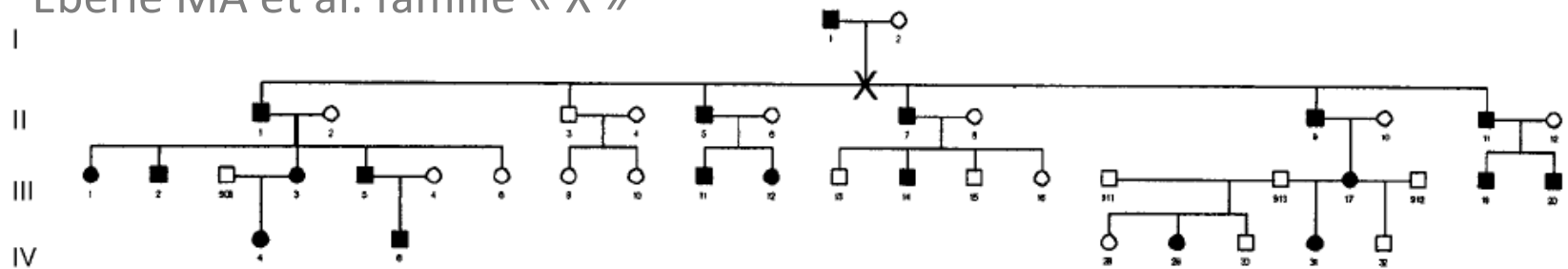
# CANCER PANCRÉATIQUE FAMILIAL

- **Définition:**

- 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré (3 apparentés quelque soit le degré)
- En l'absence de tout syndrome héréditaire

- **Génétique:**

- Eberle MA et al: famille « X »



- TAD, forte pénétrance (> 80%)
- Locus 4q32-34 (Lodscore 5,36)

- **Gènes candidats:**

- BRCA2 (muté dans 20%)
- Pallidine, PALB2, ATM

# RISQUE DE CANCER PANCRÉATIQUE DANS LES FORMES FAMILIALES

- 17-33% de cancers dans les familles de CaPaFa
- Risque fonction du nombre d'apparentés:
  - 32 ( $\geq 3$  apparentés); 6,4 (2 app.); 4,5 (1 app.)
- Age moyen
  - 61 ans
  - Diminue avec les générations (G1=70 a  $\Rightarrow$  G2=64 a  $\Rightarrow$  G3= 49 a)
- Facteurs de risques:
  - TABAC: OR 4-19,2
  - Genre: OR plus élevé si sexe masculin



# Résultats observés chez les patients asymptomatiques dépistés

## Canto MI et al 2012

- Consortium CAPS
- suivi de 216 patients à haut risque
- EUS/MRI

### Résultats:

42,6% de lésions:

- Kystiques (38,9%)
- Multiples
- Multifocales

Performance des examens:

- EUS > MRI > CT

5 pancréatectomies

- TIPMP ou PanIN dans tous les cas
- DHG chez 3 patients/ 5

## Langer et al 2009

- Registre allemand « FaPaCa »
- Suivi de 76 patients à haut risque
- EUS/MRI

### Résultats:

- EUS anormale dans 33% des cas (68% signes de PCC)
- MRI anormale dans 28%
- 7 pancréatectomies
- Pas de cancer
- 1 TIPMP
- Pan IN 1-2

International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer (Canto MI. Gut 2013;62:339–347)

- **A qui s'adresse le dépistage?**
  - Cancer pancréatique familial:
    - 3 ou + apparentés dont 1 au premier degré
    - 2 apparentés au premier degré
  - Porteurs de mutations: STK11/BRCA2/PALB2/p16/PRSS1/MMR
- **A quel âge dépister?**
  - Pas de consensus (50 pour CaPaFa?, 40 PCC héréditaire et Peutz-Jeghers?)

# International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer

- **Comment dépister?**

- Bilan initial: EUS/MRI (par operateurs expérimentés- attention au risque de surévaluation)
- CT si masse solide (et PCC héréditaire calcifiée)

- **Surveillance:**

- EUS/MRI
- Intervalle d'un an suggéré
- Réévaluation à 6-12 mois si modifications (kyste)

# CONCLUSIONS

- **Trois lésions pré cancéreuses:**
  - le cystadénome mucineux, les TIPMP et les PanIN.
- **Situations à risque:**
  - syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs (syndrome de Peutz-Jeghers, mélanome multiple familial – FAMMM-, syndrome sein-ovaire)
  - pancréatite chronique héréditaire
  - cancer pancréatique familial
- **Le cancer pancréatique familial:**
  - au moins 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré, atteints de cancer du pancréas.
- **Surveillance des personnes asymptomatiques à risques:**
  - 46% de lésions pancréatiques (écho endoscopies et IRM)

# CONCLUSIONS

- But des programmes de dépistage du cancer du pancréas dans les situations familiales à risque
  - Diminuer la mortalité par cancer du pancréas
  - Dépister principalement:
    - lésions en dysplasie de haut grade
    - cancers T1N0.
- Faible incidence + lourdeur des examens (opérateurs dépendants) + morbi-mortalité chirurgicale:
  - dépistages et suivi en centre expert

# POINTS FORTS

- **Trois types de lésions pré cancéreuses:** le cystadénome mucineux, les TIPMP et les PanIN.
- **Situations à risque de cancer du pancréas:** les syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs (syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome sein-ovaire, mélanome multiple familial – FAMMM-), la pancréatite chronique héréditaire, et le cancer pancréatique familial.
- **Le cancer pancréatique familial** est évoqué devant la présence d'au moins 2 apparentés au 1<sup>er</sup> degré, atteints de cancer du pancréas.
- Des lésions pancréatiques sont retrouvées dans 46% des **échoendoscopies et IRM** réalisées chez les patients inclus dans un programme de dépistage du cancer pancréatique familial.
- Le but des **programmes de dépistage du cancer du pancréas** dans les situations familiales à risque est de dépister des lésions en dysplasie de haut grade et des cancers T1N0. Leur relative faible fréquence implique de réaliser ces dépistages en centre expert et de réactualiser les modalités en fonction des connaissances.