

Tumeur Intra-canaulaire Papillaire et Mucineuse du Pancréas (TIPMP)

L. PALAZZO

Hôpital Beaujon, Clichy (France)

Intraductal Papillary Mucinous Tumour of the Pancreas (IPMTP)

Cette tumeur dont la dénomination OMS, remonte à il y a quelques années, est une entité connue depuis longtemps par les anatomo-pathologistes, mais qui a fait l'objet de nombreuses dénominations selon les pays et selon les périodes. Citons par exemple, le terme de papillomatose du pancréas, d'adénomatose des canaux pancréatiques, de maladie d'Itai (ductectatic mucine producing tumor), celui de tumeur mucineuse intra-canaulaire, d'ectasie canalaire mucineuse, d'intraductal mucin-hypersecreting tumor et celui d'intraductal papillary neoplasm et enfin celui très inapproprié de cystadénocarcinome intra-canaulaire.

Il s'agit d'une prolifération papillaire de l'épithélium canalaire, qui peut être localisée ou diffuse. Cette hyperplasie ou cette tumeur produit de manière exagérée, des mucines, la quantité de mucine produite étant variable, et expliquant les présentations anatomo-cliniques et radiologiques différentes. Le point commun de chacune des formes de cette maladie est qu'il existe des dilatations canalaire pseudo-kystiques.

Trois formes anatomo-radiologiques sont décrites :

— la forme localisée au canal principal (main duct type), la forme localisée aux canaux secondaires (Branch duct type) et la forme mixte touchant le canal principal et les canaux secondaires. Cette tumeur est potentiellement maligne. Dans les grandes séries chirurgicales, récemment publiées, il existait plus de 40 % de cancer invasif, près de 10 à 20 % de dysplasie sévère (carcinome in situ), et près de 30 à 40 % d'hyperplasie ou de dysplasie minime à modérée. L'homme est touché trois fois plus souvent que la femme, l'âge moyen étant situé entre 60 et 65 ans. Le mode de présentation clinique le plus fréquent est la pancréatite aiguë inexplicée, parfois à répétition, dont la caractéristique est de n'être jamais une pancréatite aiguë grave. Ce mode de présentation est observé dans près de 40 % des cas.

Une insuffisance pancréatique exocrine et/ou endocrine révèle la maladie dans 30 % des cas. Une présentation néoplasique témoignant d'une forme évoluée peut également être révélatrice de cette

maladie. Signalons enfin, un mode de découverte dont la fréquence augmente depuis quelques années, à savoir celui d'incidentalome d'imagerie, chez des patients asymptomatiques.

La localisation de la tumeur est préférentiellement la tête et l'isthme, qui représentent 60 à 70 % des cas, une atteinte corporeo-caudale isolée est retrouvée dans 10 à 20 % des cas, tandis qu'une atteinte diffuse est observée dans 10 à 20 % des cas.

La forme la plus fréquente est la forme localisée aux canaux secondaires (40 %), tandis que la forme localisée au canal principal et la forme mixte sont retrouvées dans 30 % des cas chacune.

La forme touchant le canal principal et la forme mixte sont de pronostic nettement plus péjoratif que la forme localisée aux canaux secondaires.

Cependant, le génie évolutif de ces tumeurs est d'une manière générale imprévisible puisque des histoires cliniques dépassant 20 ans avec histologiquement une dysplasie modérée ont été rapportées tandis que des évolutions foudroyantes vers des cancers très peu différenciés ont également été observées dans des formes apparemment totalement bénignes au début de la maladie. D'une manière générale, la tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse dans sa forme touchant le canal principal ou sa forme mixte est une indication opératoire *a priori* formelle sauf contre-indication liée au terrain, tandis que les formes localisées aux canaux accessoires peuvent être surveillées, lorsqu'elles sont de découverte fortuite, surtout lorsqu'elles touchent la tête du pancréas, obligeant à une intervention lourde.

Le type de l'intervention et notamment l'importance de l'exérèse repose sur le diagnostic d'extension longitudinale de la maladie le long des canaux pancréatiques. Ce diagnostic est difficile à l'aide des techniques d'imagerie, si bien que l'étude histologique per-opératoire extemporanée de la tranche de section, est indispensable, pour confirmer le diagnostic préopératoire de localisation, et juger du caractère complet de l'exérèse.

Tirés à part : D' L. PALAZZO, 30, rue d'Astorg, Paris (France).

Mots-clés : tumeur intra-canaulaire papillaire mucineuse, pancréas.

Key-words : intraductal papillary mucinous tumour, pancreas.

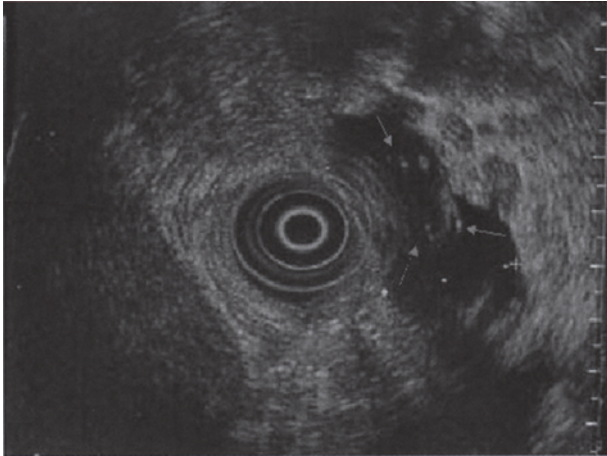


Figure 1

Dilatation majeure du canal de Wirsung corporel avec présence de filaments brillants, mobiles dans la lumière du canal de Wirsung correspondant aux interfaces entre le mucus et le suc pancréatique normal (flèche). On visualise également des canaux secondaires dilatés remplis obstrués par une prolifération tumorale (double flèche). Il s'agit donc d'une forme touchant le canal principal et les canaux secondaires.

Major dilatation of the Wirsung's duct body with presence of shiny and mobile filaments in the Wirsung's duct lumen corresponding to the interfaces between mucus and normal pancreatic juice (arrow). Dilated secondary ducts are also visualised, obstructed by a tumoral proliferation (double arrow). It is therefore a form affecting the main duct and the secondary branches.

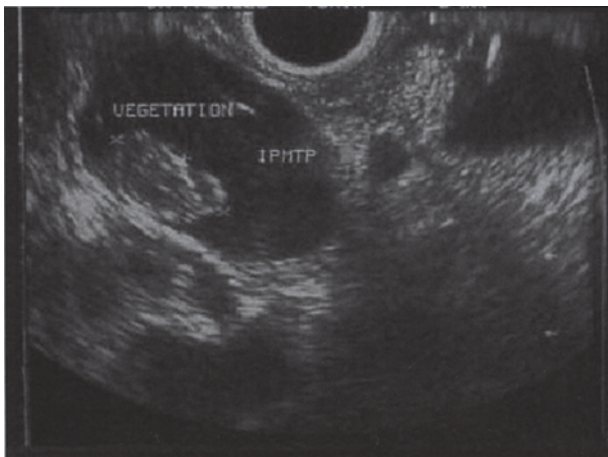


Figure 3

Tumeur intra-canales papillaire et mucineuse localisée à un canal secondaire du crochet du pancréas, qui est kystisé avec présence d'un nodule mural tumoral.

Intraductal papillary mucinous tumour located in a secondary duct of the pancreatic bend showing a cystic image with presence of a wall tumoral nodule.

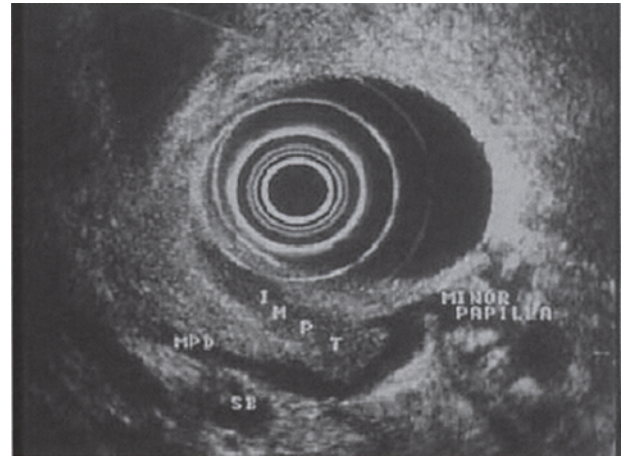


Figure 2

Tumeur intra-canales papillaire et mucineuse localisée à un canal secondaire de la tête du pancréas se drainant sur le canal de Santorini. Le bourgeon tumoral fait saillie dans la lumière du canal de Santorini.

Intraductal papillary mucinous tumour located in a secondary duct of the pancreatic head which is draining in the Santorini's duct. The tumoral bud is bulging in the Santorini's duct lumen.

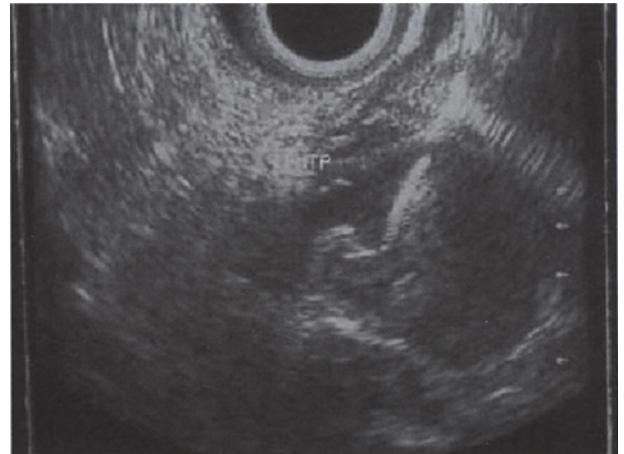


Figure 4

Biopsie écho-endoscopiquement guidée du nodule tumoral. Même patient que figure précédente.

Endosonographically guided biopsy of the tumoral nodule. Same patient as previous figure.

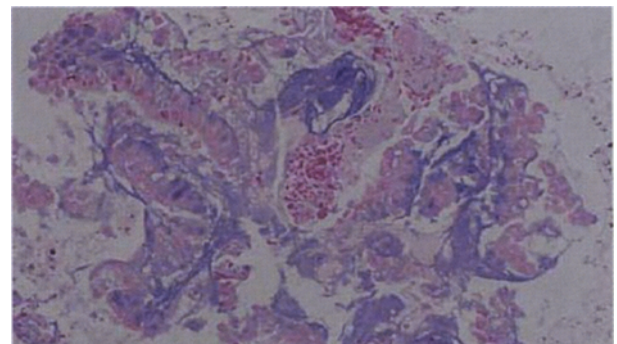


Figure 5

Examen histologique de la biopsie écho-endoscopiquement guidée retrouvant une prolifération papillaire en dysplasie modérée.

Histological examination of the endosonographically guided biopsy showing a papillary proliferation with moderate dysplasia.



Figure 6

Tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse localisée à un canal secondaire de la queue du pancréas, communiquant avec le canal pancréatique en écho-endoscopie, communication non retrouvée en Wirsungographie rétrograde ou en pancréato-IRM. Le diagnostic de certitude a été porté sur une ponction - biopsie - aspiration écho-endoscopiquement guidée qui a remené un liquide typiquement mucoïde avec une cytologie positive. L'exérèse chirurgicale a confirmé le diagnostic.

Intraductal papillary mucinous tumour located in a secondary duct of the pancreatic tail which communication with the pancreatic duct is seen by US endoscopy. This communication could not be found under retrograde Wirsungography nor pancreatic MRI. The accurate diagnosis was made on an endosonographically guided puncture biopsy which brought a typically mucosal liquid with positive cytology. The surgical exeresis confirmed the diagnosis.

IMAGERIE DES TIPMP

En échographie et en tomодensitométrie, il s'agit dans sa forme typique, d'une image kystique uni- ou multi-kystique, localisée au crochet du pancréas, à contour net, associée à une dilatation du canal principal dans la tête.

La pancréatographie rétrograde endoscopique est considérée comme l'examen de référence pour affirmer le diagnostic.

L'existence d'une papille béante par où s'écoule du mucus, retrouvée dans 40 à 50 % des cas, est pathognomonique de l'affection.

Une dilatation du canal principal avec présence d'une ou plusieurs lacunes mobiles est également caractéristique, chez un patient indemne de pancréatite chronique.

L'existence d'une dilatation d'un ou de plusieurs canaux du crochet du pancréas, contenant une lacune mobile est également tout à fait caractéristique. Cependant, le diagnostic différentiel wirsungographique entre une TIPMP et une pancréatite chronique est parfois difficile en l'absence d'écoulement de mucus par la papille, si bien que des avis spécialisés peuvent être demandés en cas de doute.

L'échoendoscopie a été récemment testée pour le diagnostic de cette affection. Ses résultats sont comparables à ceux de la wirsungographie rétrograde et supérieurs à ceux de l'échographie et du scanner. L'échoendoscopie a l'avantage de coupler étude endoscopique de la papille à la recherche d'un écoulement de mucus et d'étudier la totalité de l'arbre pancréa-

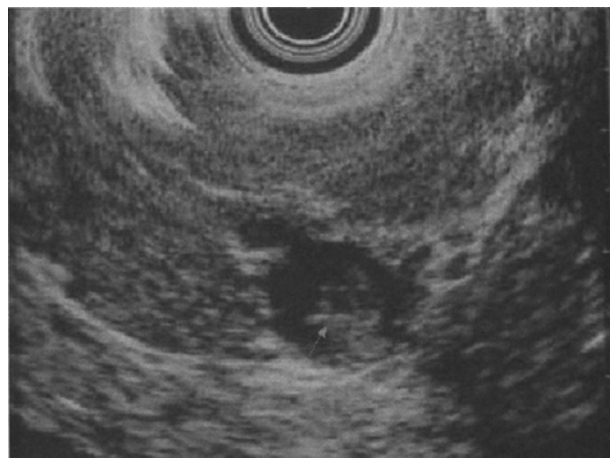


Figure 7

Tumeur intra-canaulaire papillaire et mucineuse localisée à un canal secondaire du crochet du pancréas. Présence de mucus intra-canaulaire (flèche).

Intraductal papillary mucinous tumour located in a secondary duct of the pancreatic bend. Presence of intraductal mucus.

tique. Elle permet ainsi de détecter des dilatations des canaux accessoires non opacifiés lors de la wirsungographie, de permettre un diagnostic différentiel formel entre un bouchon de mucus et une localisation tumorale intra-canaulaire, de détecter des petites dilatations kystiques des canaux accessoires invisibles en échographie ou en tomодensitométrie, et non opacifiées en wirsungographie, ce qui est un élément important, pour le diagnostic de diffusion de la maladie.

L'autre avantage de l'échoendoscopie est la possibilité de rechercher des signes de malignité intra-pancréatique, non détectables par les autres techniques d'imagerie, notamment lorsqu'il existe des formations polypôides qui franchissent les limites de la paroi canalaire, pour envahir le parenchyme avoisinant.

Cependant, ni l'échographie, ni le scanner, ni la cholangio-pancréatographie rétrograde, ni l'écho-endoscopie, ne sont à eux seuls, suffisamment prédictifs de l'existence d'une malignité invasive d'une part, et d'une localisation précise de l'extension longitudinale.

Pour ces deux facteurs essentiels à la prise en charge thérapeutique, l'écho-endoscopie et la Wirsungographie rétrograde font jeu égal, à savoir une précision diagnostique correcte dans un peu plus de 80 % des cas. C'est la raison pour laquelle la combinaison de ces deux examens doit être recommandée en l'état actuel des connaissances. Quand à la wirsungographie IRM, il s'agit d'une technique très séduisante dans cette maladie. Si elle est extrêmement démonstrative dans les formes typiques, sa valeur dans les formes plus difficiles et notamment dans les formes mixtes ou localisées aux canaux secondaires n'est pas démontrée actuellement et méritera des travaux prospectifs sur des séries importantes, avant d'être validée.

En cas d'impossibilité d'accéder à une échoendoscopie spécialisée sur le sujet, la pancréatographie IRM est un bon complément de la Wirsungographie rétrograde après bien sûr l'étape initiale incontour-

nable que constitue la réalisation de l'échographie et de la tomomodensitométrie, au mieux réalisée en mode spiralé.

RÉSULTATS DE LA PONCTION ASPIRATION EE GUIDÉE

Un CA 19-9 supérieur à 50,000 détecte 75 % des tumeurs mucineuses.

Un ACE supérieur à 400, un dosage des mucines M1 supérieur à 1.200 et un dosage du CA 72-4 supérieur à 40, affirment le diagnostic de tumeur mucineuse.

La cytologie en phase liquide (Thin Prep) est souvent positive dans les formes en dysplasie, plus rarement dans les formes simplement hyperplasiques.

La cytologie effectuée sur un nodule intra-canaulaire est presque toujours positive.

RÉFÉRENCES

1. CELLIER C., CUIILLERIER E., PALAZZO L., RICKAERT F., FLEJOU J.F., NAPOLEON B. *et al.* — Intraductal papillary and mucinous tumors of the pancreas : accuracy of preoperative computed tomography, endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography, and long-term outcome in a large surgical series. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 47, 42-49.
2. CUIILLERIER E., CELLIER C., PALAZZO L., DEVIERE J., RICKAERT F., FLEJOU J.F. *et al.* — Are there any pre-operative clinical and laboratory factors predicting of degeneration of intra-ductal papillary mucinous of the pancreas. *Ann. Chir.*, 1998, 52, 215-222.
3. HAMMEL P., BOUISSON M., PALAZZO L., BERTHELEMY P., BERNADES P., RUSZNIEWSKI P., VAYSSE N. — Diagnostic interest in Ki-ras gene mutations in fluid from cystic lesions of the pancreas (abstr). *Gastroenterology*, 1999, 116.
4. HAMMEL P., LEVY P.H., VOITOT H., LEVY M., VILGRAIN V., ZINS M., FLEJOU J.F., MOLAS G., RUSZNIEWSKI P.H., BERNADES P. — Pre-operative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology*, 1996, 108, 1230-1235.
5. KOITO K., NAMIENO T., NAGAKAWA T., SHYONAI T., HIROKAWA N., MORITA K. — Solitary cystic tumour of the pancreas : EUS-pathologic correlation. *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 45, 268-276.
6. LEVY M., LEVY P., HAMMEL P. *et al.* — Diagnostic des cystadénomes et cystadénocarcinomes du pancréas. Etude de 35 cas. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1995, 19, 189-196.
7. SUGIYAMA M., ATOMI Y., SAITO M. — Intraductal papillary tumors of the pancreas : evaluation with endoscopic ultrasonography. *Gastrointestin. Endosc.*, 1998, 164-171.
8. TERRIS B., PONSOT P., PAYE F., HAMMEL P., SAUVANET A., MOLAS G. *et al.* — Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2000, 24, 1372-1377.

This tumour, the WHO denomination for which dates from a few years ago, is an entity which has long been known to anatomopathologists but which has gone by many names in different countries and at different periods. Let us cite, for example, the terms papillomatosis of the pancreas, adenomatosis of the pancreatic ducts, Itai's disease (ductectatic mucin-producing tumour), mucinous intraductal tumour, mucinous ductal ectasia, intraductal mucin-hypersecreting tumour, intraductal papillary neoplasm and, lastly and highly inappropriately, intraductal cystadenocarcinoma.

It consists of a papillary proliferation of the ductal epithelium which may be localised or diffuse. This hyperplasia or tumour produces excessive mucin ; the amount of mucin produced is variable, which explains the different anatomoclinical and radiological presentations. The common feature of all forms of this disease is the presence of pseudocystic ductal dilata-tions.

Three anatomoradiological forms are described :

— the form located in the main duct (main duct type), the form located in the secondary ducts (branch duct type) and the mixed form affecting the main and secondary ducts. This tumour is potentially malignant. In the large surgical series published recently there weremore than 40 % invasive cancer, around 10 to 20 % severe dysplasia (carcinoma in situ), and around

30 to 40 % minimal to moderate dysplasia or hyperplasia. Men are affected three times more often than women, at an average age of between 60 and 65. The most frequent clinical presentation is unexplained acute pancreatitis, sometimes recurrent, the characteristic feature of which is that it is never severe acute pancreatitis. This presentation is seen in around 40 % of cases.

Exocrine and/or endocrine pancreatic insufficiency reveals the disease in 30 % of cases. A neoplastic presentation indicative of an evolved form may also point to this disease. We should lastly mention a manner of discovery the frequency of which has been increasing for several years, namely imaging incidentaloma in asymptomatic patients.

As a preference, the location of the tumour is the head and the isthmus, which represent 60 to 70 % of cases ; an isolated body-tail site is found in 10 to 20 % of cases, while diffuse tumour is observed in 10 to 20 % of cases.

The most frequent form is the form located in the secondary ducts (40 %), while the form located in the main duct and the mixed form are each found in 30 % of cases.

The form affecting the main duct and the mixed form have a clearly worse prognosis than the branch duct form.

However, the evolution of these tumours is generally unpredictable, as there have been reports of clinical histories of over 20 years with histologically moderate dysplasia, while rapid progress to highly undifferentiated cancers has also been observed in forms that appeared to be entirely benign at the start of the disease. Generally, mucinous papillary intraductal tumour in its main duct or mixed form is a formal a priori indication for surgery unless there is a terrain-related contraindication, while branch duct forms may be monitored, when they are discovered by chance, especially where they affect the head of the pancreas, which would require a major operation.

The type of operation, and in particular the extent of resection, depends on the diagnosis of longitudinal extension of the disease along the pancreatic ducts. This diagnosis is difficult using imaging techniques, although extemporaneous peri-operative histological examination of the incision edge is essential in order to confirm the pre-operative diagnosis of location and assess the full extent of resection necessary.

IMAGING OF IPMTP

In ultrasound and CT Scan, it consists in its typical form of a uni- or multi-cystic image, located at the bend of the pancreas, with a clear outline, associated with a dilatation of the main duct at the head.

Endoscopic retrograde pancreatography is considered the reference examination for making the diagnosis.

The existence of an open papilla through which mucus is flowing, found in 40 to 50 % of cases, is pathognomonic of the disease.

Dilatation of the main duct with the presence of one or more mobile defect is also typical in patients free of chronic pancreatitis.

The presence of dilatation of one or more ducts of the uncinata process of the pancreas, containing a mobile defect, is also entirely typical. However, wirsungographic differential diagnosis between IPMTP and chronic pancreatitis is sometimes difficult in the absence of mucus flow through the papilla, although specialist opinion may be sought if in doubt.

Echo-endoscopy has recently been tested for diagnosis of this disease. Its results are comparable to those of retrograde wirsungography and superior to those of ultrasound and CT scan. Echo-endoscopy has the advantage of combining endoscopic investigation of the papilla with examination for mucus flow, and of studying the whole of the pancreatic tree. It thus permits detection of dilatation of branch ducts not opacified

during wirsungography, formal differential diagnosis between a mucus plug and an intraductal tumour site, or a non calcified stone and detection of small cystic dilatations of branch ducts invisible to ultrasound or CT scan and not opacified during wirsungography, which is an important element in diagnosing spread of the disease.

The other advantage of echo-endoscopy is the possibility of looking for signs of intra-pancreatic malignancy not detectable with other imaging techniques, particularly when there are polypoid formations which extend beyond the limits of the duct wall to invade the neighbouring parenchyma.

However, neither ultrasound, CT scan, retrograde cholangio-pancreatography or echo-endoscopy alone are sufficiently predictive of invasive malignancy on the one hand and precise location of longitudinal extension on the other.

For these two key factors in therapeutic management, echo-endoscopy and retrograde wirsungography are neck and neck, namely acceptable diagnostic accuracy in a little over 80 % of cases. This is the reason why the combination of these two examinations must be recommended given the current state of knowledge. MRI wirsungography, for its part, is a highly attractive technique in this disease. While it is extremely demonstrative in typical forms, its value in difficult forms and particularly in mixed or branch duct forms has not yet been proven and warrants prospective studies in major series before it is validated.

If access to a specialist echo-endoscopy of the patient is impossible, MRI pancreatography is a good supplement to retrograde wirsungography, always of course after the essential initial step of echography and tomodensitometry, preferably in spiral mode.

RESULTS OF GUIDED EE ASPIRATION PUNCTURE

CA 19-9 greater than 50,000 detects 75 % of mucinous tumours.

ACE greater than 400, M1 mucin level greater than 1,200 and CA 72-4 level greater than 40 affirm the diagnosis of mucinous tumour.

Liquid phase cytology (Thin Prep) is often positive in the dysplasia forms, less so in simple hyperplastic forms.

Cytology on an intraductal nodule is almost always positive.