



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 078

# CARCINOME ADÉNOQUAMEUX DU PANCRÉAS À PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LITTÉRATURE.

*Thèse*

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

**Madame IDRISSI RHENIMI Bouchra**

*Née le 18 Novembre 1997 à Rabat*

*Médecin Interne au CHU Ibn Sina de Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés : Pancréas, adénosquameux, carcinome, histologie**

## **Membres du Jury :**

**Monsieur Mohammed OUKABLI**  
Professeur d'Anatomie Pathologique  
**Madame Amal DAMIRI**  
Professeur d'Anatomie Pathologique  
**Madame Hafsa CHAHDI**  
Professeur d'Anatomie Pathologique  
**Monsieur Ahmed JAHID**  
Professeur d'Anatomie Pathologique

**Président du jury**  
**Directeur de thèse**  
**Juge**  
**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ  
وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ  
وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 \_ 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 \_ 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022 : Professeur Mohamed ADNAOUI

**ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*

*Professeur Brahim LEKEHAL*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

*Professeur Amal THIMOU*

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

*Professeur Taoufiq DAKKA*

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

*Professeur Younes RAHALI*

- *Secrétaire Général*

*Mr. Mohamed KARRA*

**SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

*Mr. Abdellah KHALED*

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

*Mr. Najib MOUNIR*

- *Chef du service des Finances*

*Mr. Rachid BENNIS*

- *Chef su Service Informatique*

*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

---

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <i><u>Clinique Royale</u></i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
---------------------	------------------

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
--------------------	--------------------------

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <i><u>Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat</u></i>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie <i><u>Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat</u></i>
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <i><u>Dir. du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance</u></i>

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <i><u>Doyen de FMPT</u></i>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <i><u>Doyen de la FMPA</u></i>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale - <i><u>Directeur du CHIS Rabat</u></i>
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

-

### Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

#### Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

#### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJILIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat*  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique - *Doyen de la FMPR*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.*  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo - Phtisiologie

#### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*  
Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
Pr. BENZIANE Hamid \*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

#### Mars 2010

Pr. FILALI Karim \*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation  
Médecine Aéronautique

*Directeur ERSSM*

#### Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

#### Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

#### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

#### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr.BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr.BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr.BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr.BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr.CHAIB Ali *	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr.DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr.ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr.EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr.EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr.EL JAOUDI Rachid	Toxicologie
Pr.EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr.EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr.EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr.EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr.EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr.ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr.FIKRI Meryem	Radiologie
Pr.GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr.IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr.IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr.KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr.KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr.LATIB Rachida	Radiologie
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr.MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr.MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr.MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr.NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr.OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr.OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr.RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr.RATBI Ilham	Génétique
Pr.RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr.REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr.REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr.RKAIN Hanan	Physiologie
Pr.ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr.ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr.ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr.SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr.SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr.SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr.ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr.ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss \*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale \*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass \*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génycologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham \*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hyg.  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*  
Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM \*  
Pr. SAOUAB RACHIDA \*  
Pr. SBITTI YASSIR \*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD \*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM \*

Radiothérapie

**SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham *	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane *	Pharmacognosie

---

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Le Doyen*



*Je remercie Allah tout puissant pour m'avoir accompagné durant les épreuves de  
ma vie. Pour m'avoir permis de bien mener mes études et de donner le meilleur de moi-  
même.*

*Qu'Allah nous aide à ne pas nous égarer du droit chemin et qu'il nous accompagne à  
exercer la médecine en toute loyauté en gardant le bien-être de nos patients en première  
ligne.*

*Louange à ALLAH le miséricordieux*

الحمد لله

الذي بنعمته تتم الصالحات

### ***A mon très cher père:***

Rien ne saurait exprimer mon amour et ma considération pour tous les sacrifices que tu as fait pour moi. Tu as été le père exemplaire, l'ami et le conseiller. J'espère avoir réalisé en ce jour un de tes rêves et être digne de ton éducation, ton nom, les hautes valeurs que tu m'as inculqué et de ta confiance. Que ton existence pleine d'amour et de sagesse puisse me servir d'exemple dans ma vie. Que dieu te garde, te procure bonheur, longue vie et santé pour que tu restes le flambeau qui illumine mon chemin.

### ***A ma très chère mère:***

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Tu m'as donné la vie. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu as toujours su me donner sans compter. Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as pu endurées en m'accompagnant durant mon long parcours, je ne peux t'exprimer que de la gratitude absolue. Rien ne saura te prouver maman à quel point je t'aime. Que Dieu te préserve et t'accorde santé et longue vie.

### ***A mes très chers frères Zak et Abdel :***

A tous les moments que nous avons passés ensemble. Tout est gravé dans le plus profond de ma mémoire, témoin de notre amour et complicité .... Je vous remercie de m'avoir soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite aussi bien sur le plan professionnel que personnel. Je vous aime mes grands frères.

### ***A mon petit bout de chou Mohamed :***

Tu es ma source de bonheur et de douceur, Je remercie le bon Dieu de ta présence et je le prie de te protéger, tu m'as rendu la Tati la plus heureuse du monde! Sache bien que je serais toujours là pour toi et je t'aimerais toujours d'un amour inconditionnel.

### ***A mes belles-sœurs : Sarah et Kaoutar:***

Cela fait quelques années que vous partagez la vie de mes frères, celle de notre famille, et la mienne par la même occasion.

Mes belles-sœurs, mais aussi mes grandes Sœurs. Je sais enfin ce que suis que le bonheur d'avoir des grandes sœurs sur lesquelles on peut compter, moi qui n'en ai jamais eu. Je vous dis merci et je vous souhaite bonheur, réussite et prospérité.

***A toute ma famille, oncles tantes et leurs conjoint(e), cousins et cousines maternels et paternels :***

*Je me permets de vous dédier ce travail du fond du cœur, je vous souhaite le bonheur et la bonne santé.*

***A mes amis :***

***A Basma :***

*La sœur que je n'ai jamais eu, déjà 13 ans d'amitié, tu as su être présente à chaque étape importante de ma vie en me soutenant et en étant toujours présente, je t'en serai toujours reconnaissante. J'espère que tu brilleras dans ta carrière professionnelle et que tu trouveras le bonheur là-bas. Je t'aime sœurlette.*

***A Badra :***

*Notre amitié a débuté le jour du concours de médecine, et depuis notre amitié n'a fait que grandir d'avantage, nous avons passé tous nos examens ensemble jusqu'au concours d'internat que l'on a réussi ensemble. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans ta vie personnelle et en tant que Gyggy je suis sûr que tu seras exceptionnelle.*

***A Ghita :***

*J'ai une chance inestimable de t'avoir connu ma ghitou, je te remercie infiniment pour ton soutien et ton aide qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. Tu m'as toujours soutenue tout au long de mon parcours. Je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur. Que notre fraternité reste éternelle.*

***A Salaha, Mouad, Oussama, Fariss, Guedira, Jirari et tous mes amis:***

*Vous étiez toujours là pour me reconforter et me soutenir dans les moments les plus durs. Je vous remercie pour ce joli parcours que nous avons pu réaliser ensemble. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde.*

***Aux frères de l'Amir :***

*J'espère que ce travail s'élèvera à la hauteur de l'excellence que cette association porte. L'internat est un parcours d'élite qui représente ma plus grande fierté. J'espère que cette association brillera éternellement et je serai toujours redevable à cette école de vie.*

*Au comité de l'AMIR 2022 :*

*Idrissi Khaldi Badra- Karmane hamza- Achemlal amine- Berrada hamza- Soufiani ilias- Kaddouri Soufiane.*  
*Nous avons réalisé de nombreux projets ensemble, œuvré à perpétuer les traditions de nos anciens, milités à garder*  
*cette association fleurissante. Je me suis découverte cette année une seconde famille, en vous souhaitant*  
*l'épanouissement dans votre vie personnelle et professionnelle et en espérant avoir l'honneur de retravailler à vos*  
*côtés.*

*A tous ceux qui comptent pour moi et que j'ai involontairement omis de citer.*

*A tous mes maîtres et enseignants tout au cours de mes études.*



*Remerciements*

*A Notre Maître et Président du Jury Monsieur le Professeur Mohammed OUKABLI*

*Professeur de l'enseignement supérieur et*

*Chef de service d'anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat*

*Je suis infiniment sensible à l'insigne honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence de ma thèse. Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement professionnel sans limites et vos qualités humaines sont pour moi un objet d'admiration et un exemple dans l'exercice de la profession.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime*

*A Notre Maître et Rapporteur de thèse : Pr Amal DAMIRI*

*Professeur agrégée d'anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat*

*Merci pour la qualité de votre encadrement, pour votre grande disponibilité, et pour votre aide dans la réalisation de ce travail. J'ai eu la chance et le grand plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie. Votre sérieux, votre dévouement, amour pour ce métier et vos qualités nous servent d'exemple.*

*Veillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements avec toute la reconnaissance et l'appréciation que je vous témoigne.*

*A notre maître et juge de thèse : Pr Hafsa CHAHDI*

*Professeur agrégée d'anatomie-pathologique de l'hôpital militaire Mohamed V de Rabat*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter aimablement de siéger dans ce jury. Vos compétences professionnelles, votre disponibilité et votre gentillesse suscitent respect et admiration. Permettez-moi, cher Maître, de vous exprimer ma reconnaissance et mon respect à travers ce modeste travail.*

*A notre maître et juge de thèse : Pr Ahmed JAHID*

*Professeur agrégée d'anatomie-pathologique au CHU AVICENNE de Rabat*

*Je suis infiniment heureuse de pouvoir vous compter parmi les jurys.*

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et je vous prie de croire en mon respect et gratitude*

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire

**ACC** : Carcinome à cellules acineuses

**ADK** : Adénocarcinome

**AFA** : Alcool-formol-acétique

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien

**AMS** : Artère mésentérique supérieure

**AP**: Adénocarcinome pancréatique

**APC** : Antigenpresentingcell

**APD** : Artère pancréatico-duodénale

**ASCP**: Carcinome adénosquameux du pancréas

**ATM** : Ataxiatelangiectasiamutated

**BRCA2**: Breast cancersusceptibility 2

**CAS** : Carcinome adénosquameux

**CA19-9** : Antigène carbohydre sialyl Lewis a

**CCK** : Cholécystokinine-pancréozymine

**CK** : Cytokeratin

**CPRE** : Cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

**CSC** : Cellule souche cancéreuse

**CT** : Chimiothérapie

**DPC** : Duodenopancreatectomie céphalique

**DPT** : Duodénopancréatectomie totale

**EC** : Cellule entérochromaffine

**EE** : Écho-endoscopie

**EGFR** : Épidermal growth factor receptor

**FC** : Fréquence cardiaque

**FDR** : Facteur de risque

**GCS** : Score de glasgow

**GGT** : Gamma glutamyl transférase

**HNCC** : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

**H&E** : Hématoxyline et éosine

**IHC** : Immuno histochimie

**IMC** : Indice de masse corporelle

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**KRAS** : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**KI-67** : Marker of proliferation ki 67

**MO** : Microscope optique

**MUC1** : Transmembraneglycoprotein mucin 1

**PAL** : Phosphatases alcalines

**PALB2** : Partner and localizer of BRCA2

**PAS** : Periodicacidschiff

**PDAC** : Pancreaticductaladenocarcinoma

**PDL1** : Programmedcelldeath ligand 1

**PP** : Polypeptide pancréatique

**p16INK4** : Inhibitorcyclindependent kinase 4

**P53** : Tumorprotein 53

**RT** : Radiothérapie

**SMAD4** : Mothersagaistdecapentaplegichomolog 4

**SPG** : Splénopancréatectomie gauche

**TA** : Tension artérielle

**TC** : Tronc cœliaque

**TDM** : Tomodensitométrie

**TEP** : Tomographie par émission de positrons

**TIPMP** : Tumeurs intracanales papillaires et mucineuse

**TP53** : Transformation relatedprotein 53

**TTF1** : Thyroid transcription factor 1

**VBP** : Voie biliaire principale

**VIP** : Vasoactive intestinal peptide

**VMS** : Veine mésentérique supérieur

**VP** : Veine porte

**VPD** : Veine pancréatico-duodénale

**NT**: Winglessrelatedintegration site

## Liste des Figures

Figure 1 :Développement embryonnaire du pancréas.....	4
Figure 2 :Développement embryonnaire du pancréas.....	4
Figure 3 :Situation normale du pancréas.....	5
Figure 4 :Aspect macroscopique normal du pancréas et ses rapports.....	6
Figure 5 :Anatomie du pancréas.....	7
Figure 6 :Coupe transversale montrant les différents segments du pancréas.....	8
Figure 7 :Vaisseaux sanguins et ganglions lymphatiques du pancréas. Les principales artères (rouge) et veines (bleu) irriguant le pancréas, ainsi que les principaux ganglions lymphatiques (vert).....	8
Figure 8 :Vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas. ....	9
Figure 9 :Vue antérieure montrant le retour veineux du pancréas. ....	10
Figure 10 :Vue antérieure montrant le drainage lymphatique du pancréas.....	11
Figure 11 :Photomicrographie du pancreas: C: canaux interlobulaires I: ilots de langerhans S: tissu conjonctif areolaire .....	11
Figure 12 : Photomicrographies en ME montre une partie d'acinus pancréatique avec sa lumière centrale L.....	12
Figure 13 :Photomicrographies (a : acini glandulaires Ce: canal inter lobulaire S: tissu conjonctif de soutien .....	14
Figure 14 :Photomicrographie du pancréas (b) CC: cellules Centro acineuses C: canaux intercalaires .....	14
Figure 15 :Ilots de Langerhans.....	16
Figure 16 :Hematoxyline Alun de chrome de gomori/phloxine x320.....	17
Figure 17 :Cellules sécrétant le glucagon .....	18
Figure 18 :Régulation et mécanismes moléculaires de la sécrétion dans les cellules acineuses et canalaire pancréatiques. Représentation des mécanismes moléculaires de la sécrétion pancréatique dans la moitié inférieure de l'image et régulation de la sécrétion pancréatique dans la moitié supérieure de l'image et changements des concentrations luminales de Cl <sup>-</sup> et HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> dans la lumière .....	20

Figure 19 :La fonction endocrine du pancréas implique la sécrétion d'insuline (produite par les cellules bêta) et de glucagon (produit par les cellules alpha) dans les îlots pancréatiques. Ces deux hormones régulent le taux de métabolisme du glucose dans l'organisme. La micrographie révèle les îlots pancréatiques. LM × 760. Les cellules acineuses exocrines sont également visibles.....	21
Figure 20 :Régulation homéostatique de la glycémie .....	22
Figure 21 :Anatomie et histologie du pancréas. A) L'anatomie du pancréas et les repères anatomiques adjacents. B) Illustration schématique de l'histologie du pancréas. C) Gros plan d'un acini individuel .....	24
Figure 22 :Scanner abdominal : métastases hépatiques (coupe axiale) .....	28
Figure 23 :IRM : formation solide et kystique de la queue du pancréas (Flèche rouge) (séquence T1 section axiale) .....	29
Figure 24 :Aspect macroscopique (1): Masse solide de la queue du pancréas avec un aspect normal de la rate.....	30
Figure 25 :Aspect macroscopique (2) : Masse solide et kystique de la queue du pancréas.....	30
Figure 26 :Aspect macroscopique (3) : Masse solide et kystique de la queue du pancréas.....	31
Figure 27 :A Prolifération tumorale avec composante adénocarcinomateuse et squameuse à faible grossissement HEx100 .....	32
Figure 28 :B Prolifération tumorale avec composante squameuse à moyen grossissement HE x200.....	32
Figure 29 :Aspect échographique normal du pancréas .....	47
Figure 30 :Carcinome adénosquameux du pancréas .....	47
Figure 31 :Image scannographique montrant un aspect normal du pancréas.....	48
Figure 32 :Carcinomeadénosquameux du pancréas .....	48
Figure 33 :Masse kystique au niveau de la queue du pancréas .....	49
Figure 34 :Atteinte localement avancée de la queue pancréatique .....	49
Figure 35 :IRM normal du pancréas .....	50
Figure 36 :Échographie endoscopique montrant une lésion kystique anéchogène de 5,3 × 4 cm avec une paroi d'épaisseur irrégulière et de multiples nodules muraux dans la queue pancréatique. ....	51

Figure 37 :Hyperfixation de la tumeur au PET scan .....	52
Figure 38 :Image de laparoscopie .....	53
Figure 39 :Amas de cellules malignes avec des noyaux superposés désorganisés et un pléomorphisme montrant des structures tridimensionnelles de type glande abortive avec signe de kératinisation. ....	58
Figure 40 : Biopsie pancréatique percutanée radio guidée.....	60
Figure 41 : Biopsie chirurgicale d'une masse pancréatique .....	61
Figure 42 :Biopsie chirurgicale .....	62
Figure 43 :Pancréatectomie gauche.....	64
Figure 44 :Pancréatectomie médiane .....	64
Figure 45 : Pancréatectomie totale .....	65
Figure 46 :Pièce anatomo-pathologique d'une duodéno pancréatectomie .....	65
Figure 47 :Intervention de WHIPLE.....	66
Figure 48 : Masse solide et kystique de la queue du pancréas .....	66
Figure 49 : Les zones squameuses et glandulaires du carcinome adénoquameux du pancréas présentent des boyaux matures de cellules malignes squameuses avec kératinisation .....	68
Figure 50 :Image à faible grossissement du carcinome avec nécrose centrale et différenciation malpighienne focale sur le bord droit (flèche) .....	68
Figure 51 :Stroma desmoplastique et perles cornées au niveau des cellules malpighiennes.(125) .....	69
Figure 52 :Contingents glandulaire et squameux .....	70
Figure 53 :Contingent glandulaire associée à une composante malpighienne peu différenciée.....	70
Figure 54 :Les caractéristiques histologiques de la tumeur qui est entourée d'un tissu fibreux dense, montrant (a) un carcinome épidermoïde modérément à peu différencié composé de nids irréguliers de cellules polygonales sans mucine et cytoplasme éosinophile .....	72
Figure 55 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la cytokératine 5/6 (x100). 73	
Figure 56 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la cytokératine 7(x100).....	73

Figure 57 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la P63 qui estspécifiquement positive pour le composant malpighien (x100) .....	74
Figure 58 :Le contingent glandulaire est largement positif pour la mucicarmines qui estpositive au niveau des cellules gobelets. (x200) .....	74
Figure 59 :Duodenopancreatectomiecephalique: limite de résection en cas deconservation antropylorique et en cas d'antrectomie .....	80
Figure 60 :Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) avec anastomoses biliaire, digestive et pancréatique pour rétablir les circuits d'écoulement de la bile, des aliments et des sécrétions pancréatique .....	81
Figure 61 :Résection de la queue du pancréas généralement associée à une ablation de la rate .....	81
Figure 62 :La pose de prothèse biliaire .....	84
Figure 63 :Image après coloration à l'hématéine éosine montrant un carcinome adénoquameux (a) .....	90
Figure 64 : Expression de PD-L1 par le SCc (b).....	90
Figure 65 : Image d'une pièce macroscopique montrant une tumeur siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques avec une bordure peu nette (a). .....	91
Figure 66 :Histologiquement, présence de SCc et d'ACC , le premier occupant plus de 30 % de la tumeur. (b).....	91
Figure 67 : Le SCc a été confirmé par la coloration p40 (c).....	92
Figure 68 :Expression de PD-L1 dans les échantillons de PASC réséqués. L'expression de PD-L1 a été observée sur la membrane du SCc (d).....	92
Figure 69 : Inversement, l'expression de PD-L1 n'a pas été identifiée dans l'ACC (★).(189)	93

## **Liste des Tableaux**

Tableau 1 : Les hormones du pancréas .....	23
Tableau 2 : Principaux syndromes héréditaires de prédisposition à l'adénocarcinome pancréatique. ....	26
Tableau 3 : Incidence de l'ASCP .....	38
Tableau 4 : Survie spécifique à la maladie.....	97

## Sommaire

I. INTRODUCTION .....	1
II. RAPPEL.....	3
1. EMBRYOLOGIE.....	3
2. ANATOMIE.....	5
a. Situation.....	5
b. Aspect.....	6
c. Structure.....	6
d. Configuration externe .....	7
e. Vasularisation .....	8
i. Vascularisation artérielle .....	9
ii. Vascularisation veineuse .....	10
f. Les lymphatiques.....	10
g. Innervation.....	11
3. HISTOLOGIE .....	11
3.1-PANCREAS EXOCRINE : .....	12
3.2-PANCREAS ENDOCRINE : .....	15
a. Les Ilots de Langerhans:.....	16
b. Les Cellules du pancréas endocrine.....	18
4. PHYSIOLOGIE .....	19
5. ETHIOPATHOGENIE : .....	25
III. PRESENTATION DE L'OBSERVATION.....	27
IV. DISCUSSION .....	34
1. DEFINITION : .....	34
2. EPIDEMIOLOGIE.....	34
a. Épidémiologie descriptive: .....	34
b. Épidémiologie analytique :.....	35
i. Facteurs de risques endogènes : .....	35
ii. Facteurs de risques exogènes : .....	36
3. INCIDENCE DU CARCINOME ADÉNOSQUAMEUX DU PANCRÉAS: .....	38
4. CLASSIFICATIONS OMS 2019 DES TUMEURS DU PANCREAS .....	39

5. DIFFERENTES LOCALISATIONS ORGANIQUES DU CARCINOME ADENOSQUAMEUX :	42
6. CLINIQUE	43
a. Tableau typique :	43
b. Tableau atypique :	44
c. Les modes de révélation :	44
d. Les causes du retard de diagnostic :	45
7. IMAGERIE	45
a. Échographie	46
b. Tomodensitométrie(TDM)	48
c. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	50
d. L'Écho endoscopie	50
e. Tomographie par émission de positrons	52
f. Laparoscopie	53
8. BIOLOGIE	54
a. Bilan biologique standard :	54
b. Marqueurs biochimiques classiques type carbohydate :	54
9. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIE	57
a. MOYENS D'ETUDE :	57
i. Cytologie :	57
ii. Examen extemporané :	58
iii. Biopsie :	59
b-EXAMEN DES PIECES OPERATOIRES :	62
i. Pieces operatoires	62
ii. Aspect macroscopique :	65
iii. Analyse microscopique:	67
c-ÉTUDE IMMUNO-HISTOCHIMIQUE :	71
d-ETUDE MOLECULAIRE ET CYTOGENETIQUE :	75
e-FACTEURS DE PRONOSTIC :	76
f-LES ELEMENTS DU COMPTE RENDU :	78
g-DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :	78
10. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	79

a.	BUT .....	79
b.	MOYENS THERAPEUTIQUES :.....	79
i.	Chirurgie.....	79
ii.	Traitement endoscopique : .....	83
iii.	Chimiothérapie et radiothérapie .....	84
iv.	La thérapie ciblée .....	86
xv.1-	Généralités : .....	86
xv.2-	Thérapie ciblée et carcinome adénosquameux du pancréas : .....	88
xv.3-	Essai clinique du national cancer institut : .....	93
c.	INDICATIONS THERAPEUTIQUES : .....	94
i.	Tumeur résécable d'emblée: .....	94
ii.	Tumeur borderline:.....	95
iii.	Tumeur localement avancée :.....	95
d.	PRONOSTIC ET SURVIE.....	96
V.	CONCLUSION.....	99
VI.	RESUMES .....	100
VII.	BIBLIOGRAPHIE .....	103

## I. INTRODUCTION

Le Cancer du pancréas correspond à une tumeur solide agressive souvent découverte à un stade avancé ou métastatique,

Cette tumeur représente le 2<sup>ème</sup> cancer du tractus gastro intestinal le plus fréquent après celui du côlon. [1]

Plus de 90 % des tumeurs malignes du pancréas proviennent des glandes exocrines : l'adénocarcinome canalaire représentant près de 85 % d'entre elles.[2]

Le carcinome adénosquameux pancréatique (ASCP) a été classé comme un sous-type agressif du PDAC, selon la classification 2019 de l'OMS (WHO) [3]

L'ASCP est une entité rare. Son incidence dans la littérature se situe entre 0,38 % et 10 % des tumeurs pancréatiques exocrines [4]. L'ASCP est aussi appelé adénocanthome, adénocarcinome squameux mixte et le carcinome mucoépidermoïde [5]. L'entité a été décrite initialement en 1907 par Gotthold HERHEIMER qui l'a qualifiée de « cancroïde »

Le carcinome adénosquameux du pancréas est défini comme un mélange de la composante adénocarcinome et de la composante carcinome épidermoïde (CE). [6-7]

D'un point de vue histologique, il est considéré comme un cancer métaplasique représenté par la transition entre l'ACC et le carcinome épidermoïde [8-9].

En général, la métaplasie squameuse est un changement histologique reflétant une réponse inflammatoire et est fréquemment observée dans les organes respiratoires et gynécologiques [10-11].

Le diagnostic précoce du ASCP est histologique et reste difficile, l'efficacité thérapeutique est insatisfaisante et le pronostic est mauvais.

Cette maladie létale a toujours été un sujet de recherche actif en oncologie. Les principales stratégies thérapeutiques comprennent la chirurgie et la chimiothérapie. Cependant, seuls 20 % des tumeurs sont résécables, et la chimiorésistance est un phénomène très courant.

A ce jour, la littérature sur cette entité reste peu abondante, notamment en ce qui concerne la thérapeutique.

Dans ce travail, nous allons mettre le point sur le diagnostic anatomo-pathologique du carcinome adénosquameux du pancréas, à travers le cas d'une patiente de 49 ans qui présente

une localisation rare de cette tumeur.

L'intérêt de notre travail est de :

- Décrire cette entité anatomo-pathologique rare à travers une observation exhaustive et mettre la lumière sur ce type histologique.
- Comparer le carcinome adénoquameux avec d'autres types histologiques.
- Comprendre la physiopathologie de l'ASCP afin de permettre de faire développer de nouvelles stratégies thérapeutiques tel que la thérapie ciblée.

## **II. RAPPEL**

### **1. EMBRYOLOGIE**

Le pancréas provient de l'entoblaste de l'intestin antérieur par un bourgeon dorsal et un autre ventral qui se forment respectivement aux : 26ème et 29ème jours de la vie de l'embryon. [15] [16]

L'ébauche dorsale se développe dans le mésogastre postérieur et la ventrale se développe au niveau du mésogastre ventral.

A la cinquième semaine, le développement de l'ébauche hépatique en plus des rotations de l'intestin antérieur et moyen attirent le diverticule pancréatique ventral qui migre en arrière et sous le diverticule dorsal. Les deux ébauches s'accolent et se fusionnent pour donner le pancréas définitif au cours de la septième semaine. [16]

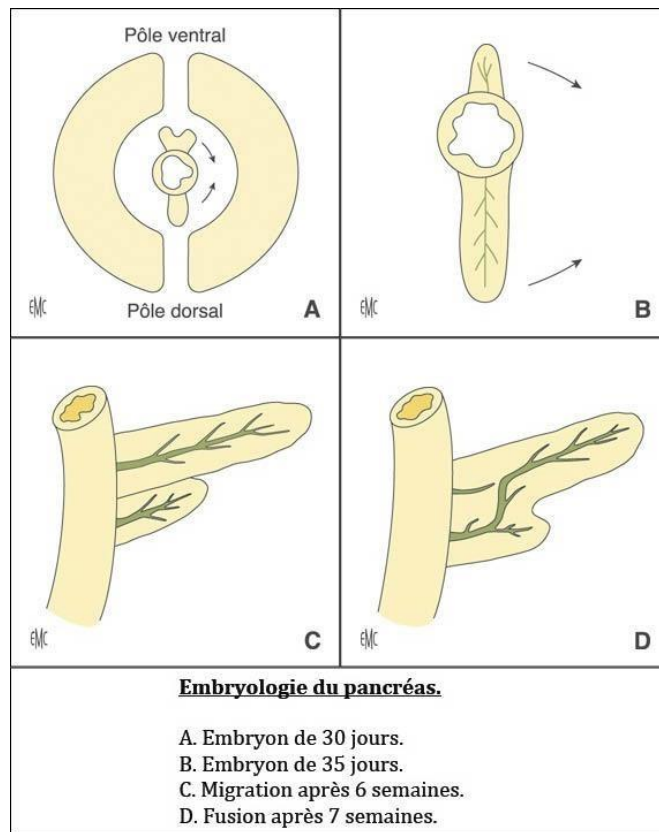
Le diverticule pancréatique ventral constitue la partie postérieure et inférieure de la tête du pancréas et le crochet (processus uncinatus). [17]

Le diverticule pancréatique dorsal forme la partie supérieure et antérieure de la tête, le corps, l'isthme et de la queue du pancréas.

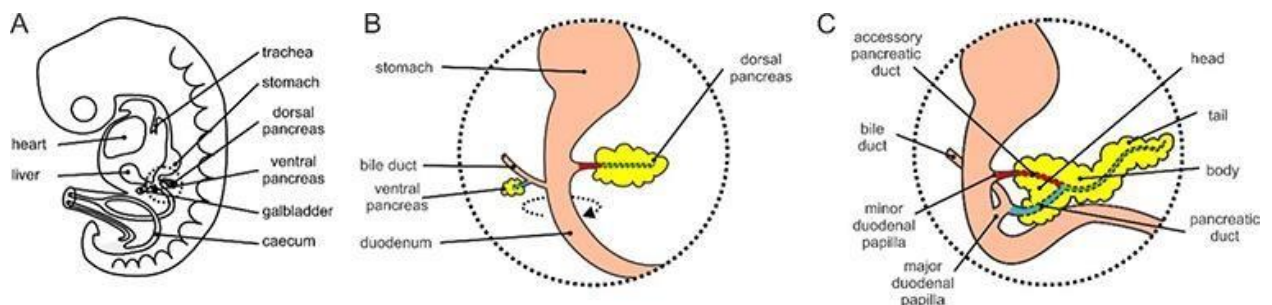
Les canaux des diverticules ventral et dorsal s'anastomosent aussi pour pouvoir donner la disposition adulte :

x le canal de Wirsung qui est formé par la partie gauche distale du canal dorsal primitif et de la totalité du canal ventral et s'ouvre dans le duodénum avec le cholédoque par la papille majeure.

x le canal de Santorini, qui s'abouche au niveau du duodénum par la papille mineure est constitué par la partie droite proximale du canal dorsal. [17] [15].



**Figure 1 : Développement embryonnaire du pancréas(21)**



**Figure 2 : Développement embryonnaire du pancréas.**

(A) La position des bourgeons pancréatiques dans un embryon à la 5e semaine de développement. (B) Au cours du développement, le diverticule pancréatique ventral tourne dans le sens des aiguilles d'une montre pour atteindre son homologue dorsal. (C) le bourgeon ventral et dorsal ainsi que leur conduit fusionnent au cours du développement de la glande. (21)

## 2. ANATOMIE

### a. Situation

Le pancréas est un organe situé dans l'abdomen. Il loge en arrière de l'estomac et en avant des 1ères et 2èmes vertèbres lombaires L1/L2. Cette glande est directement en contact avec l'intestin à proximité de la rate. [20] [19].

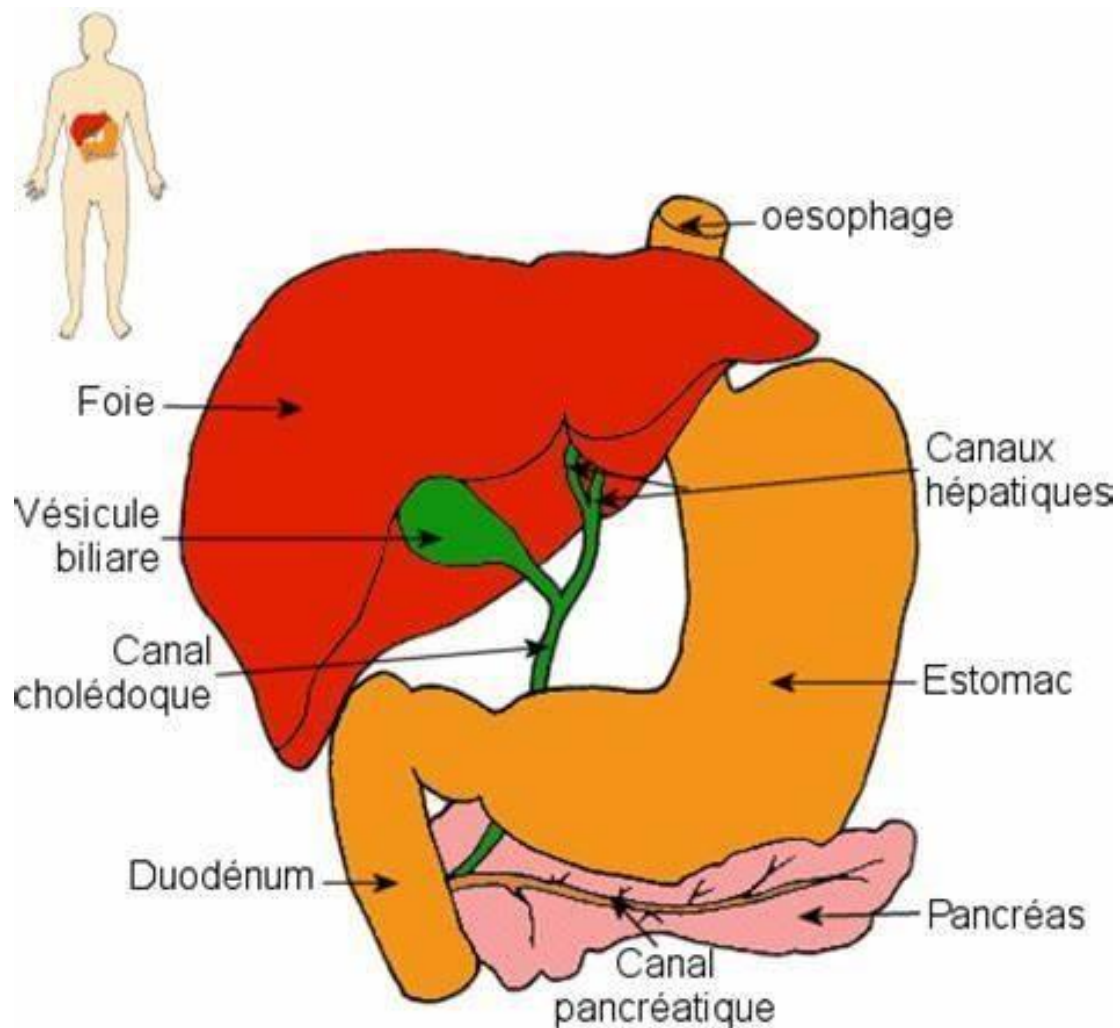
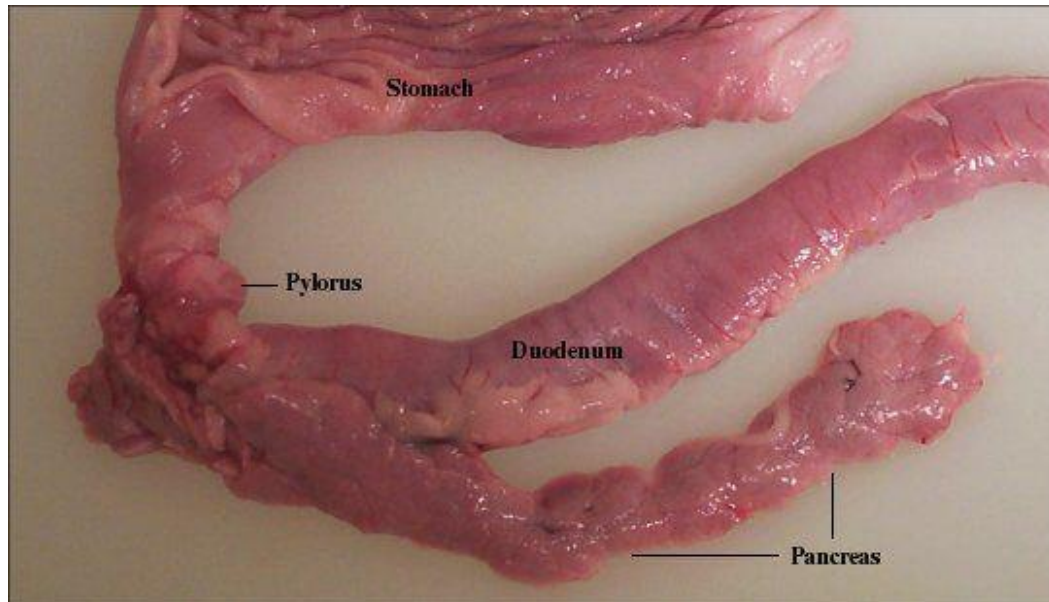


Figure 3 :Situation normale du pancréas (21)

## b. Aspect

Le pancréas est une glande aplatie et allongée qui mesure en moyenne 20 cm de longueur et 2 cm de hauteur. Son poids total est compris entre 60 et 80 g. Sa couleur est jaune rosée. Même avec une consistance ferme, le pancréas reste un organe fragile. [19] [20].



**Figure 4 :Aspect macroscopique normal du pancréas et ses rapports (21)**

## c. Structure

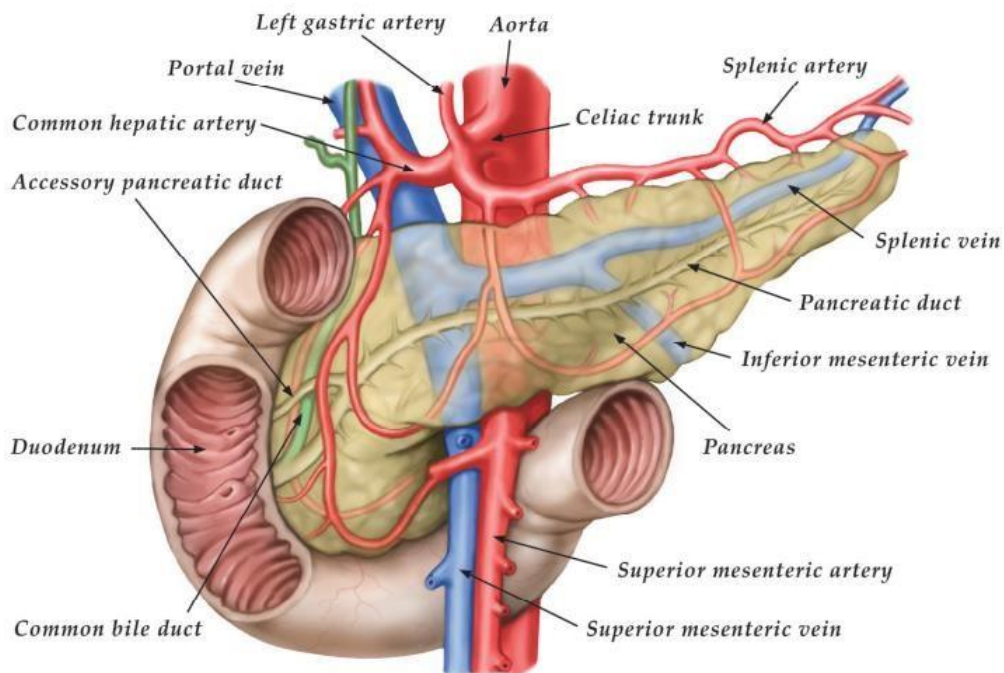
Le pancréas présente trois parties : la tête, le corps et la queue. Parfois une 4ème partie lui est attribuée : L'isthme qui se trouve entre la tête et le corps.

Le pancréas comporte deux canaux :

**Le canal de Wirsung** : c'est le conduit pancréatique principal. Il prend naissance au niveau de la queue du pancréas et traverse la glande en toute sa longueur, avant de se terminer au niveau de la tête du pancréas où il forme un coude pour aller vers le duodénum. Ce canal permet le drainage de la majeure partie de cette glande.

**Le canal de Santorini** : Ce canal pancréatique secondaire débute au niveau du coude du canal de Wirsung et traverse la tête du pancréas pour rejoindre le duodénum. Ce canal permet

le drainage d'une partie de la tête du pancréas. (22)



**Figure 5 :Anatomie du pancréas (23)**

#### **d. Configuration externe**

-La tête du pancréas, est la partie la plus large, située dans le cadre duodénal. Elle est limitée par les éléments du pédicule hépatique en haut et par le duodénum à droite et par les vaisseaux mésentériques à gauche. Le processus uncinatus est un prolongement de la tête en inférieure le long du troisième duodénum. Il passe derrière les vaisseaux mésentériques et la racine du mésentère.

-l'isthme pancréatique, quant à lui sépare la tête du corps. Il est situé devant : l'axe veineux mésentérique-porte et se projette un peu à droite de la ligne médiane. Il est séparé de la tête par le bord droit de la veine mésentérique supérieure en arrière et en avant par l'axe de l'artère gastroduodénale. L'isthme est séparé du corps par le bord gauche de la VMS.

-Le corps du pancréas est oblique en haut, vers la gauche et en arrière, aplati en antéro-postérieur et épouse la concavité rachidienne.

-La queue du pancréas, poursuit la direction du corps, après avoir croisé l'artère splénique par son bord supérieur [24].

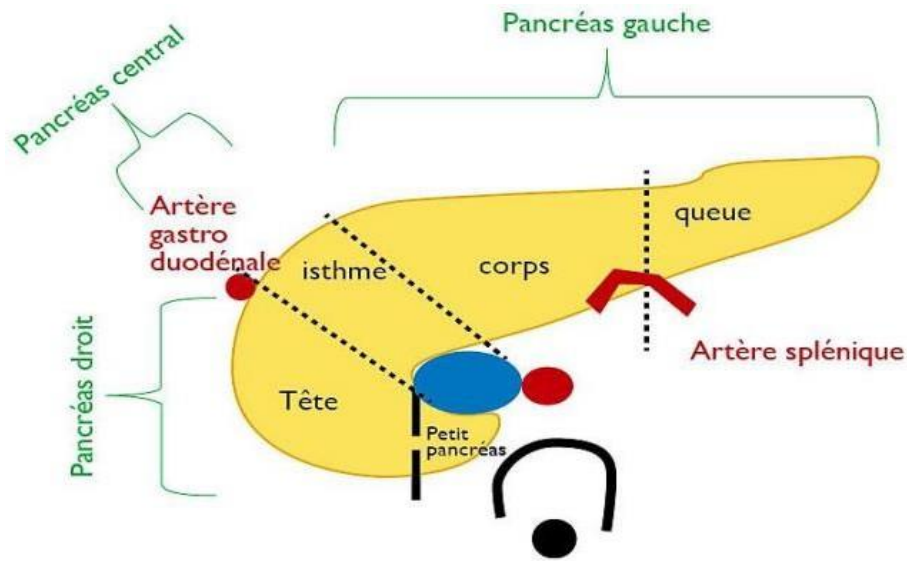


Figure 6 : Coupe transversale montrant les différents segments du pancréas. (23)

#### e. Vasularisation

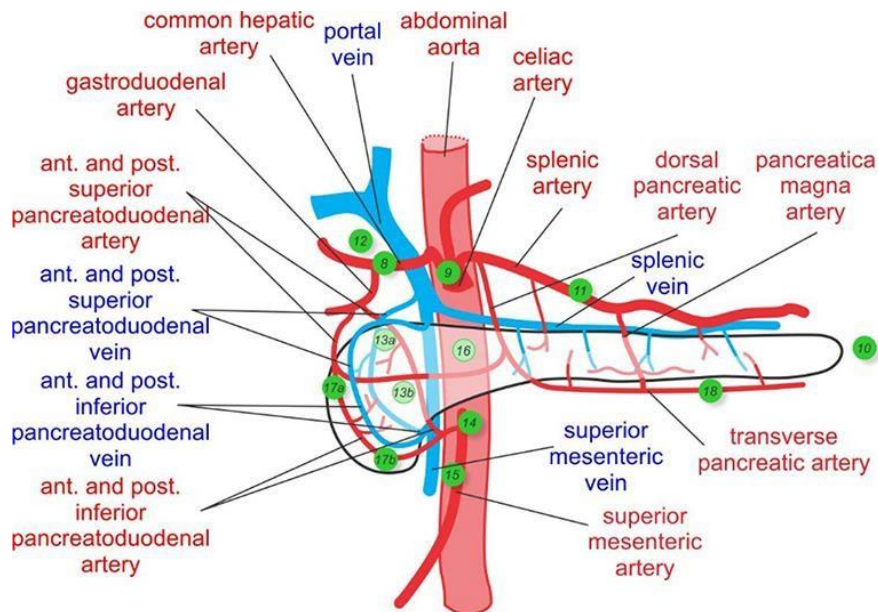


Figure 7 : Vaisseaux sanguins et ganglions lymphatiques du pancréas. Les principales artères (rouge) et veines (bleu) irriguant le pancréas, ainsi que les principaux ganglions lymphatiques (vert) (26)

## i. Vascularisation artérielle

-La vascularisation artérielle du pancréas provient de : l'artère gastroduodénale, l'artère mésentérique supérieure et l'artère splénique.

-On la divise en deux réseaux :

-La vascularisation céphalique : commune au duodénum et à la partie basse de la VBP.

-La vascularisation de la queue et du corps : commune à la rate.

-La vascularisation céphalique s'assure par : les arcades pancréatique-duodénales antérieures et postérieure, branches des quatre artères pancréatique-duodénales issues de l'artère gastroduodénale (pour les APD : antéro-supérieure et postéro-supérieure) et de l'artère mésentérique sup (pour les APD : antéro-inférieure et postéro-inférieure). Les APD antéro-inférieures et postéro-inférieures naissent souvent d'une branche commune avec la 1ère artère jéjunale. Les arcades pancréatique-duodénales assurent une bonne collatéralité entre le TC et l'AMS en cas de sténose proximale.

-La vascularisation corporéo-caudale s'assure par : l'artère splénique qui donne naissance aux artères pancréatiques dorsales, et l'artère grande pancréatique, qui pénètrent dans le parenchyme puis s'anastomosent avec l'artère pancréatique inférieure issue de l'artère mésentérique supérieur. L'artère de la queue du pancréas issu d'une branche terminale de l'artère splénique au niveau du hile de la rate, s'anastomose avec : l'artère pancréatique inférieure. [27]

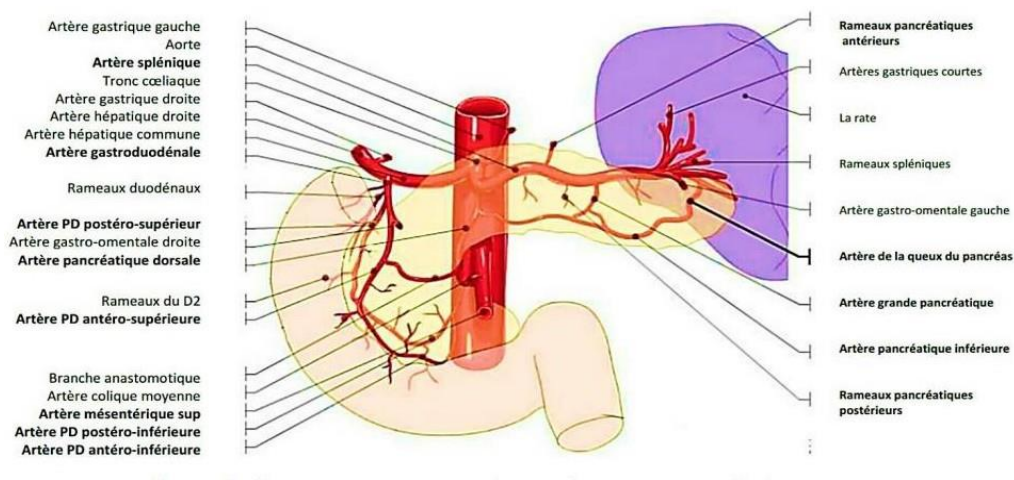
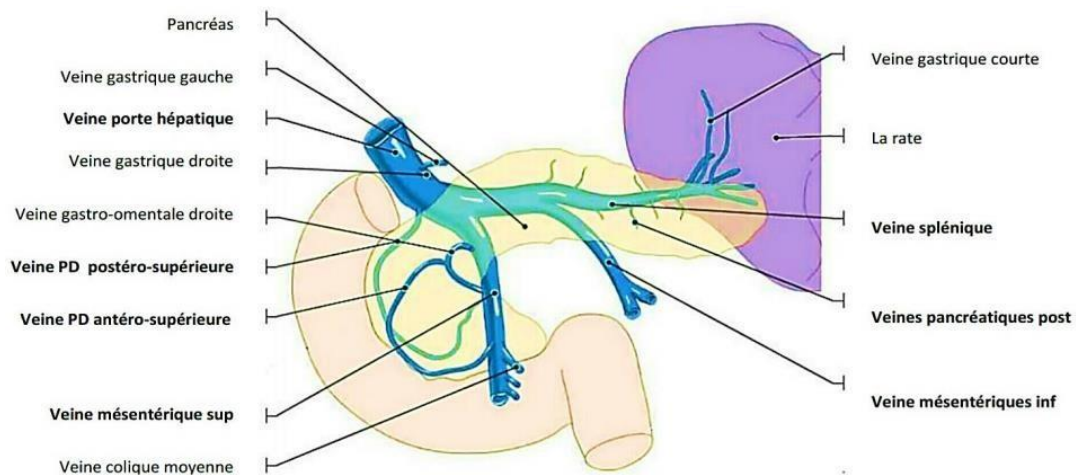


Figure 8 : Vue antérieure montrant la vascularisation artérielle du pancréas.(26)

## ii. Vascularisation veineuse

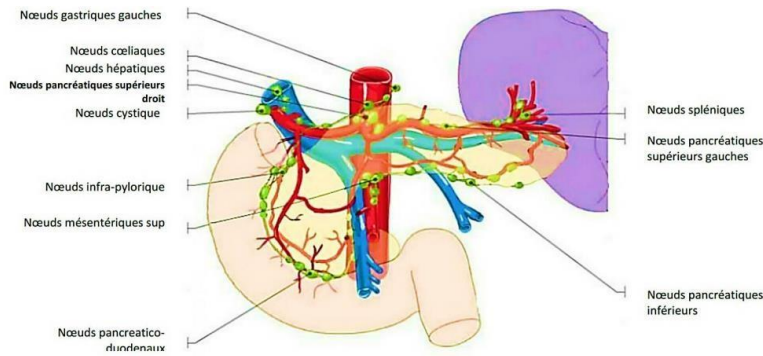
Le retour veineux céphalique s'assure par quatre veines pancréatique-duodénales équivalentes à leurs homonymes artériels. La VPD postéro-supérieure s'abouche au bord droit de la VP, la veine pancréatique-duodénales antéro-supérieure se jette au niveau du tronc veineux gastro-colique de Henlé et les veines pancréatique-duodénales inférieures se drainent dans la VMS ou dans la première veine jéjunale. La veine splénique draine toute la région corporeo-caudale [27]



**Figure 9 : Vue antérieure montrant le retour veineux du pancréas. (26)**

## f. Les lymphatiques

Le drainage lymphatique de la région céphalique s'assure par des ganglions périduodéno-pancréatiques/mésentériques supérieurs/ rétro-cholédociens et hépatiques communs. Le drainage lymphatique corporeo-caudal est effectué par des ganglions situés au niveau du hile splénique. Les ganglions situés près de l'origine du tronc cœliaque TC et de l'artère mésentérique supérieure ou dans la région interaortique-cave assurent le drainage lymphatique de tout le pancréas. [28]



**Figure 10 : Vue antérieure montrant le drainage lymphatique du pancréas(26)**

### **g. Innervation**

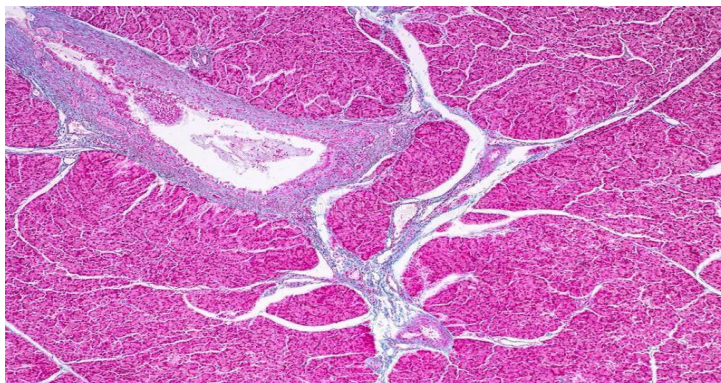
Le pancréas reçoit deux types d'innervation : une sympathique par les N splanchniques et un parasymphatique par le N vague. Les nerfs sympathiques sont responsables de la douleur. Les fibres cholinergiques du vague participent avec des facteurs humoraux à la commande de : la sécrétion exocrine. [29]

### **3. HISTOLOGIE**

Le pancréas est une volumineuse glande amphicrine (faite de tissu exocrine et endocrine) entourée d'une fine capsule d'où partent des travées conjonctives dans lesquelles cheminent des vaisseaux et des nerfs. Ces travées découpent le parenchyme pancréatique en lobules.

Dans les lobules, on décrit deux entités :

- Acini et voies excrétrices.
- Ilots de Langerhans.

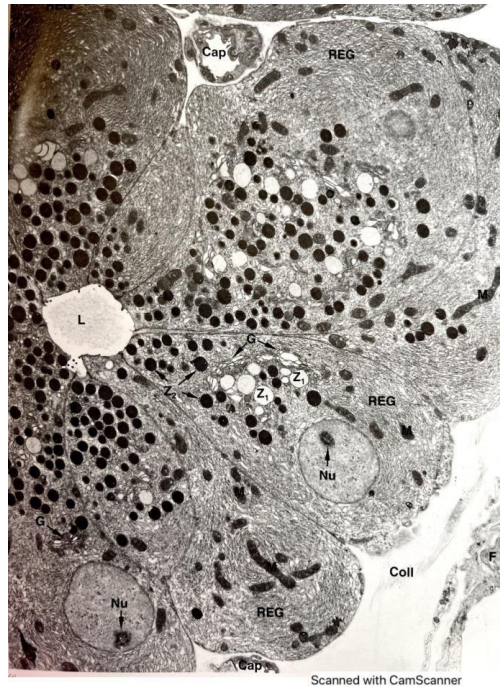


**Figure 11 : Photomicrographie du pancréas: C: canaux interlobulaires I: ilots de langerhans S: tissu conjonctif areolaire (25)**

### 3.1-PANCREAS EXOCRINE :

Le pancréas exocrine est la partie glandulaire acineuse composée et comporte donc les acini pancréatiques et les canaux excréteurs.

#### A. Les acinis pancréatiques



**Figure 12 : Photomicrographies en ME montre une partie d'acinus pancréatique avec sa lumière centrale L**

Il s'agit d'acini séreux rappelant ceux des glandes salivaires séreuses (parotide). On peut leur connaître trois portions : un fond, un corps et un col qui se raccorde aux premières voies excrétrices.

Ces acini comportent deux types de cellules :

#### 1. Les cellules glandulaires pancréatiques :

Appliquées contre la membrane basale, ces cellules sont de forme pyramidale. Elles offrent à décrire :

- Un noyau arrondi volumineux.
- Un cytoplasme avec divers organites.

- Un pôle apical qui contient des granulations volumineuses de zymogène.
- Un pôle basal occupé par un ergastoplasme développé et des mitochondries.

## 2. Les cellules centro-acineuses :

Il s'agit d'éléments de petite taille, fusiformes, au cytoplasme clair, faisant saillie dans la lumière de l'acinus. Elles représentent la partie initiale des voies excrétrices.

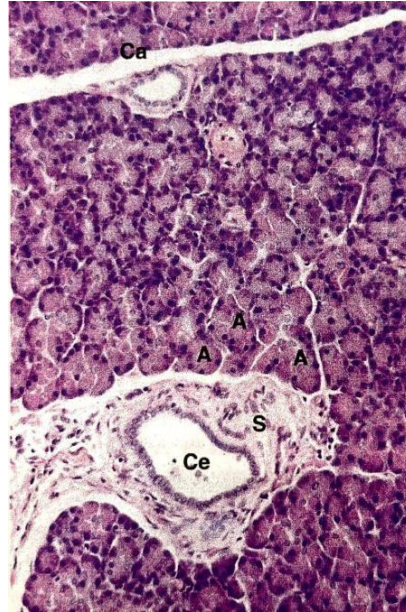
Elles présentent à décrire un noyau arrondi central et un cytoplasme pauvre en organites

### **B. Les canaux excréteurs :**

Le système des canaux excréteurs se distingue de celui des glandes salivaires par la présence des cellules Centro-acineuses et l'absence des canaux striés.

Les canaux intercalaires sont bordés par des cellules pavimenteuses ou cubiques avec la présence des cellules Centro-acineuses à cytoplasme dans la lumière du canal.

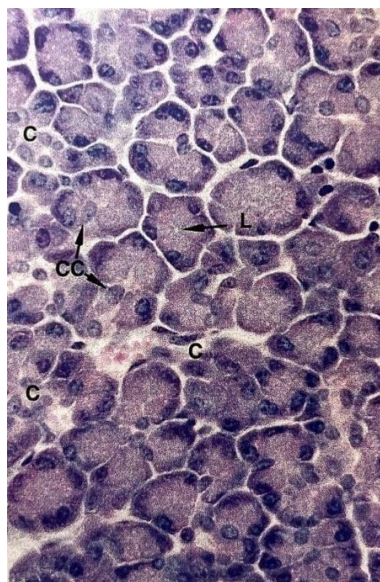
A ce dernier, fait suite des canaux intra et inter lobulaires dont les cellules deviennent prismatiques. Ces canaux donnent naissance au canal excréteur du pancréas, le Wirsung auquel s'ajoute parfois le Santorini qui sont bordés par épithélium bi et pluristratifié lesquels, la paroi est entourée d'une couche conjonctive riche en fibres élastiques et contenant des glandes muqueuses à proximité du duodénum.



**Figure 13 :Photomicrographies (a : acini glandulaires Ce: canal inter lobulaire S: tissu conjonctif de soutien(39)**

**La photomicrographie (a) :** montre l'organisation générale des acini glandulaires A.

Un canal intralobulaire Ca est visible au milieu du champ en haut ainsi qu'un canal interlobulaire Ce, plus grand, au milieu du champ en bas, entouré par une couche plus large de tissu conjonctif de soutien S.



**Figure 14 :Photomicrographie du pancréas (b) CC: cellules Centro acineuses C: canaux intercalaires (39)**

Comme on le voit à plus fort grossissement sur la **photomicrographie (b)**, les cellules de chaque acinus pancréatique ont en coupe une forme grossièrement triangulaire, leurs sommets se projetant vers la lumière centrale L d'un minuscule canal.

Les cellules acineuses ont l'aspect caractéristique de cellules sécrétrices de protéines (cellules à zymogène). Les noyaux sont situés au pôle basal et entourés de cytoplasme basophile bourré de réticulum endoplasmique granulaire; l'apex des cellules contient de nombreux grains de sécrétion de zymogène, éosinophiles.

Les centres des acini renferment souvent un ou plusieurs noyaux de cellules centro acineuses CC, au noyau pâle et au cytoplasme réduit et peu coloré; ces cellules représentent les cellules bordantes des plus petits canaux intercalaires. On peut observer des cellules d'aspect identique entre les acini; elles appartiennent aux canaux intercalaires C, qui se dirigent vers des canaux de plus gros calibre. Les cellules qui bordent les canaux intercalaires élaborent le composant hydrique et bicarbonaté de la sécrétion pancréatique.

### **3.2-PANCREAS ENDOCRINE :**

Le pancréas n'est pas seulement une glande exocrine très importante, il a également des fonctions endocrines fondamentales.

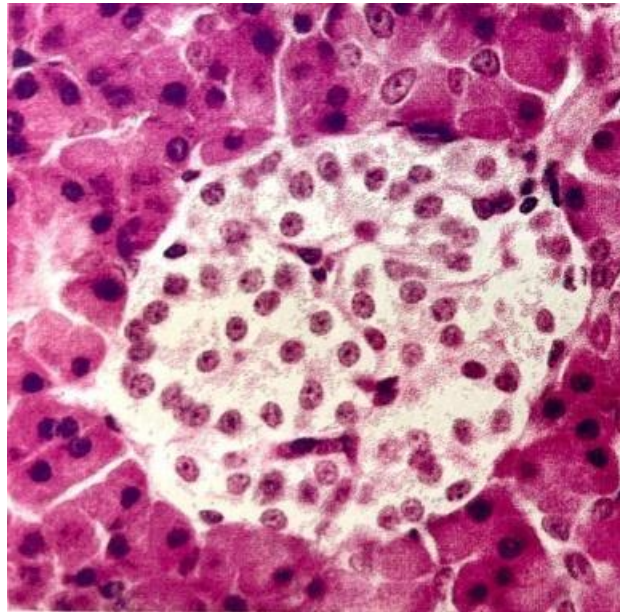
L'épithélium embryonnaire des canaux pancréatiques comporte des cellules potentiellement exocrines et endocrines. Au cours du développement, les cellules endocrines migrent à partir du système canalaire et se regroupent autour des capillaires pour former des amas isolés de cellules, dispersés dans le tissu exocrine. Ces amas de tissu endocrine sont appelés îlots de Langerhans. Les îlots sont de taille variable et plus nombreux dans la queue du pancréas.

Les îlots renferment toute une variété de types cellulaires, chacun étant responsable de la sécrétion d'un type d'hormone peptidique.

Au moins quatre autres types de cellules endocrines sont présents au sein des îlots ou bien dispersés isolément ou en petits groupes, entre les acini exocrines et le long des canaux. Leurs produits de sécrétion comprennent la somatostatine (qui a beaucoup d'effets variés sur le

fonctionnement gastro-intestinal et peut également inhiber la sécrétion d'insuline et de glucagon), le polypeptide intestinal vaso-actif (VIP = vasoactive intestinal peptide) et le polypeptide pancréatique (PP). Un autre type cellulaire, la cellule entérochromaffine (EC = enterochromaffin cell), semble sécréter divers peptides, dont la motiline, la sérotonine et la substance P

**a. Les Ilots de Langerhans:**



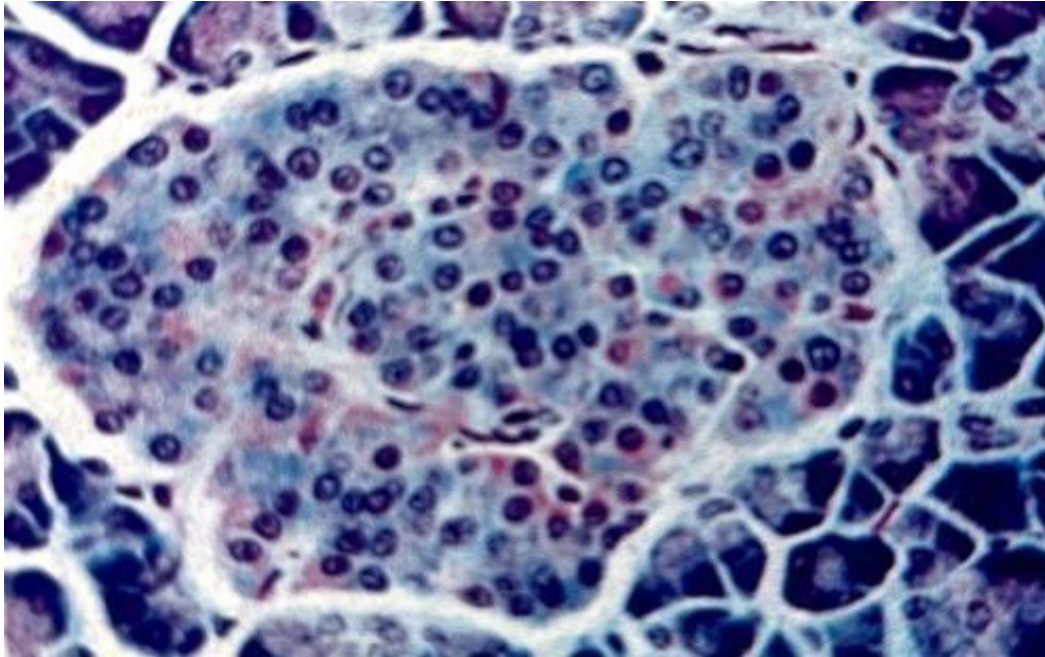
**Figure 15 :Ilots de Langerhans(39)**

Les îlots de Langerhans sont formés d'amas de cellules sécrétoires qui contiennent un léger réseau de : collagène qui est riche en : capillaires fenêtrés constituent les ilots de Langerhans. Une fine capsule entoure chaque îlot. Le cytoplasme granuleux des cellules endocrines qui sont petites et peu coloré, tandis que, les acini pancréatiques adjacents contiennent de grosses cellules qui sont hyper chromatiques. Cette différence de coloration s'explique par la plus grande richesse en réticulum endoplasmique granulaire des cellules exocrines qui sécrètent de grandes quantités de protéines (23) (22)

Le pancréas endocrine contient divers types de cellules sécrétoires; cependant, sur des préparations colorées par le H& E, on ne peut différencier ces types cellulaires, c'est pourquoi

l'on a recours à des techniques spéciales de coloration pour les reconnaître.

Les cellules qui sécrètent le glucagon, l'insuline et la somatostatine sont dénommées, respectivement : cellule alpha, cellule bêta et cellule delta. Cependant, avec la découverte de nouveaux produits de sécrétion, la nomenclature la plus adaptée est celle qui utilise le nom du produit sécrété. (24)



**Figure 16 :Hematoxyline Alun de chrome de gomori/phloxine x320 (39)**

Cette méthode empirique de coloration a été classiquement utilisée pour distinguer les cellules pancréatiques endocrines sécrétant du glucagon et celles sécrétant de l'insuline. Les cellules sécrétant du glucagon, représentant environ 20 % des cellules de l'îlot, sont colorées en rose et sont bien moins nombreuses que les cellules sécrétant de l'insuline, colorées en bleu, qui constituent environ 70 % de toutes les cellules. En général, les cellules sécrétant du glucagon ont tendance à se disposer à la périphérie des îlots. (22)

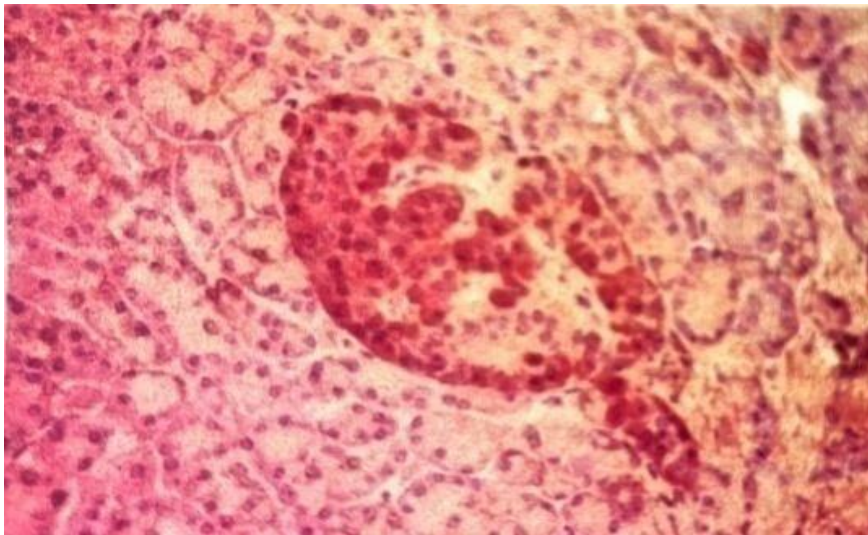
## b. Les Cellules du pancréas endocrine

4 types trouvés par méthodes immuno-histochimiques / par coloration de Gomori :

• Cellules $\beta$ à : insuline 70%
• Cellules alpha à : glucagon 20%
=> Régulation de la glycémie
• Cellules $\delta$ à « somatostatine » (5 - 10%)
Cellules PP

**Les Cellules à insuline:** Cellules  $\beta$  (bêta) sécrètent de l'insuline et constituent environ 70 % des cellules des îlots de Langerhans. Elles sont le plus souvent situées dans la partie centrale de l'îlot. Les cellules B contiennent de nombreux granules sécrétoires qui possèdent un centre sombre avec de l'insuline cristallisée, entouré d'un large halo pâle. (24)

**Les cellules à Glucagon** (alpha) sécrètent du glucagon et représentent 15 à 20 % des cellules des îlots de Langerhans. Elles sont généralement plus grandes que les cellules  $\beta$  et se situent le plus souvent en périphérie de l'îlot. Leurs granules sont de taille plus uniforme, avec un centre sombre plus large entouré d'un halo plus fin que celui des cellules B. Les granules sont remplis de glucagon et de protéines.



**Figure 17 : Cellules sécrétant le glucagon(39)**

**Les cellules à Somatostatine** (delta) sécrètent la somatostatine et représentent 5 à 10 % des cellules des îlots de Langerhans. Elles sont situées de manière diffuse dans l'îlot, mais le plus souvent en périphérie. Les cellules delta contiennent des granules sécrétoires plus importants que les cellules alpha et bêta.

**Les cellules PP** (polypeptide pancréatique) sécrètent le polypeptide pancréatique et représentent <5% des cellules des îlots. Elles sont principalement situées dans la tête du pancréas.

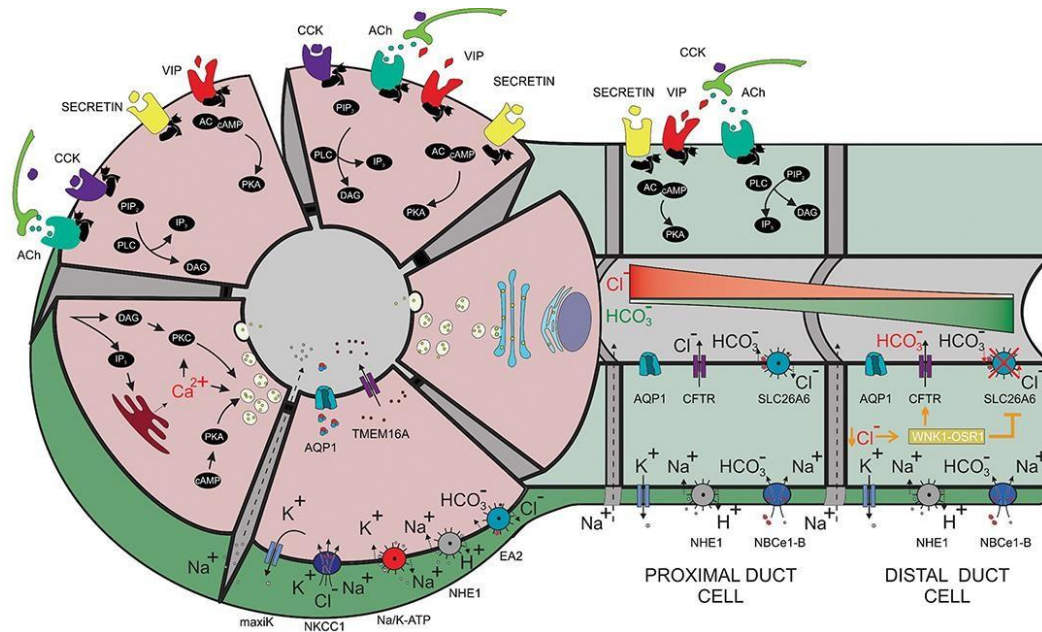
#### **4. PHYSIOLOGIE**

Le pancréas est une glande volumineuse qui, de la même façon que le foie, se développe embryologiquement comme une excroissance de l'intestin primitif antérieur.

C'est un organe à la fois exocrine et endocrine ; le pancréas exocrine, qui constitue la partie la plus importante de la glande, sécrète un liquide alcalin riche en enzymes dans le duodénum, par le canal pancréatique. (30) (31)

Le pH augmenté de la sécrétion pancréatique est dû à la concentration importante en « ions bicarbonates » et permet la neutralisation du chyme acide qui provient de l'estomac au moment où il pénètre l'intestin grêle.

Les enzymes pancréatiques dégradent les protéines, les glucides, les lipides et les acides nucléiques selon le processus de digestion intraluminale. (31) (32) Comme la pepsine de l'estomac, les enzymes protéolytiques pancréatiques, la trypsine et la chymotrypsine, sont sécrétées sous forme inactive. L'entérokinase, une enzyme sécrétée par la muqueuse duodénale, active le trypsinogène pour former la trypsine; la trypsine à son tour active la Pro chymotrypsine pour former la chymotrypsine. Ce mécanisme empêche les phénomènes d'autodigestion. Les autres enzymes pancréatiques sont sécrétées sous leur forme active. (33) (34)

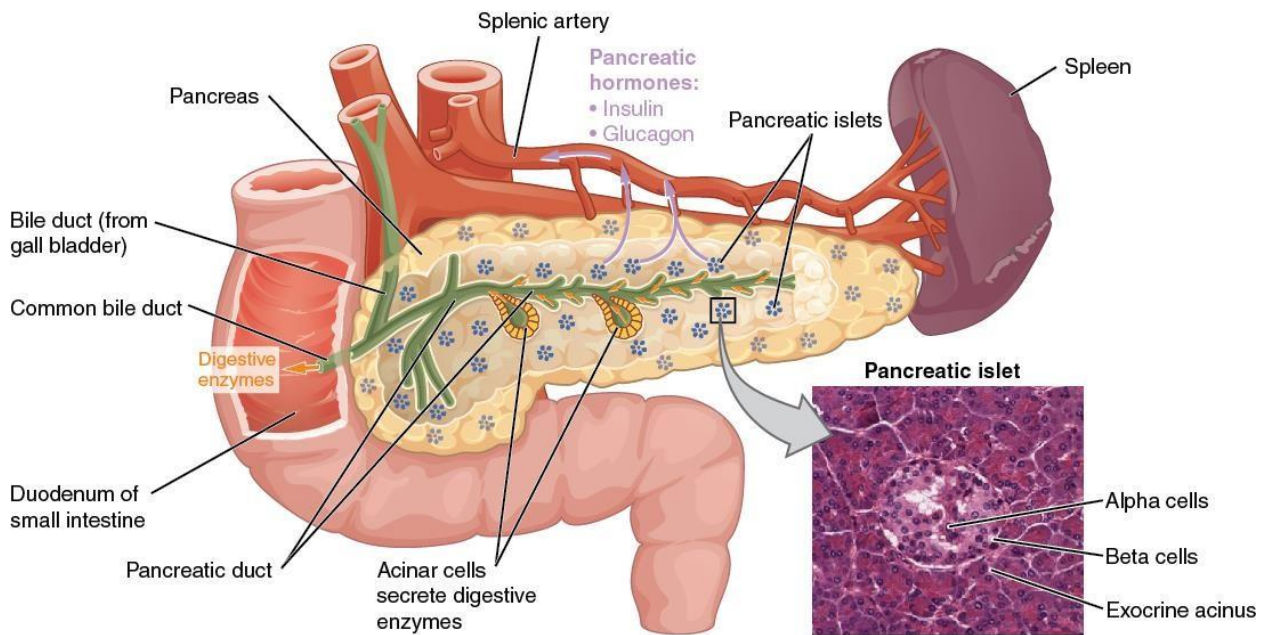


**Figure 18 :Régulation et mécanismes moléculaires de la sécrétion dans les cellules acineuses et canalaire pancreatiques. Représentation des mécanismes moléculaires de la sécrétion pancreatique dans la moitié inférieure de l'image et régulation de la sécrétion pancreatique dans la moitié supérieure de l'image et changements des concentrations luminales de  $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$  dans la lumière(35)**

La sécrétion pancreatique se déroule de façon continue, son débit étant modulé par des facteurs hormonaux et nerveux. La sécrétine, hormone libérée par les cellules endocrines dispersées dans le duodénum, induit la sécrétion d'un liquide aqueux abondant, riche en bicarbonate(36). La cholécystokinine-pancréozymine (CCK) également dérivée des cellules endocrines duodénales stimule la sécrétion du suc pancreatique riche en enzymes. La gastrine, sécrétée par les cellules endocrines de la muqueuse pylorique, a une action similaire à celle de la CCK au niveau du pancreas. (32)

Le pancreas est richement innervé par le système nerveux autonome, mais on ne connaît pas de façon précise le rôle de celui-ci dans la sécrétion pancreatique. (37)

Le pancréas endocrine sécrète surtout deux hormones polypeptidiques, l'insuline et le glucagon, qui jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides. L'insuline stimule l'incorporation de glucose par la plupart des cellules surtout celles du foie, du muscle strié et du tissu adipeux ; ce phénomène entraîne une diminution de la glycémie. En général, le glucagon a des effets inverses. Mis à part leur rôle dans le métabolisme des glucides, ces hormones peuvent agir dans le métabolisme énergétique, la croissance et le développement. (33) (36)



**Figure 19 :La fonction endocrine du pancréas implique la sécrétion d'insuline (produite par les cellules bêta) et de glucagon (produit par les cellules alpha) dans les îlots pancréatiques. Ces deux hormones régulent le taux de métabolisme du glucose dans l'organisme. La micrographie révèle les îlots pancréatiques. LM × 760. Les cellules acineuses exocrines sont également visibles. (35)**

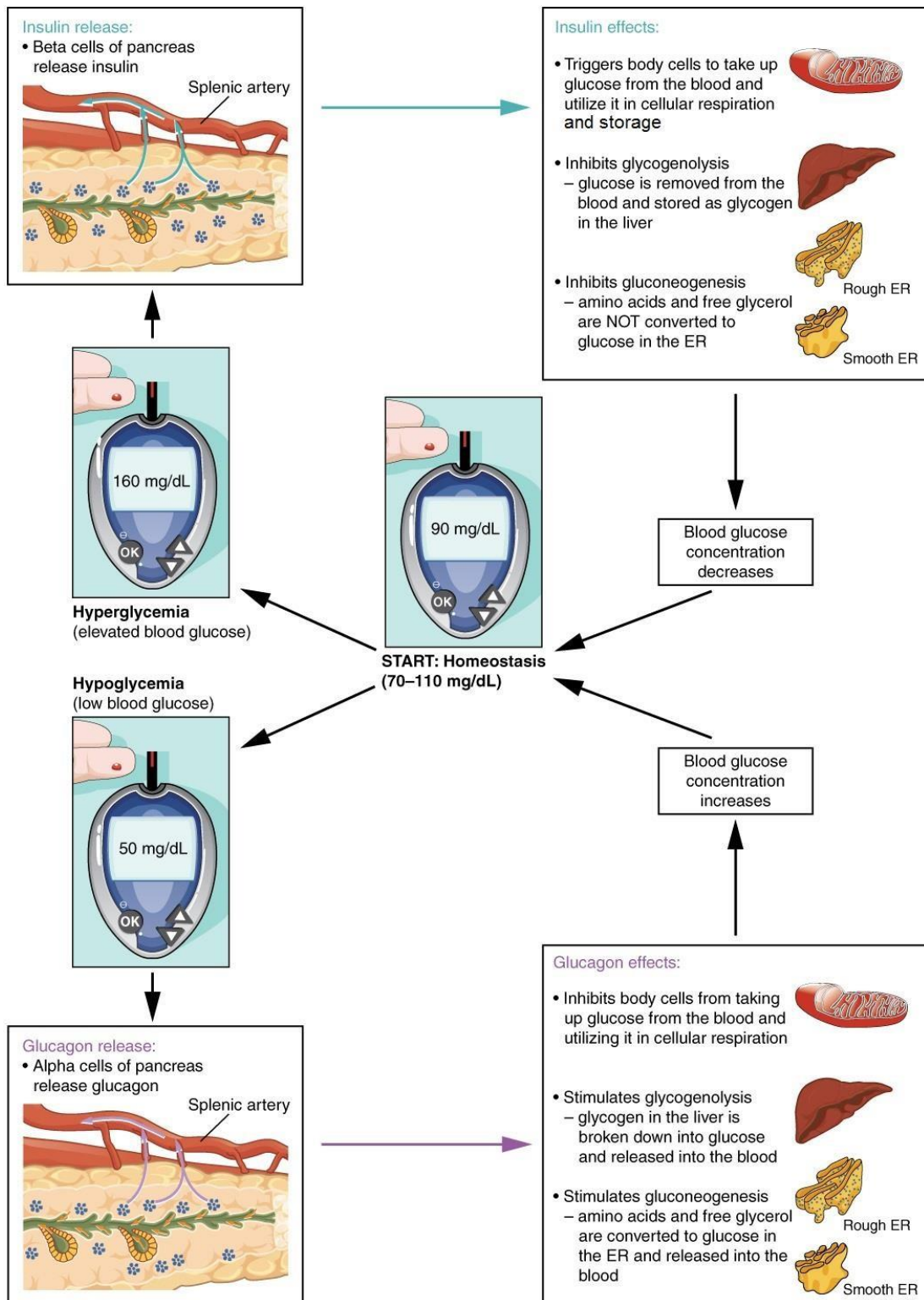
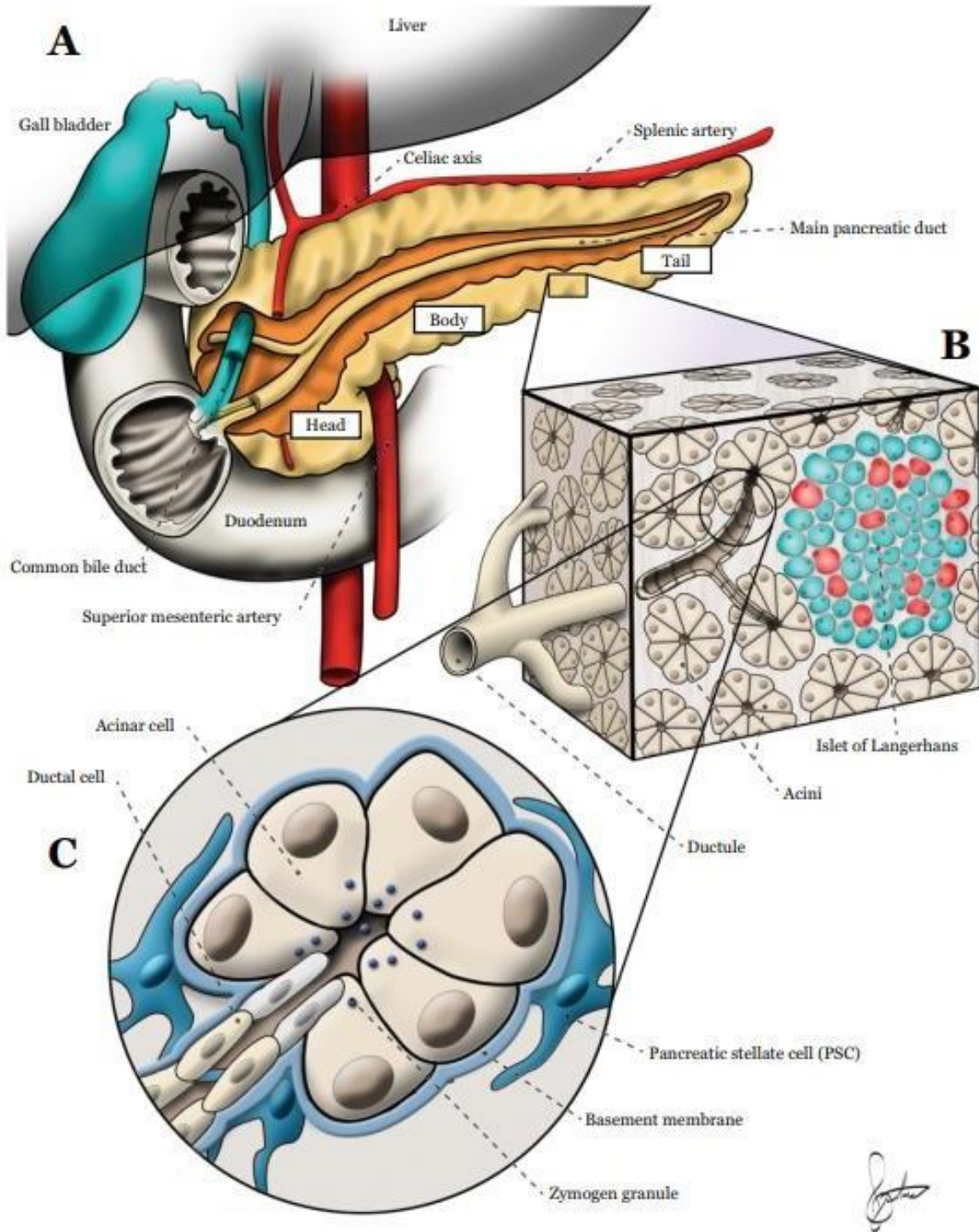


Figure 20 :Régulation homéostatique de la glycémie(35)

Il existe au minimum 4 autres types de cellules qui sont présents au niveau des îlots, dispersés isolément, ou en petits groupes entre : le long des canaux et les acini exocrines.(32) Leurs produits de sécrétion comprennent la somatostatine (qui a beaucoup d'effets variés sur le fonctionnement gastro-intestinal et peut également inhiber la sécrétion d'insuline et de glucagon), le polypeptide intestinal vaso-actif (VIP = vaso-active intestinal peptide) et le polypeptide pancréatique (PP). Un autre type cellulaire, la cellule entérochromaffine (EC = enterochromaffincell), semble sécréter divers peptides, dont la motiline, la sérotonine et la substance P.(36)

**Tableau 1 : Les hormones du pancréas**

<b>HORMONES ASSOCIÉES</b>	<b>CLASSE CHIMIQUE</b>	<b>EFFE T</b>
Insuline (cellule beta)	<b>PROTEINE</b>	Réduit le taux de glucose dans le sang
Glucagon (cellule alpha)	<b>PROTEINE</b>	Augmente le taux de glucose dans le sang
Somatostatine (cellule delta)	<b>PROTEINE</b>	Inhibe la libération d'insuline et de glucagon
Polypeptide Pancréatique (PP)	<b>PROTEINE</b>	Rôle dans l'appétit



**Figure 21 :Anatomie et histologie du pancréas. A) L'anatomie du pancréas et les repères anatomiques adjacents. B) Illustration schématique de l'histologie du pancréas. C) Gros plan d'un acini individuel (40)**

## 5. ETHIOPATHOGENIE :

Le carcinome adénoquameux est un sous-type agressif et rare de l'adénocarcinome pancréatique, il est défini comme un mélange de la composante adénocarcinomateuse (ACC) et de la composante épidermoïde (CE).[6-7], donc présente les caractéristiques histologiques de l'adénocarcinome canalaire et du carcinome squameux au sein de la même tumeur.

Histologiquement, le ASCP est considéré comme un cancer métaplasique représenté par la transition entre l'ACC et le CE [8-9]. En ce qui concerne le carcinome adénoquameux du pancréas l'étiologie reste inconnue, mais vu la présence du contingent adénocarcinomateux, on peut lier les étiologies de l'adénocarcinome pancréatique à celles du ASCP. Parmi lesquelles on peut citer :

- Le tabac
- L'obésité
- Le diabète
- Les troubles génétiques :

- Les troubles génétiques qui suivent peuvent être liés à une hausse du risque du cancer du pancréas-Le **cancer héréditaire du sein et de l'ovaire** -Le **syndrome du nævus dysplasique (FAMMM)** -Le **syndrome de Peutz-Jeghers** -Le **syndrome de Lynch** -  
La **pancréatite héréditaire** - La **néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)**  
et la **maladie de von Hippel-Lindau**

- La pancréatite chronique qui cause l'inflammation prolongée du pancréas.
- La consommation de viande rouge
- L'alcool
- L'inactivité physique
- L'exposition des produits chimiques
- L'Helicobacter pylori
- Le virus de l'hépatite B

- Les fibroses kystiques

- La cirrhose du foie

Un lien a été établi entre ces facteurs de risques et le cancer du pancréas, mais il n'existe pas suffisamment de preuves pour dire qu'ils sont des risques connus. Plusieurs recherches doivent être réalisées pour clarifier le rôle de ces facteurs dans le développement du cancer du pancréas.

**Tableau 2 : Principaux syndromes héréditaires de prédisposition à l'adénocarcinome pancréatique.**

Histoire familiale et syndromes de prédisposition héréditaires	Gène(s) impliqué(s)	Risque relatif de cancer du pancréas*	% parmi les cancers du pancréas familiaux	Autres cancers liés
2 apparentés au 1 <sup>er</sup> degré d'AP	<i>Inconnus</i>	4-6	80-85	?
≥ 3 apparentés au 1 <sup>er</sup> degré d'AP	<i>Inconnus</i>	20-40	80-85	?
Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i> <i>PALB2</i>	2-4 2-10 2-6	1-5	Sein, ovaire, prostate, côlon, mélanome
Pancréatite héréditaire	<i>PRSS1</i>	50-80	1-4	-
Mélanomes multiples héréditaires (FAMMM)	<i>P16/CDKN2A</i>	10-25	2-3	Mélanome, rein, ORL, glioblastome, plèvre
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1/STK11</i>	100-130	1-3	Côlon, estomac, intestin grêle, sein, col utérin, ovaire, testicule
Syndrome de Lynch	<i>hMLH1</i> <i>hMSH2</i> <i>hMSH6</i> <i>PMS1/2</i>	4-8	1-3	Côlon, endomètre, intestin grêle, estomac, voies urinaires, ovaire, voies biliaires
Ataxie-télangiectasie	<i>ATM</i>	?	<2	Hémopathies, sein, estomac
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	?	<2	Sarcomes, sein, hémopathies, cerveau, surrénale

AP : adénocarcinome pancréatique ; FAMMM : *familial atypical multiple mole melanoma* ; ORL : oto-rhino-laryngologie.

\* En général chiffré à l'âge de 50 ans.

### III. PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Cette étude rapporte une observation à propos d'un cas de carcinome adénoquameux du pancréas.

Il s'agit d'une Une femme de 49 ans, mariée, mère de 2 enfants, femme au foyer, originaire de Fès et habitant à Rabat, ayant comme antécédents médicaux :

- Des lombalgies chroniques traitées par des AINS depuis plus d'un an.
- Pas de notion de diabète. Comme Antécédents toxiques:
- Un tabagisme chronique à raison de 5 PA et alcoolisme occasionnel. Et comme

Antécédents familiaux :

- Un cancer du sein chez sa mère

L'histoire de sa maladie remontait à 3 mois avant son hospitalisation par l'installation brutale d'épigastalgies intermittentes, de selles décolorées et d'urines foncées. 1 mois après il y a eu l'apparition d'un ictère cholestatique accompagné de prurit dans un contexte d'altération de l'état général.

Ce tableau avait objectivé une consultation qui avait amené à l'hospitalisation de la patiente au service de chirurgie viscérale, où l'examen avait montré :

Une patiente consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, stable sur le plan hémodynamique, respiratoire et neurologique, apyrétique et présentant une coloration jaunâtre des conjonctives.

Son poids était de 70kg pour une taille de 163cm

L'examen abdominal, n'avait pas montré de distension ou de cicatrice abdominale et la palpation avait objectivé une induration avec sensibilité de l'épigastre, l'examen des aires ganglionnaires était sans anomalie.

Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

### EXAMEN BIOLOGIQUE :

Avait mis en évidence chez cette patiente une anémie, un test sanguin de cholestase positif avec un taux d'ACE et de CA 19-9 élevés.

<b>Hb</b>	90g/l	(NORMAL 120-180 g/l)
<b>CRP</b>	40mg/l	(NORMAL <6mg/l)
<b>BT</b>	50mg/l	(NORMAL<12 mg/l)
<b>PAL</b>	390 mg/dl	(NORMAL 30-120 mg/dl)
<b>GGT</b>	108 UI/l	(NORMAL <45 UI/L)
<b>Lipase</b>	120 UI/l	(NORMAL <50 UI/l)
<b>Ca19-9</b>	67 ng/ml	(NORMAL 0-35 ng/ml)
<b>ACE</b>	11,1 ng /ml	(NORMAL 0-5 ng/ml)

### EXAMENS RADIOLOGIQUES: Comprenaient

Une TOMODENSITOMETRIE ABDOMINALE (TDM)

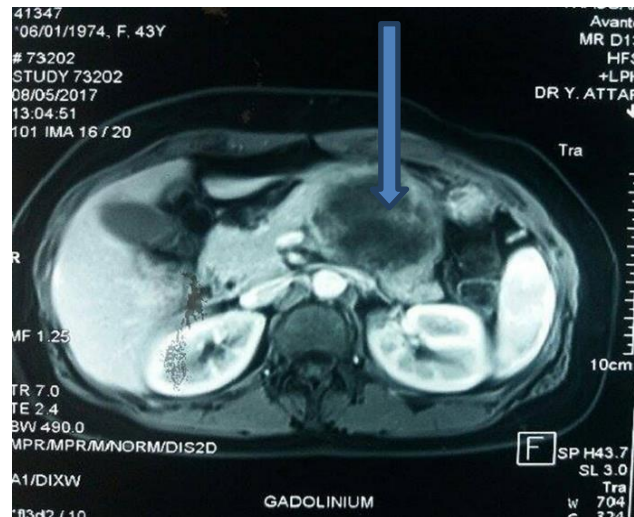
La TDM abdominal injecté au temps portal avait mis en évidence de multiples lésions hépatiques arrondies hypo denses, nécrotiques mal limitées se rehaussant en périphérie en rapport avec des lésions secondaires.



Figure 22 :Scanner abdominal : métastases hépatiques (coupe axiale)(41)

## L'IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)

Une IRM abdominale séquence T1 Fat SATGado avait été réalisé et avait montré un processus lésionnel de la queue du pancréas mesurant 45x58mm, de forme ovale kystique en hypo signal réhaussant en périphérie avec envahissement de l'estomac et du colon transverse,



**Figure 23 :IRM : formation solide et kystique de la queue du pancréas (Flèche rouge) (séquence T1 section axiale)(41)**

Devant ce tableau clinico-radiologique une splénectomie avec pancréatectomie partielle et curage ganglionnaire a été réalisée. Les suites opératoires étaient simples.

La pièce chirurgicale fixée au formol a été envoyée au laboratoire d'anatomie pathologique

### **EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

#### L'examen macroscopique

Avait porté sur une pièce de splénectomie avec pancréatectomie partielle (queue du pancréas).La rate mesurait 120x70x40mm et ne montrait aucune anomalie macroscopiquement visible

La queue du pancréas mesurait 140x65 mm, cette dernière comportait une tumeur mesurant 35x45mm, grossièrement ovale, à limites nettes, de contours irréguliers.

A la coupe l'aspect de la tumeur était hétérogène, de couleur blanc-jaunâtre, de structure mixte, mi- charnue mi- kystique renfermant des zones de ramollissement et était centrée par une nécrose friable. La consistance était ferme;

La dissection du curage ganglionnaire a trouvé 5 ganglions.



**Figure 24 :Aspect macroscopique (1): Masse solide de la queue du pancréas avec un aspect normal de la rate(41)**



**Figure 25 :Aspect macroscopique (2) : Masse solide et kystique de la queue du pancréas(41)**



**Figure 26 :Aspect macroscopique (3) : Masse solide et kystique de la queue du pancréas (41)**

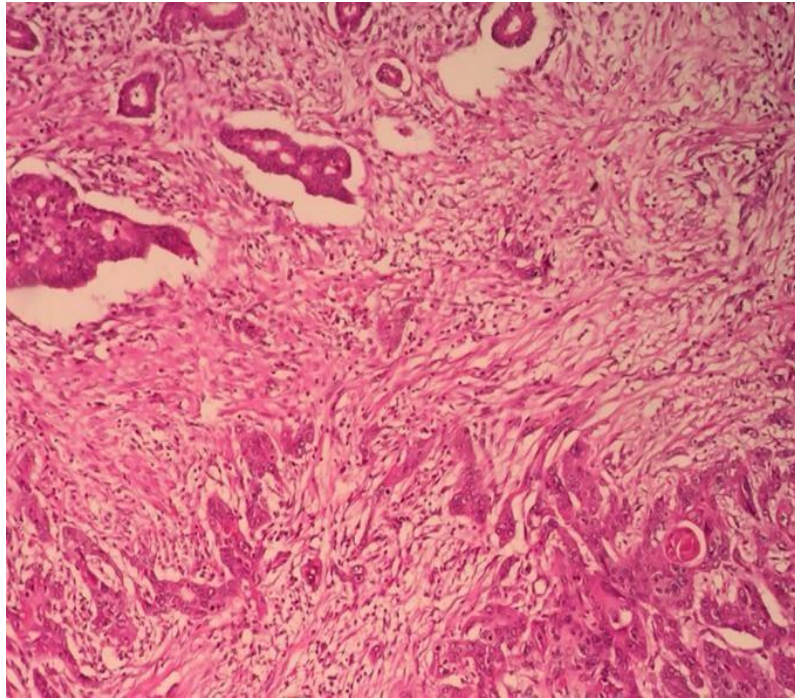
### L'étude histologique

A montré une prolifération tumorale à deux composantes : la première adénocarcinomeuse essentiellement constituée de tubes et la seconde malpighienne.

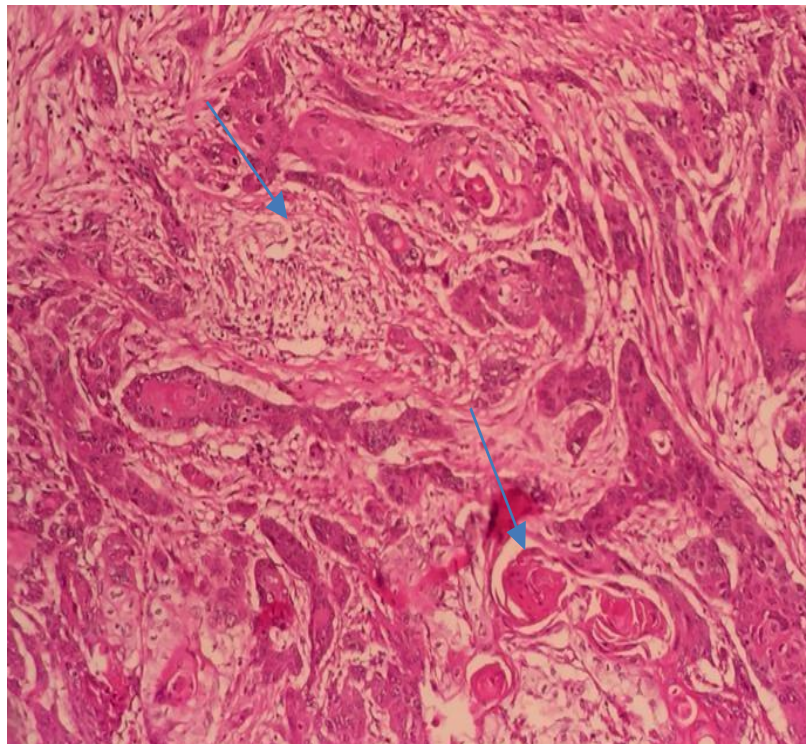
La composante adénocarcinomeuse était faite de structures glandulaires et canalaire avec des atypies cyto-nucléaires, une mucine intracellulaire et extracellulaire focale plus ou moins abondantes.

Le contingent squameux était agencé en cordons et amas cellulaires irréguliers et de cellules polygonales. Les cellules tumorales avaient des limites cellulaires distinctes, des ponts intercellulaires et un vaste cytoplasme éosinophile avec des noyaux volumineux, hyperchromatiques, de formes et de tailles irrégulières et de nombreuses mitoses, en faveur de la malignité. Elles formaient souvent des enroulements accompagnés d'anomalies de la kératinisation.

La métaplasie pavimenteuse bénigne dans le tissu pancréatique environnant était absente. Le stroma tumoral était de type fibro-inflammatoire avec présence d'embolies vasculaires.



**Figure 27 :A Prolifération tumorale avec composante adénocarcinomateuse et squameuse à faible grossissement HEx100 (41)**



**Figure 28 :B Prolifération tumorale avec composante squameuse à moyen grossissement HE x200(41)**

L'analyse microscopique des ganglions prélevés avait montré qu'ils étaient tous envahis par la prolifération tumorale sus décrite sans effraction capsulaire.

Le diagnostic retenu était celui d'un :

CARCINOME ADENOSQUAMEUX DU PANCREAS et La tumeur a été classé pT3N2M1  
(stade IV)

Devant l'aspect morphologique évident et vu la bonne différenciation des deux contingents, il n'a pas été jugé utile de pratiquer une étude immunohistochimique.

#### SUITE DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Un traitement adjuvant à base de chimiothérapie (Gemzar) a été proposé à la patiente, mais le mauvais état général n'avait pas permis la poursuite de cette chimiothérapie et la patiente a choisi d'arrêter toute prise en charge agressive et de se contenter de soins palliatifs.

#### EVOLUTION

La patiente est décédée 7 mois après son diagnostic initial.

## **IV. DISCUSSION**

### **1. DEFINITION :**

Le carcinome adénosquameux du pancréas est une tumeur maligne à double composantes fait d'un carcinome épidermoïde et d'un adénocarcinome canalaire (42)

Elle est étroitement liée et associée avec l'adénocarcinome canalaire pancréatique et comporte souvent des zones nécrotiques et kystiques (43); Certains auteurs exigent une différenciation squameuse de 30% pour que le diagnostic du carcinome adénosquameux soit retenu (44)

Plusieurs hypothèses de l'origine de l'ASCP ont été rapportées.

Jusqu'à présent, la théorie principale est la transformation histologique d'un adénocarcinome préexistant en CSC [45-46-47]. D'autres mécanismes proposés incluent l'épithélium squameux ectopique et la métaplasie squameuse du système glandulaire ou de l'épithélium canalaire pancréatique.

Les tumeurs avec moins de 30% de composants squameux se comportent de manière similaire à un carcinome adénosquameux et peuvent être considérées comme un adénocarcinome canalaire avec différenciation squameuse focale (moins de 30%)

La tumeur métastatique peut être composée uniquement du composant glandulaire (48)

### **2. EPIDEMIOLOGIE**

#### **a. Épidémiologie descriptive:**

##### **L'âge :**

Le cancer du pancréas est rare avant 30 ans, mais le risque augmente avec l'âge pour atteindre un pic aux septièmes et huitièmes décades. L'âge moyen de survenu est de 68 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme [49].

La littérature rapporte 23 séries de carcinomes adénosquameux du pancréas avec plus de cinq patients entre 2000 et 2018. Les 4 plus grandes séries ont été publiées par Katz et al en

2011(51) (52) (53) avec respectivement 95,100,415, et 1745 cas et par lesquels l'âge moyen au moment du diagnostic était entre 60 ans et 69 ans.

Dans notre étude, l'âge n'est pas présenté comme un facteur de risque vu que l'âge de la patiente était 49ans ce qui ne concorde pas avec les données de la littérature.

### **Le sexe**

Partout dans le monde, le cancer du pancréas touche beaucoup plus les hommes avec un sex-ratio variant de 1 à 3 selon les études [54].

En dehors des séries de Rahemtullah et al de 2003 (55) (56) et Brody et al (57) pour qui le sexe masculin était minoritaire, l'ensemble des autres séries mettait en évidence une prépondérance masculine.

#### **b. Épidémiologie analytique :**

##### **i. Facteurs de risques endogènes :**

### **Hérédité**

Manal M. Hassan, M.D. ont montré par leur étude qu'une histoire familiale de cancer en général et de cancer du pancréas en particulier est associée à un risque significativement élevé. L'effet d'une histoire familiale positive de cancer du pancréas était significatif chez les femmes et chez les hommes. La relation significative concernait à la fois les parents au premier degré et les parents au second degré. Dans notre étude la patiente présentait un antécédent familial de cancer ce qui rejoint la littérature en ce qui concerne l'hérédité.

### **La pancréatite chronique héréditaire**

Une vaste étude cas-témoins a montré qu'une histoire positive d'au moins 7 ans ou plus de pancréatite chronique ou aiguë était associée à un risque accru de CAS. Un rapport similaire provenant d'une cohorte historique de six pays de patients atteints de pancréatite chronique a indiqué que le risque cumulatif de 25 ans avec toute forme de pancréatite chronique était d'environ 4 %. Ceux qui souffrent de pancréatite héréditaire expriment des attaques de pancréatite aiguë dès le jeune âge et font face à un risque de 40% de cancer du pancréas vers

l'âge de 70 ans. La plupart des familles paraissent posséder une ou deux mutations de gène cationique trypsinogène (chromosome 7q 33) [58] qui cause la production de protéine mutante. Ce qui engendre l'auto digestion du pancréas en plus d'une pancréatite. Le cancer du pancréas peut alors être une conséquence de micro environnement inflammatoire prolongé dans le pancréas.

## **ii. Facteurs de risques exogènes :**

### **Les Facteurs alimentaires :**

Plusieurs études ont mis en évidence certains facteurs alimentaires comme facteurs de risque possibles. Des risques accrus sont signalés en cas de consommation accrue de viande, de produits laitiers, d'œufs, de lait, d'aliments frits, de faible consommation de fruits et légumes frais et de fibres et des risques particulièrement élevés en cas de consommation élevée de sel, de viande fumée, d'aliments déshydratés et d'aliments frits.

Quelques données ponctuelles permettent également de penser que la consommation de vitamine C, de caroténoïdes et de sélénium ont peut-être un rôle protecteur dans la survenue de ce cancer [59]. Les mécanismes évoqués font intervenir une augmentation de la sécrétion de cholécystokinine et des protéases d'origine pancréatique.

### **Le Diabète :**

Il semble y avoir une association entre le dysfonctionnement du pancréas et le risque de CAS, bien que toutes les études ne donnent pas des résultats cohérents. Le risque relatif de ce cancer comparant les diabétiques aux non-diabétiques était de 2,1 dans une méta-analyse prospective, et de 2,6 dans une méta-analyse des études de Cohorte [60]. Ekoe et al. [61] ont trouvé un Odds Ratio (OR) de 2,52, alors que Wideroff et al. ont trouvé un ratio d'incidence standardisé (SIR) de 2,1 (suivi <4 ans).

Dans une récente étude de cohorte prospective de grande envergure aux États-Unis, l'association indépendante entre la concentration de glucose plasmatique après la charge et le risque de mortalité par ce cancer chez les personnes ne déclarant pas de diabète a été étudiée. L'étude a montré que les facteurs associés à un métabolisme anormal du glucose peuvent jouer

un rôle important dans le CAS.

Une étude menée par Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. a montré que les patients atteints de diabète sucré présentaient un risque 2,6 fois plus élevé que celui des patients non diabétiques.

Le carcinome adénosquameux du pancréas peut être responsable au cours de son évolution d'un diabète sucré. Seules les études où le diabète était déjà présent 1 an avant le diagnostic de cancer peuvent éventuellement permettre d'étudier les relations entre diabète et ce cancer. [62].

Quand à notre étude, la patiente ne souffrait pas de diabète.

### **Le tabac et l'alcool :**

Une étude approuvée par le comité d'examen institutionnel du M. D. Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, a montré une relation significative entre le tabagisme et ce cancer de 60%. L'augmentation du risque était plus prononcée chez les gros fumeurs (>20 paquets-années) que chez les fumeurs légers ou modérés ( $\leq 20$  paquets-années) lorsqu'on les compare aux non-fumeurs. [63].

Le fait d'arrêter de fumer pendant plus de 15 ans semble faire revenir le risque de cancer à un niveau voisin de celui observé dans la population des non-fumeurs. L'action carcinogène du tabac se fait par voie générale ou par l'intermédiaire de l'excrétion biliaire de ses métabolites qui agiraient par le biais d'un reflux dans les canaux pancréatiques.

Dans une étude menée par Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, et al. les patients atteints de CAS étaient plus susceptibles que les témoins de consommer quotidiennement des alcools forts. De plus, les patients atteints avaient significativement plus d'années de consommation d'alcool [64].

Ce qui rejoint le cas de notre patiente.

### **Autres causes rares :**

Il semble aussi qu'un antécédent de chirurgie d'ulcère gastroduodénal, d'un reflux duodéno-gastrique ou de prise d'AINS ; comme le cas de notre patiente ; soit associé à un

risque du CAS [65].

### 3. INCIDENCE DU CARCINOME ADÉNOSQUAMEUX DU PANCRÉAS:

Dans le monde entier, il représente 2,5 % de tous les cancers [50].

**Tableau 3 : Incidence de l'ASCP**

<i>Échantillons de cancer du pancréas</i>	<b>Nombre (%) d'ASCP</b>	Réf.
<b>15185</b>	<b>81 %</b>	67
<b>5075</b>	<b>46 %</b>	68
<b>264</b>	<b>10 %</b>	69
<b>391</b>	<b>13 %</b>	70
<b>80</b>	<b>8 %</b>	71
<b>202</b>	<b>6 %</b>	72
<b>3651</b>	<b>45 %</b>	73
<b>45693</b>	<b>415 %</b>	74
<b>237</b>	<b>7 %</b>	75
<b>406</b>	<b>14 %</b>	76
<b>1025</b>	<b>46 %</b>	77
<b>24604</b>	<b>95 %</b>	78
<b>635</b>	<b>20 %</b>	79
<b>8372</b>	<b>25 %</b>	80
<b>234</b>	<b>7 %</b>	81

#### 4. CLASSIFICATIONS OMS 2019 DES TUMEURS DU PANCREAS

##### Tumeurs épithéliales bénignes et précurseurs

- Cystadénome séreux, NOS
- Cystadénome séreux macrocystique (oligocystique)
- Adénome séreux solide
- Néoplasme kystique séreux associé au syndrome de Von Hippel-Lindau
- Néoplasme séreux-neuroendocrine mixte
- Cystadénocarcinome séreux,
- Néoplasie intraépithéliale glandulaire,
- Néoplasie intra-épithéliale glandulaire,
- Néoplasme mucineux papillaire intraductal avec néoplasie intraépithéliale de basgrade
- Tumeur papillaire mucineuse intraductale avec néoplasie intraépithéliale de hautgrade
- Tumeur papillaire mucineuse intraductale avec carcinome invasif associé
- Tumeur papillaire oncocytaire intraductale,
- Tumeur papillaire oncocytaire intraductale avec carcinome invasif associé.
- Néoplasme tubulopapillaire intraductal
- Tumeur tubulo-papillaire intraductale avec carcinome invasif associé.
- Néoplasme kystique mucineux avec néoplasie intra-épithéliale de bas grade
- Néoplasme kystique mucineux avec néoplasie intra-épithéliale de haut grade
- Néoplasme kystique mucineux avec carcinome invasif associé

### **Tumeurs épithéliales malignes**

- Adénocarcinome canalaire, NOS
- Carcinome colloïdal
- Carcinome peu cohésif
- Carcinome des cellules de l'anneau de Signet
- Carcinome médullaire,
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome à grandes cellules avec phénotype rhabdoïde
- Carcinome indifférencié,
- Carcinome indifférencié avec cellules géantes de type ostéoclaste.
- Carcinome à cellules acineuses
- Cystadénocarcinome à cellules acineuses
- Carcinome mixte acinaire-neuroendocrine
- Carcinome mixte acinaire-endocrine-ductal
- Carcinome mixte acinaire-ductal
- Pancréatoblastome
- Néoplasme pseudo-papillaire solide du pancréas
- Tumeur solide pseudo-papillaire avec dysplasie de haut grade

### **Tumeurs neuroendocrines du pancréas**

- Micro adénome neuroendocrine pancréatique
- Tumeur neuroendocrine :
- Tumeur neuroendocrine, grade 1
- Tumeur neuroendocrine, grade 2
- Tumeur neuroendocrine, grade 3
- Tumeur neuroendocrine pancréatique, non fonctionnelle :
- Tumeur neuroendocrine pancréatique oncocyttaire, non fonctionnel

- Tumeur neuroendocrine pancréatique pléomorphe, non fonctionnelle
- Tumeur neuroendocrine pancréatique à cellules claires, non fonctionnelle
- Tumeur neuroendocrine pancréatique kystique, non fonctionnelle
- Tumeurs neuroendocrines pancréatiques fonctionnelles :
- Insulinome
- Gastrinome
- VIPome
- Glucagonome
- Somatostatine
- Tumeur produisant de l'ACTH :
- Carcinoïde à cellules entérochromaffines
- Tumeur produisant de la sérotonine
- Carcinome neuroendocrine, NOS :
- Carcinome neuroendocrinien à grandes cellules
- Carcinome neuroendocrinien à petites cellules
- Tumeur neuroendocrine mixte - néoplasme non neuroendocrine (MiNEN) :
- Carcinome mixte acinaire-endocrine
- Carcinome mixte acinaire-neuroendocrine
- Carcinome mixte acinar-endocrine-ductal (66)

## **5. DIFFERENTES LOCALISATIONS ORGANIQUES DU CARCINOME**

### **ADENOSQUAMEUX :**

- Carcinome adénosquameux du pancréas : 2% des tumeurs malignes pancréatiques exocrines
- Carcinome adénosquameux cutané
- Carcinome adénosquameux de la prostate et des vésicules séminales : 0,6 % de tous les cancers de la prostate
- Carcinome adénosquameux du col de l'utérus : 10 % des carcinomes cervicaux
- Carcinome adénosquameux de l'utérus
- Carcinome adénosquameux du poumon : 1 à 5 % des cancers du poumon
- Carcinome adénosquameux du colon : 0,1 % des carcinomes du côlon
- Carcinome adénosquameux de l'œsophage
- Carcinome adénosquameux du sein : 0,2 à 1 % des cancers du sein
- Carcinome adénosquameux du scrotum : 1 à 2 % de tous les carcinomes du scrotum
- Carcinome adénosquameux de l'estomac : Tumeur rare, très agressive
- Carcinome adénosquameux du larynx, hypo pharynx et trachée
- Carcinome adénosquameux de l'intestin grêle : 30 à 40 % des cancers de l'intestin grêle
- Carcinome adénosquameux de la vésicule biliaire et voies biliaires extra-hépatique

## 6. CLINIQUE

Vu que la symptomatologie du carcinome adénoquameux est similaire aux autres types de cancer du pancréas, la seule différence est en rapport avec la localisation

### **Tableau clinique :**

Le type et la chronologie des symptômes dépendent surtout du site de la tumeur primitive et du stade au moment du diagnostic. La tumeur localisée dans la tête est plus rapidement symptomatique que celui du corps ou de la queue du pancréas, cette dernière étant souvent diagnostiquée à un stade plus avancé. Des symptômes très présents : la fatigue, l'anorexie et l'amaigrissement, ils sont tardifs et pas spécifiques.

#### **a. Tableau typique :**

- Une douleur intense (nécessitant des antalgiques de palier 3) (82), abdominale à irradiation postérieure et/ou dorsale, est évocatrice d'une tumeur non résécable par envahissement cœliaque [83] et associée à un mauvais pronostic. En cas de cancer du corps du pancréas, les douleurs sont plus précoces, elles sont très intenses, en rapport avec un envahissement du plexus solaire. [83]

Les douleurs sont généralement aggravées par : l'alimentation et le décubitus dorsal.

- L'ictère est un signe parfois précoce quand il est causé par une tumeur céphalique obstruant la voie biliaire principale (VBP) (84) (85)

On le trouve chez la plupart des malades, c'est un ictère choléstatique qui est progressif, et qui évolue sans tendance à la régression. L'ictère est souvent initialement isolé et qualifié de ce fait d'ictère Nu.

Dans les cancers du corps et de la queue du pancréas, qui sont à distance de la jonction bilio-pancréatique, l'ictère fait défaut. Dans certains cas, l'ictère est le résultat de métastases hépatique multiple

- L'amaigrissement : L'association ictère et douleurs abdominales dans un contexte d'amaigrissement et d'une altération de l'état général est très évocatrice d'un cancer du

pancréas. Il s'agit généralement de formes à un stade avancé non résécable. (86)

•Hémorragie digestive.

#### **b. Tableau atypique :**

• Un diabète soit récent (< 2 ans), causé par la tumeur paranéoplasique ou par obstruction canalaire avec atrophie pancréatique d'amont, soit ancien (facteur de risque, mieux documenté pour le diabète de type II), est présent dans 50% des cas. Ainsi, un diabète inaugural ou la décompensation d'un diabète ancien peuvent révéler ce cancer. [87]

L'apparition de ces symptômes chez un sujet de la cinquantaine, oblige la réalisation d'exams complémentaires.

#### **c. Les modes de révélation :**

##### **Tumeur de la tête du pancréas :**

L'ictère cholestatique souvent prurigineux, sans fièvre ni frissons, sans douleurs abdominales de type biliaire est le mode de révélation le plus fréquent.

##### **Lorsque le cancer est localisé au niveau du crochet du pancréas :**

L'ictère révélateur n'est pas constant.

##### **Tumeur au corps ou queue du pancréas :**

Absence d'ictère et diagnostic souvent très tardif. Des douleurs sont présentes dans 80 % des cas. Au début, elles sont liées à l'hyperpression canalaire en amont de la tumeur puis à l'envahissement rétro péritonéal nerveux. Elles sont particulièrement trompeuses lorsqu'elles sont uniquement postérieures, simulant une origine vertébrale.

##### **Dans les formes évoluées on peut trouver :**

- Une ascite. [91]
- Des métastases hépatiques, qui peuvent être responsables d'ictère d'origine : intra-hépatique, de métastases pulmonaires et plus rarement :

cutanées/osseuses/cérébrales.

- Une sténose duodénale symptomatique ou asymptomatique.

D'autres modes de révélation sont plus rares : pancréatite aiguë [88], événement thromboembolique [89], occlusion intestinale, hémorragie digestive, diarrhée par mal digestion, ascite, anxiété/dépression [90] ou panniculite (syndrome de Weber Christian).

#### **d. Les causes du retard de diagnostic :**

Environ 80-90% des cas de cancer du pancréas sont souvent diagnostiqués à un stade avancé de la maladie contribuant ainsi à un taux de survie très faible.

Le pancréas étant un organe profond, explique la latence clinique de ces tumeurs.

Les premiers symptômes du cancer du pancréas sont si vagues qu'ils sont tous ignorés. Pour ces raisons, le diagnostic du cancer du pancréas est difficile à établir à un stade initial, plus tard dans la plupart des cas, le cancer s'est déjà étendu à l'extérieur du pancréas lorsqu'il est découvert. Dans la grande majorité des cas le diagnostic se fait au stade de tumeur non résécable en raison de métastases ganglionnaires, vasculaire ou hépatiques. [92]

## **7. IMAGERIE**

L'échographie, la TDM, l'IRM et la TEP sont les techniques d'imagerie actuellement le plus souvent utilisées pour mise en évidence des tumeurs pancréatiques.

Une fois le diagnostic est suspecté ou après qu'une masse pancréatique a été détectée (ex. signes directs ou indirects à l'échographie abdominale Trans pariétale), l'examen de référence pour évaluer le stade tumoral et juger de la résécabilité tumorale éventuelle est la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) injectée en coupes fines.

A l'échographie et au scanner, la tumeur est souvent solide. Fujisaki et al [93] et d'autres [94] ont rapporté une nécrose centrale dans le carcinome adénosquameux, ce qui est présent dans notre cas.

Cette nécrose est secondaire à une angiogenèse insuffisante par rapport à la croissance de la tumeur. Ces résultats peuvent suggérer que la présence d'une nécrose centrale indique un

carcinome adénosquameux ou un carcinome épidermoïde du pancréas.

Selon : Nabae et al (96), les carcinomes adénosquameux du pancréas se caractérisent au scanner par la présence de volumineuses lésions avec une cavité centrale qui est hypo dense expliquant la nécrose centrale. Les caractéristiques TDM et IRM ont été étudiées par Ding et al en 2013(97), Yin et al en 2013 (98) et Toshima et al en 2016 (99). Les Carcinome adénosquameux du pancréas sont plus volumineux que les adénocarcinomes avec des tailles moyennes entre 4-5 cm et qui présente une localisation au niveau de la tête du pancréas plus rare que les ADK. Pour Okabayashi et al (100), les tumeurs dans le corps et la queue du pancréas sont significativement plus volumineuses que celles dans la tête et sont associées à un moins bon pronostic. Ces tumeurs sont dans la plupart des cas hypodenses/ hypo signal en T1 /hyper signal en T2. Ils infiltrent les tissus péri pancréatiques, et on ne trouve pas de calcification ni hémorragie intra tumorale. Dans la moitié des cas on trouve une dilatation du canal de Wirsung. Toshima et al (101) ont mis en évidence la présence d'un thrombus tumoral portal dans 16,1% des patients de leur série, pourcentage significativement plus important dans le CAS que dans l'ADK. De plus, dans leur étude, le rehaussement tumoral après injection de produit de contraste iodé est en faveur d'une augmentation de la densité en phase artérielle avec persistance en phase veineuse. Ce qui permet de différencier ces tumeurs des classiques adénocarcinomes.

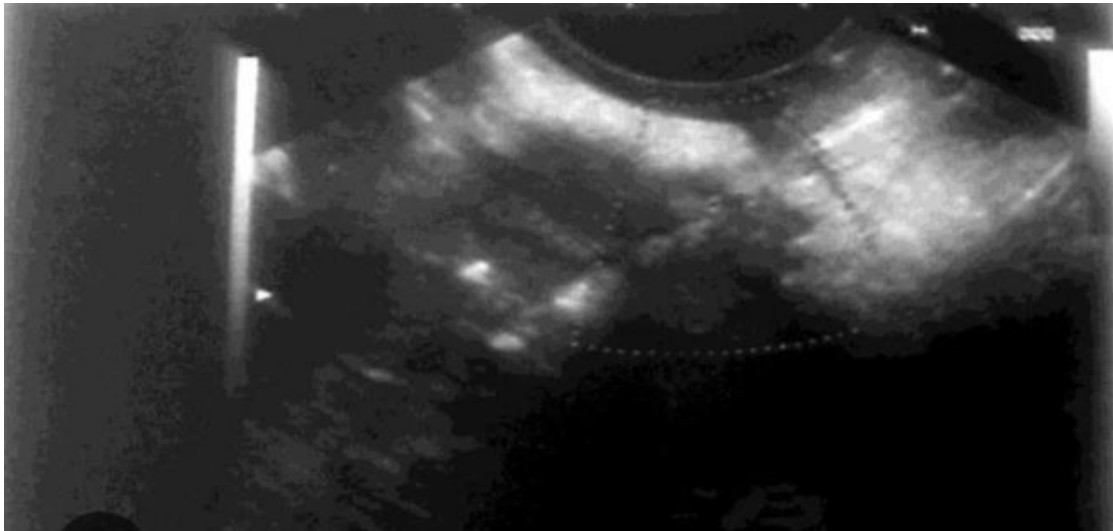
Des métastases hépatiques ont également été rapportées chez des patients atteints de ce type de cancer [95].

#### **a. Échographie**

L'échographique du pancréas se réalise par voie Trans abdominale médiane. Cet examen de première ligne et facilement accessible possède l'avantage de se réaliser en temps réel, et d'explorer de manière non irradiante le pancréas, le foie, les voies biliaires et les organes adjacents. La faisabilité de l'échographie Trans abdominale reste tributaire du statut pondéral des patients, de la fenêtre acoustique et de l'opérateur.(102)



**Figure 29 :Aspect échographique normal du pancréas(103)**



**Figure 30 :Carcinome adénoquameux du pancréas (103)**

### b. Tomodensitométrie(TDM)

La TDM est une technique efficace qui est, de par sa disponibilité, la technique la plus souvent utilisée après l'échographie en cas de suspicion de cancer pancréatique. (102)



Figure 31 :Image scannographique montrant un aspect normal du pancréas

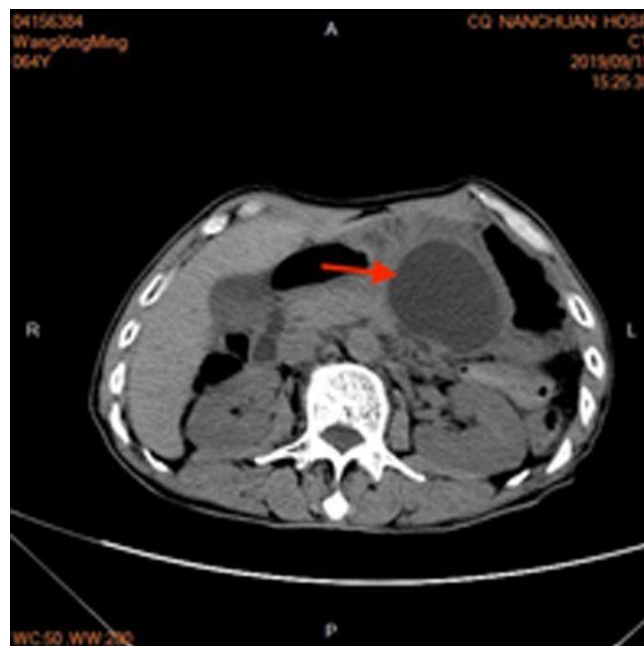


Figure 32 :Carcinomeadénosquameux du pancréas (104)



**Figure 33 :Masse kystique au niveau de la queue du pancréas (104)**



**Figure 34 :Atteinte localement avancée de la queue pancréatique.(104)**

### c. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences de cholangiopancréatographie est moins utilisée que la TDM en raison de son coût élevé et sa disponibilité limitée, mais est aussi spécifique et sensible que la TDM pour le bilan diagnostique et d'extension de la tumeur à l'étage abdominal. Elle permet de diagnostiquer les lésions pancréatiques qui sont iso-denses, non visibles à la TDM, et de mettre en évidence les lésions hépatiques qui sont trop petites et difficiles à caractériser ou qui présentent une nature indéterminée. (102)

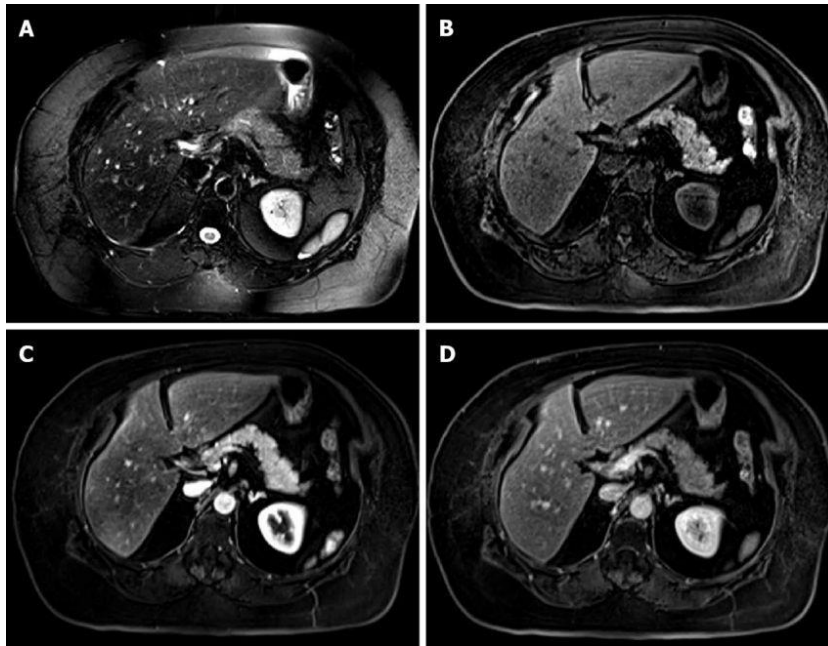


Figure 35 :IRM normal du pancréas(104)

### d. L'Écho endoscopie

L'écho-endoscopie digestive fournit les informations complémentaires au scanner en matière d'extension locorégionale, et permet de réaliser des prélèvements pour étude histologique ou cytologique. Elle est supérieure à l'examen tomographique pour les tumeurs de petite taille (inférieure à 3 cm) alors que c'est l'inverse pour les grosses tumeurs. (102)

Ses indications sont :

Une forte suspicion de carcinome adénoquameux non visualisé par les autres examens d'imagerie;

Une masse pancréatique d'une nature incertaine à la TDM et l'IRM

Nécessité d'obtenir une confirmation pathologique en l'absence d'autre site tumoral d'accès plus facile;

Selon Angelis, Brizzi, & Pellicano un geste de drainage biliaire doit être réalisé si une CPRE est envisagée



**Figure 36 :Échographie endoscopique montrant une lésion kystique anéchogène de 5,3 × 4 cm avec une paroi d'épaisseur irrégulière et de multiples nodules muraux dans la queue pancréatique. (104)**

### e. Tomographie par émission de positrons

La TEP est une technique complémentaire de la TDM et de l'IRM dans l'évaluation du pancréas, spécialement pour sa capacité à distinguer les cancers de certaines affections non cancéreuses, de détecter les métastases ganglionnaires, occultes à distance, et précocement les récurrences chez les patients qui sont opérés. Mais elle ne peut pas être utilisée en 1<sup>ère</sup> ligne pour détecter des tumeurs pancréatiques vu son coût. (102)

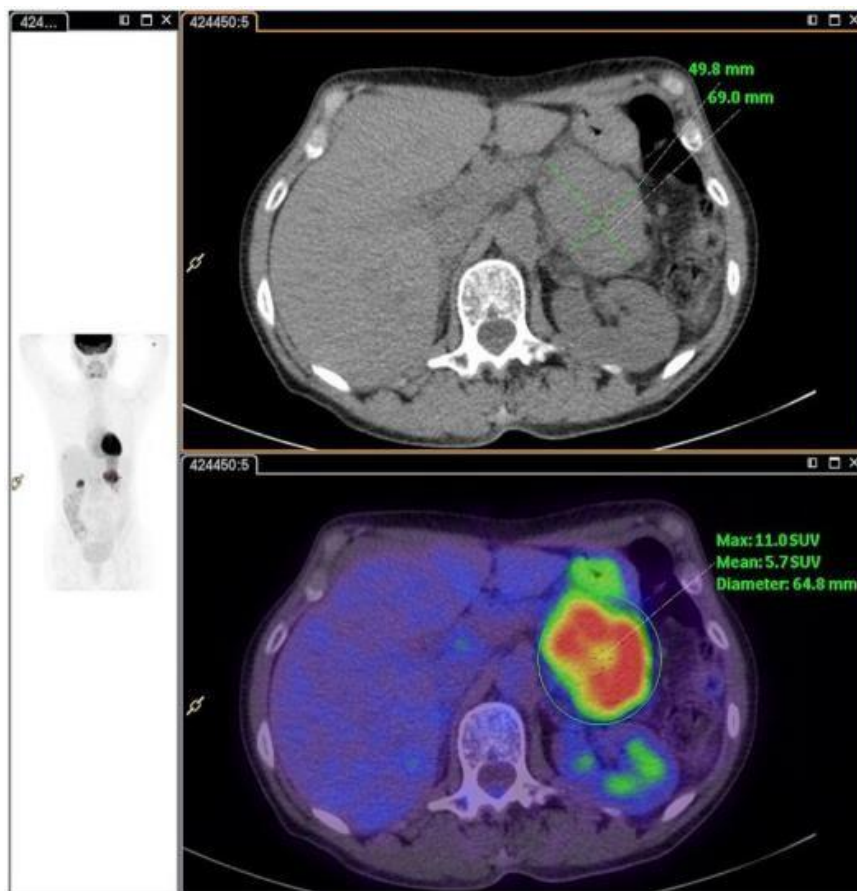


Figure 37 :Hyperfixation de la tumeur au PET scan(105)

## f. Laparoscopie

La laparoscopie permet de détecter et de faire des biopsies de petites métastases péritonéales et/ou hépatiques. On ne la réalise pas systématiquement, ses indications sont les suivantes:

1. Avant de réséquer une tumeur de la queue ou bien du corps qui est volumineuse
2. Taux élevé de CA 19-9 (seuil entre 130 à 400 U/ml),
3. Traitement néo adjuvant / d'induction est envisagé

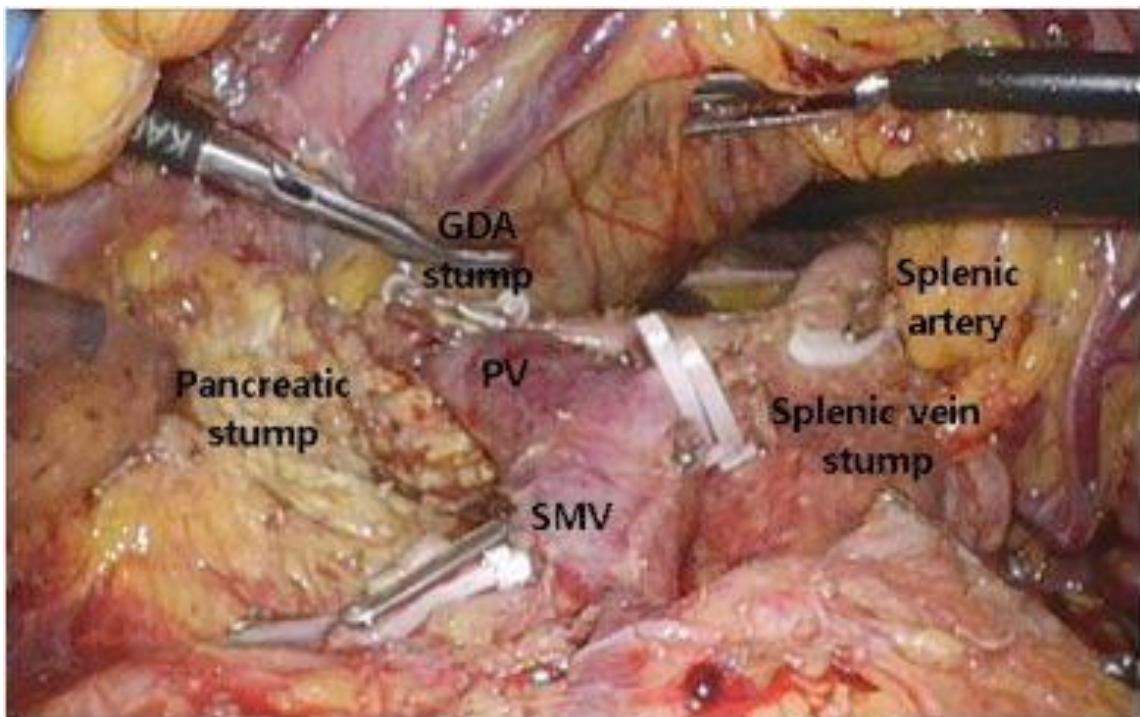


Figure 38 :Image de laparoscopie(106)

## **8. BIOLOGIE**

### **a. Bilan biologique standard :**

En cas d'ictère, la biologie va montrer une cholestase, elle va rechercher le retentissement sur la fonction hépatique

- La bilirubine augmente avec prédominance de la bilirubine conjuguée. Dans le cas d'un obstacle complet et persistant (c'est le cas des cancers de la tête du pancréas), la bilirubine s'élève rapidement pour atteindre un plateau en trois semaines.
- Les phosphatases alcalines : En cas d'obstacle tumoral l'élévation est importante supérieure à trois fois la normale.
- Les GGT: évoluent de la même façon que les PAL. Il faut toujours se méfier des faux négatifs.
- 5'Nucléotidases : elles sont spécifiques de la cholestase
- Les aminotransférases : Elles peuvent s'élever mais restent non spécifiques
- L'allongement du Temps de Quick : témoigne d'un déficit en vitamine K dont l'absorption intestinale nécessite la présence de bile.
- Une glycémie élevée : est fréquemment retrouvée en cas de cancers du pancréas.
- Une anémie carencielle par sténose duodénale ou de type inflammatoire.
- Une polyglobulie rentrant dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique.

### **b. Marqueurs biochimiques classiques type carbohydate :**

Plusieurs situations cliniques peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel entre un cancer du pancréas et une pancréatopathie bénigne dont la prise en charge et le pronostic sont différents.

- Les marqueurs biologiques tumoraux doivent répondre à ces critères:

- Une sensibilité de 100% traduisant une positivité chez tous les patients atteints.
- Une spécificité de 100% traduisant une négativité chez tous les sujets indemnes.

### **CA19-9**

L'antigène carbohydate 19-9 (CA 19-9) n'a pas les performances diagnostiques exigées pour être un marqueur fiable.[107].

Les taux sériques d'antigène glucidique (CA) 19-9 et d'antigène carcinoembryonnaire (CEA) peuvent être largement élevés mais ne sont pas spécifiques. Dans une série de six patients atteints de carcinome adénosquameux rapportée par Kitagawa et al [108], le CA 19-9 était élevé chez trois patients.

Le test CA19-9 utilise un anticorps monoclonal reconnaissant un antigène présent à la surface des membranes de certaines cellules et il est principalement sécrété dans le sérum. Certains sujets n'exprimant pas l'antigène de Lewis (Ag du groupe sanguin) [109].

- Sa sensibilité et sa spécificité sont de 80 % et 80 %-90 %, [110] respectivement, chez les patients symptomatiques, mais sa valeur prédictive positive est insuffisante pour le diagnostic ou le dépistage (111). Le CA19-9 n'est pas spécifique des cellules tumorales malignes, il est exprimé de façon physiologique par de nombreuses cellules épithéliales : les cellules canalaire pancréatiques, des voies biliaires, de l'estomac, du colon et des glandes salivaires.

Une augmentation du taux de CA19-9 peut survenir dans diverses pathologies digestives malignes ou bénignes :

- Syndromes choléstatiques et ceci quel que soit le siège et la nature de l'obstacle.

- Pancréatopathies : L'élévation est plus marquée en cas de pancréatite aiguë qu'en cas de pancréatite chronique. on note un taux élevés de CA19-9 lorsqu'un ictère s'associe à une pancréatite chronique rendant ce test non fiable pour différencier entre nodule de pancréatite chronique et cancer du pancréas.

- Hépatopathies : la stéatose, la fibrose et la cirrhose hépatique, s'accompagnent d'une élévation du CA19-9 pouvant atteindre 100 à 200 U/ml [110, 111]

En conclusion le CA19-9 est un test non adapté pour différencier entre une pancréatopathie bénigne et maligne surtout en présence d'ictère. De même le CA19-9 ne permet pas un diagnostic précoce du cancer du pancréas. [112]

#### **Autres marqueurs biochimiques classiques :**

D'autres marqueurs sanguins sont en cours d'exploration mais ne sont pas validés et ne peuvent être recommandés à ce jour.

#### **le CA50 :**

Ce marqueur a une sensibilité et une spécificité moindre à celle du CA19-9 mais il a l'intérêt d'être positif chez les sujets de groupe sanguin Lewis négatif.

#### **Le DU-PAN-2 :**

Précurseur du CA19-9, à une sensibilité et spécificité comparables à celle du CA19-9

#### **CAM17-1 :**

A une sensibilité identique à celle du CA19-9. Il a l'avantage d'être indépendant du taux de bilirubine et surtout une forte spécificité (100% pour les patients sains et 90% en cas de pancréatite chronique)

#### **L'Antigène Carcino Embryonnaire (ACE) :**

Cet antigène est exprimé essentiellement dans les cancers colorectaux, gastriques et pancréatiques. De même l'ACE peut être élevé dans certaines pathologies telles que pancréatite chronique et maladie cholestatique. L'ACE se trouve aussi élevé chez les fumeurs. (113) ET (107)

#### **Autres : Marqueurs Génétiques**

## 9. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIE

Le diagnostic positif du Carcinome Adénosquameux du pancréas repose essentiellement sur l'étude anatomo-pathologique, plusieurs techniques sont utilisées :

### **a. MOYENS D'ETUDE :**

#### **Types de prélèvements:**

##### **i. Cytologie :**

###### Moyens de prélèvements :




Cytoponction: La ponction biopsie écho-endoscopique d'une masse pancréatique, est une technique permettant par aspiration à l'aiguille fine l'obtention de matériel pour analyse cyto-histologique.

Elle est indiquée chaque fois qu'un examen histologique peut avoir un intérêt diagnostique et/ou thérapeutique

Examen de dépistage ou d'orientation diagnostique qui fournit des renseignements partiels, voire sans certitude, il faut toujours confirmer histologiquement (contrôle par biopsie) avant tout traitement agressif (chimiothérapie, Radiothérapie, Chirurgie)

###### Colorations :

Les colorations se font généralement par Coloration standard (HE ou HES) :

-  Colorant basique nucléaire (hématoxyline,
-  hématoxyline)Colorant acide cytoplasmique
- (éosine, érythrosine...)
-  —+ ou – safran qui se fixe sur le collagène

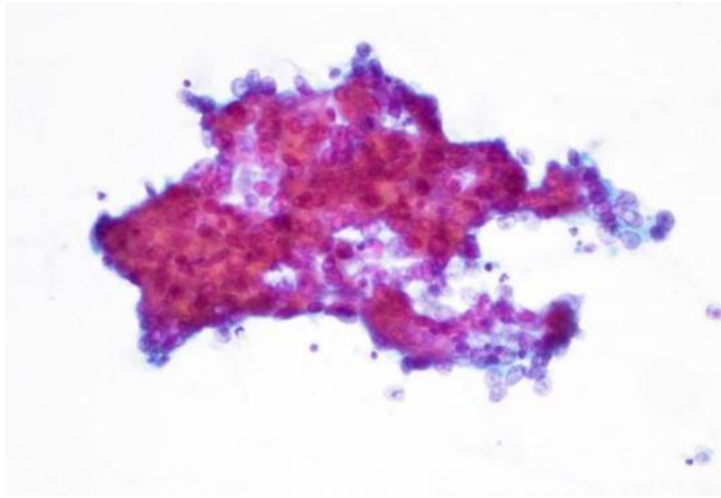
###### Étude microscopique :

La composante squameuse peut être sous-échantillonnée, mais la mise en évidence des cellules squameuses malignes sont très importantes pour le diagnostic. (114)

Les composantes glandulaires et squameuses peuvent toutes deux être distinguées.

Des globules denses, des silhouettes de cellules squameuses, des squames anucléées, du

cytoplasme atypique et des noyaux pycnotiques hypertrophiés sont présents dans le fond nécrotique proéminent. Nids et amas de cellules atypiques avec des noyaux de taille et de forme variables. (115)



**Figure 39 :Amas de cellules malignes avec des noyaux superposés désorganisés et un pléomorphisme montrant des structures tridimensionnelles de type glande abortive avec signe de kératinisation.(116)**

**ii. Examen extemporané :**

Permet un diagnostic anatomo-pathologique rapide, qui se fait en cours d'intervention chirurgicale, Dans le but de modifier le geste chirurgical.

Seul un nombre réduit d'échantillons peuvent être examinés par cette technique, avec une morphologie non optimale par rapport à l'histologie conventionnelle, vu les artefacts causés par la fixation au froid.

Le fragment analysé est fixé après la décongélation et se contrôle systématiquement par un examen histologique.

L'examen extemporané reste un outil diagnostique important, utilisé principalement pour l'évaluation des marges et la présence de métastases ganglionnaires lors d'une pancréatectomie. Dans la plupart des cas, un diagnostic définitif est rendu, avec peu d'erreurs. (117)

Il s'agit d'un examen pouvant conditionner le geste chirurgical en fonction du résultat : soit vers la poursuite du geste chirurgical ou encore l'extension du geste si les marges d'exérèse ne sont pas saines, ou dans d'autre cas à l'annulation de la duodéno pancréatectomie (DPC) et la fermeture du malade si jamais l'examen redresse le diagnostic en faveur d'un processus inflammatoire (ex : maladie à IGG4) ou autre

### **iii. Biopsie :**

#### **iii.1-Introduction**

La plupart des pathologistes estiment que l'étude anatomopathologique d'une biopsie reste difficile et exige de l'expérience, des connaissances, la capacité à poser des diagnostics sur un matériel de plus en plus réduit (DO MORE WITH LESS)

Elle présente des challenges qui sont principalement l'erreur d'échantillonnage, une mauvaise qualité des prélèvements ainsi que la quantité parfois insuffisante. Et cela surtout dans les pays en voie de développement où le manque de moyen est présent.

La biopsie doit répondre à deux critères selon Mankin et Al :

Apporter suffisamment de matériel représentatif pour permettre au pathologiste d'établir le diagnostic. Idéalement elle doit porter aussi sur le tissu autour de la tumeur, le pseudo coque tumorale et sur les divers composants de la tumeur surtout si celle-ci apparait hétérogène. Sans compromettre ou compliquer la résection radicale future.

La méthode de biopsie privilégiée est généralement la technique la moins invasive qui permet une évaluation histologique définitive.

Les fragments de biopsie doivent être mis sans tarder dans un fixateur « formol tamponné». De plus pour une analyse en biologie moléculaire de meilleure qualité et/ou une thérapie ciblée le pathologiste doit congeler du matériel tumoral

### iii.2-Techniques de biopsie :

#### a- La biopsie pancréatique radio guidée:



**Figure 40 : Biopsie pancréatique percutanée radio guidée (118)**

Une biopsie percutanée à l'aiguille fournit un tissu diagnostique satisfaisant. On peut la réaliser à l'aveugle par un clinicien. Cependant, de nombreux centres optent pour une biopsie percutanée guidée par l'imagerie et réalisée par des radiologues d'intervention. Les approches guidées par l'imagerie permettent de réaliser une biopsie dans les zones de la tumeur les plus susceptibles de présenter une partie viable. L'utilisation de l'imagerie en temps réel minimise également les risques de lésions vasculaires ou d'organes adjacents liés à la biopsie. Dans de nombreux centres, la biopsie guidée par l'imagerie permet également un contrôle de la qualité de la biopsie en temps réel, quand un pathologiste est présent dans la salle de biopsie pour évaluer la qualité du tissu prélevé et son potentiel pour un diagnostic anatomopathologique.

Des études comparant la biopsie percutanée à la biopsie chirurgicale traditionnelle ont démontré la sécurité, la fiabilité et la rentabilité de cette approche (119)

C'est une technique de choix dans le diagnostic du cancer du pancréas, Les biopsies pancréatiques percutanées écho-guidées sont réalisées sous anesthésie locale, à l'aide d'aiguilles

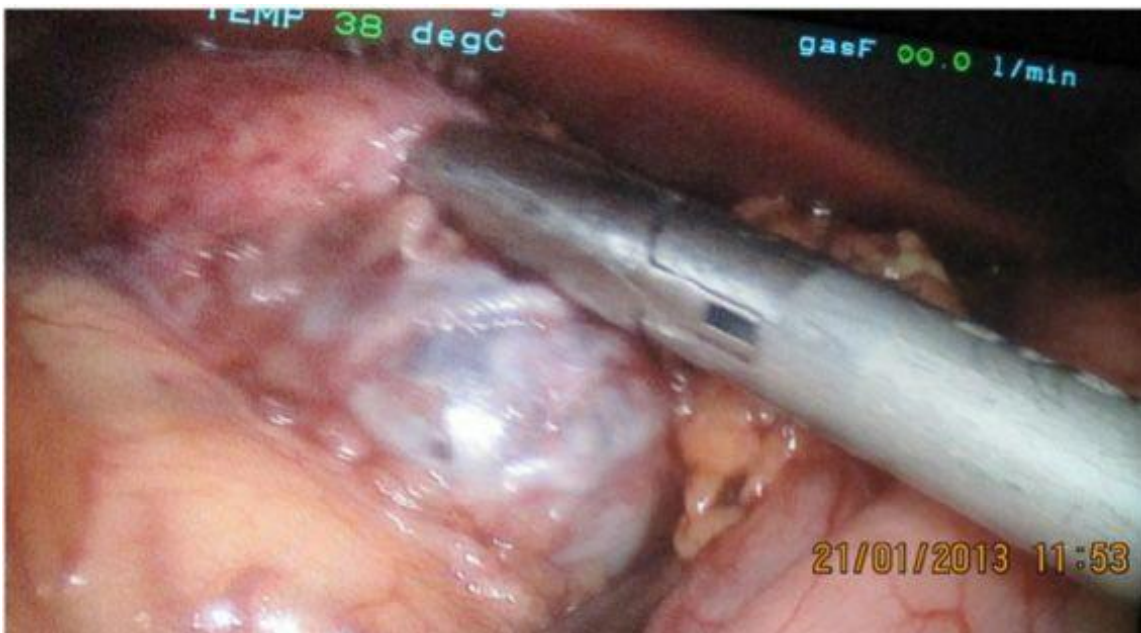
automatiques ou semi automatiques, (18/16 Gauge) et après le repérage de la masse. (120)

La biopsie percutanée écho-guidée des masses pancréatiques est un outil performant et sûr pour obtenir une preuve de malignité. De par sa simplicité et ses performances, cette technique doit être proposée en première intention pour le diagnostic histologique d'une tumeur pancréatique maligne. (121)

Cependant, elle peut avoir des effets secondaires comme des hématomes sur le trajet de ponction, un malaise vagal, des vomissements ou des douleurs abdominales.

#### **b- La Biopsie chirurgicale :**

Une biopsie chirurgicale est parfois nécessaire pour établir un diagnostic définitif. Elle présente l'avantage, par rapport à la biopsie percutanée, de fournir plus de tissus pour l'analyse pathologique et souvent des tissus supplémentaires dans un but de recherche. Cependant, la biopsie chirurgicale peut être morbide, à cause des risques d'anesthésie, de saignement et de problèmes de cicatrisation. Compte tenu de ces considérations et de son coût plus élevé, la biopsie chirurgicale est généralement une technique secondaire qu'il vaut mieux réserver aux cas où un diagnostic définitif ne peut être établi par la biopsie percutanée.



**Figure 41 : Biopsie chirurgicale d'une masse pancréatique(118)**



**Figure 42 :Biopsie chirurgicale(118)**

**b-EXAMEN DES PIECES OPERATOIRES :**

**i. PIECES OPERATOIRES**

**a. Duodénopancreatectomie céphalique avec conservation ou non du pylore (type Whipple) ou DPC :**

Elle est la pièce opératoire la plus fréquente

EXAMEN MACROSCOPIQUE de la Pièce opératoire :

- Orienter la pièce
- Préciser les mesures de la résection duodénale et de la résection pancréatique, préciser si la DPC est conservatrice ou non (présence ou non du pylore).
  - Encrage par 3 couleurs distinctes, par le chirurgien au bloc opératoire des 3 marges de résection hors tranche de section pancréatique : lame rétro porte+++ , lit veineux, lit artériel  
Cathétérisme du canal de Wirsung et du cholédoque (à la partie postéro supérieure)
  - Ouverture de la paroi duodénale (et gastrique) sur la partie anti-pancréatique, prélèvement et de la limite de résection du cholédoque (et +/- des limites du segment digestif).

- Jusqu'à la papille.

Si possible : ouverture du pancréas dans le plan des canaux et de la papille avant fixation pour Cryo préservation d'un fragment de tumeur et de tissu normal.

- Description de la tumeur : taille, couleur, consistance, limite, zone(s) kystique(s), rapport et distance par rapport à la papille, par rapport au canal principal et à la tranche de section chirurgicale pancréatique.

- Localisation de la lésion (céphalique dans 80 % des cas) dans le pancréas
- Topographie : canal principal, canaux secondaires, les deux.
- Mise en évidence de la communication entre la lésion ou les lésions kystiques et le système canalaire A

- Dilatation du canal principal en amont : diamètre et longueur.
- Description du pancréas normal : lésions de pancréatite chronique, involution adipeuse, dilatation canalaire, matériel endocanalaire

- Fixation 48 h dans le formol tamponné.
- Section tous les 5 mm dans un axe perpendiculaire au canal de Wirsung et à la voie biliaire des 2 « hémi pancréas », s'il y a eu au préalable ouverture de la pièce fraîche (au moins 6 prélèvements pour la tumeur, ou en totalité si sa taille est moins de 2 cm), prélèvement des trois zones encrées, prélèvement d'une tranche incluant la papille.

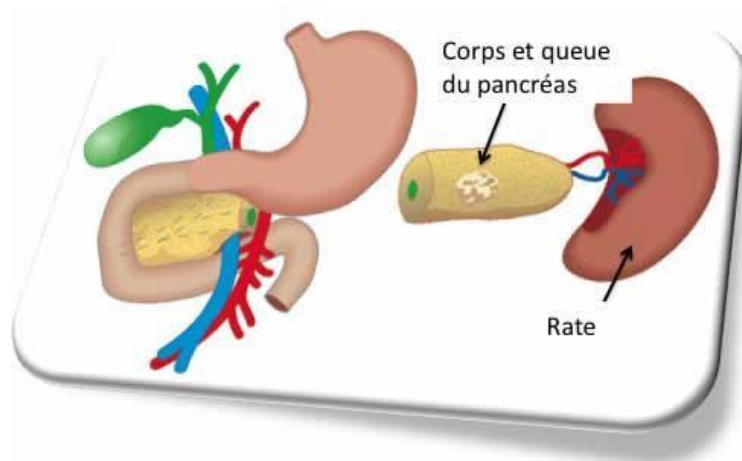
- Curage ganglionnaire sur la pièce opératoire : échantillonnage de l'ensemble des ganglions régionaux présents autour du pancréas et en regard de l'intestin grêle.

Cas particulier des tumeurs intra canalaire papillaires et mucineuse (TIPMP) :

- Inclusion de la lésion en totalité.

b. Pancréatectomie gauche emportant la queue et parfois une partie du corps +/- splénectomie

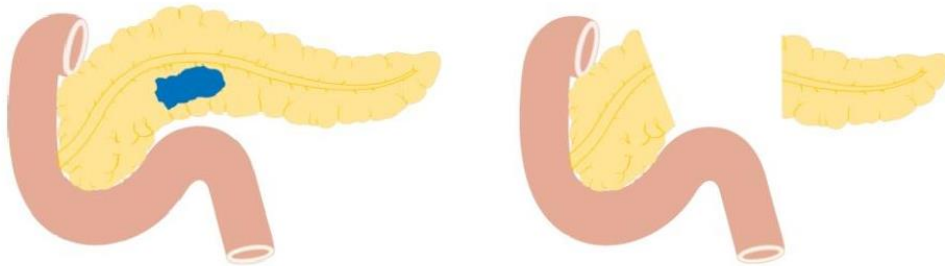
- Analyse de la tranche de section céphalique.
- Recherche des ganglions péri-pancréatiques (et spléniques).



**Figure 43 :Pancréatectomie gauche**

c. Pancréatectomie médiane

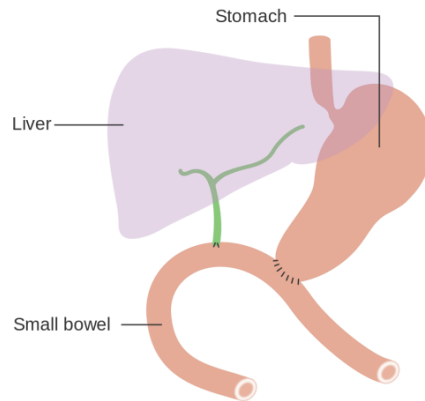
Analyse de deux tranches de section : céphalique et caudale (dont l'une au moins doit être repérée par le chirurgien).



**Figure 44 :Pancréatectomie médiane**

d. Pancréatectomie totale

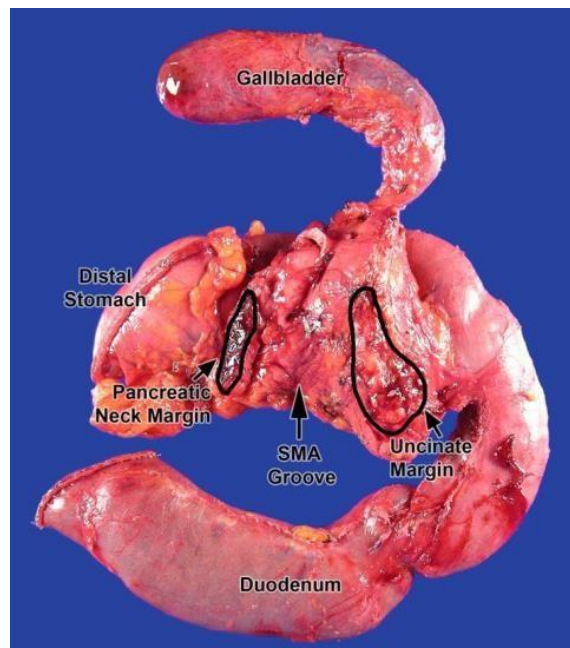
- Il s'agit habituellement d'une duodéno pancréatectomie totale, plus rarement d'une pancréatectomie totale avec conservation du cadre duodénal. La prise en charge est celle de la DPC en dehors du cathétérisme du canal de Wirsung.



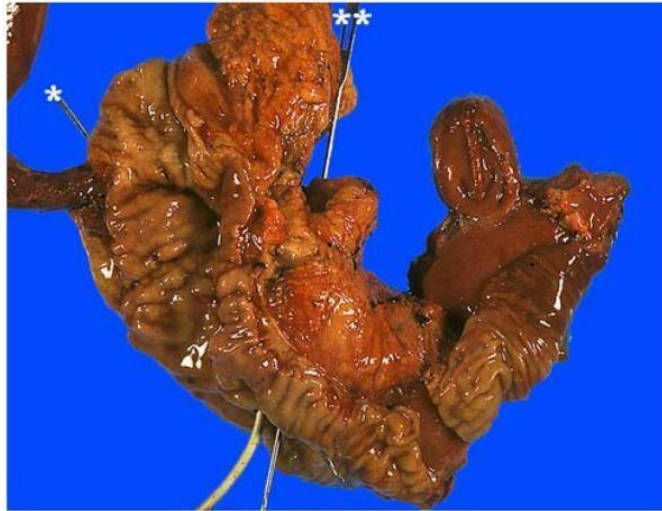
**Figure 45 : Pancréatectomie totale**

**ii. Aspect macroscopique :**

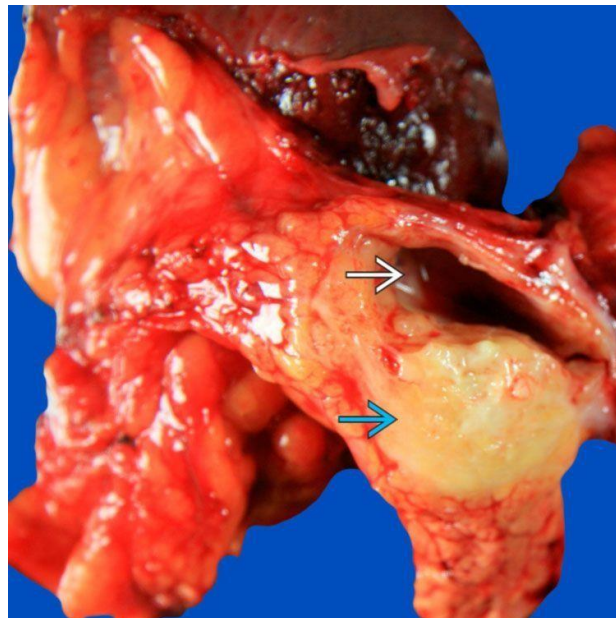
L'analyse macroscopique permet une description globale de la pièce opératoire, incluant les dimensions, la couleur et la consistance.



**Figure 46 :Pièce anatomo-pathologique d'une duodéno pancréatectomie(122)**



**Figure 47 :Intervention de WHIPLE(122)**



**Figure 48 : Masse solide et kystique de la queue du pancréas (122)**

Macroscopiquement, le carcinome adénoquameux du pancréas parait comme une grande masse ferme aux limites mal définies, souvent avec une composante nécrotique, avec ou sans zones kystiques. Certaines tumeurs sont bien limitées.

Bien que le carcinome adénoquameux soit reconnu comme un type rare de carcinome pancréatique exocrine, Ishikawa et al. [123] ont noté qu'un examen histopathologique plus

précis de la pièce réséquée peut fréquemment révéler l'existence du contingent squameux dans les tumeurs du pancréas. Yamaguchi et al [124] ont également rapporté que dans deux cas sur huit d'adénocarcinome, de petits foyers ont été révélés par un examen minutieux et surtout un bon échantillonnage de la pièce opératoire.

### **iii. Analyse microscopique:**

Au microscope, L'ASC apparaît comme une lésion contenant à la fois un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde, avec au moins 30 % de différenciation épidermoïde.

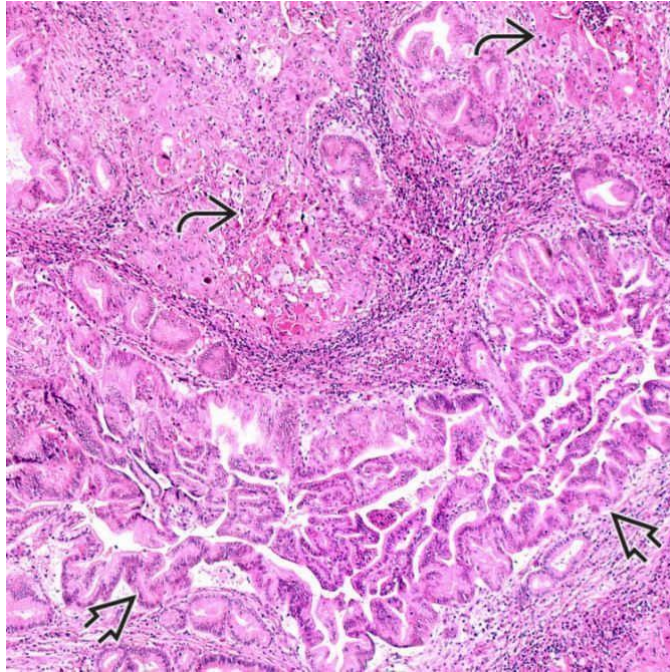
Le composant de l'adénocarcinome peut avoir toutes les caractéristiques de l'adénocarcinome canalaire pancréatique classique (126) Il est formé de glandes ou des structures similaires, avec souvent de la mucine intracellulaire ou luminale.

Le composant squameux peut montrer une kératinisation avec des ponts intercellulaires ou des feuilles de cellules squameuses avec des granules de kératohyaline ou des perles; certains ressemblent à des carcinomes adénosquameux avec des éléments squameux matures, tandis que d'autres sont plus basophile avec un rapport N/C élevé.

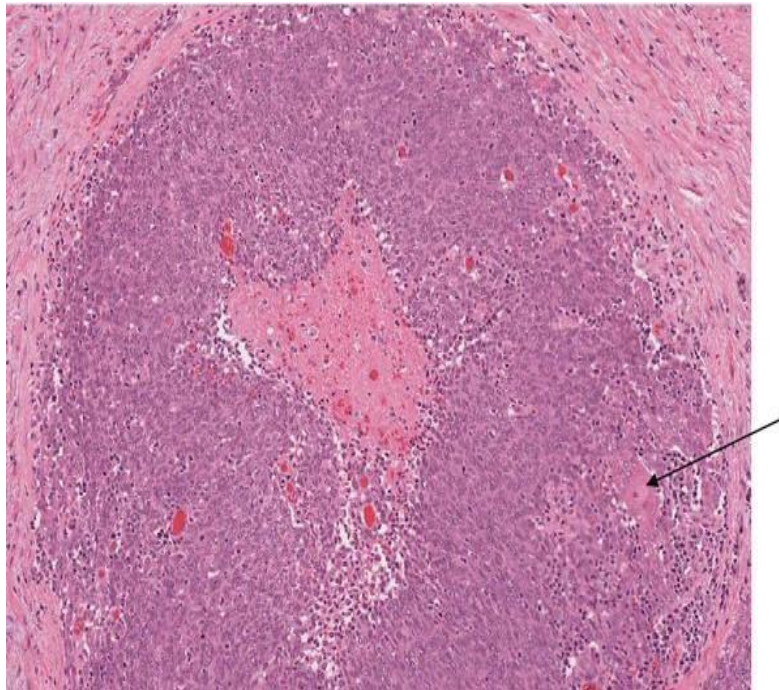
La différenciation malpighienne se caractérise par des amas ou des boyaux de cellules polygonales avec une densité élevée de cytoplasme éosinophile dense, des limites cellulaires nettes et des degrés variables de kératinisation.

L'adénocarcinome et le composant squameux peuvent varier considérablement en quantité et en distribution

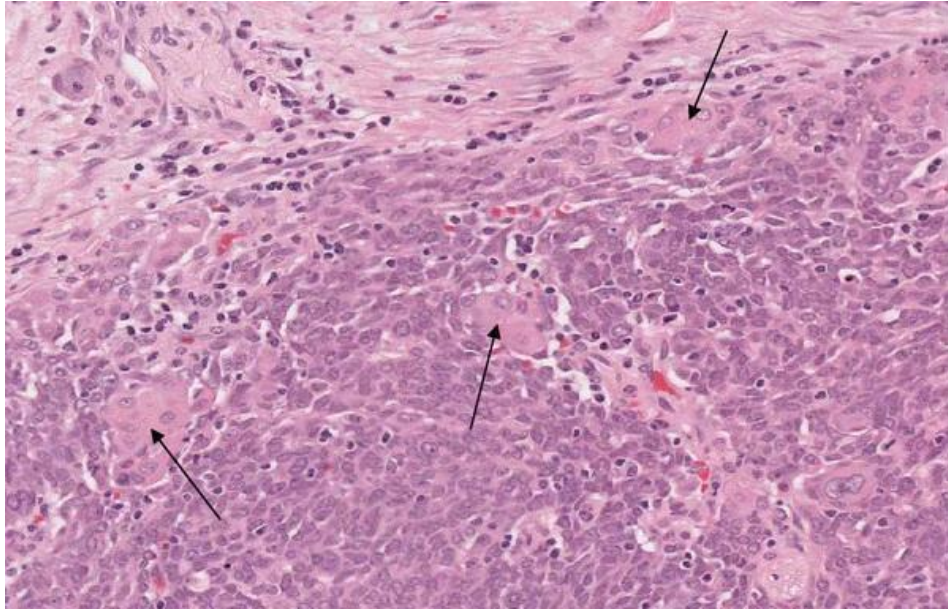
On note que la présence d'un composant tertiaire (composant neuroendocrine) a été rarement documentée (127)(128)(129)(130)



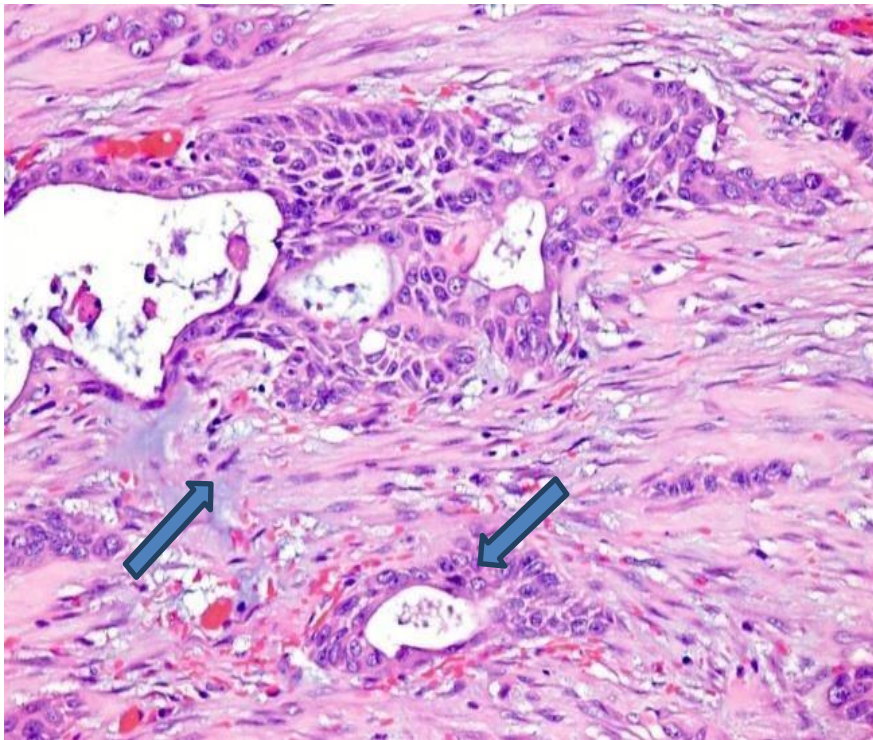
**Figure 49 : Les zones squameuses et glandulaires du carcinome adénoquameux du pancréas présentent des boyaux matures de cellules malignes squameuses avec kératinisation(125)**



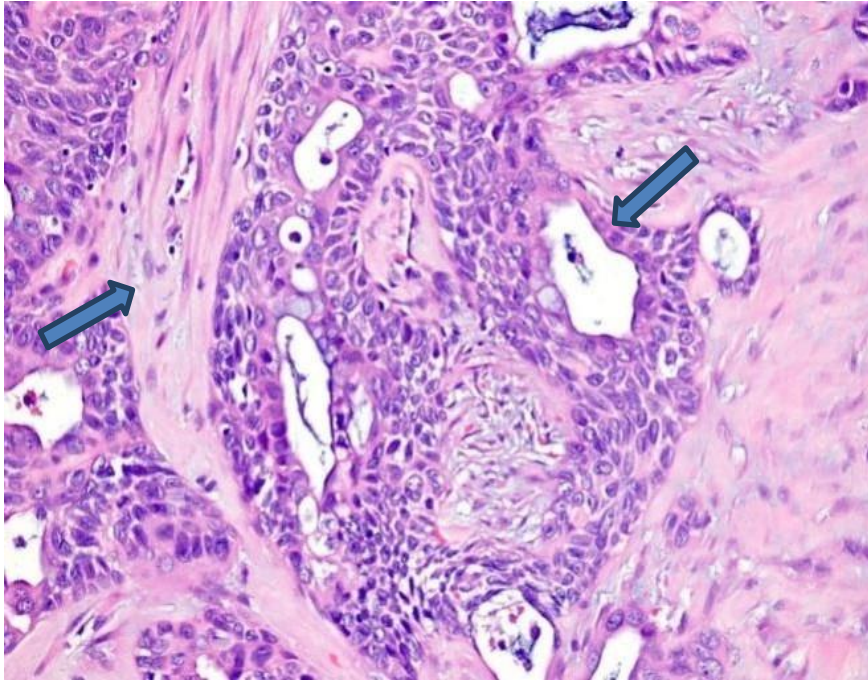
**Figure 50 :Image à faible grossissement du carcinome avec nécrose centrale et différenciation malpighienne focale sur le bord droit (flèche)(125)**



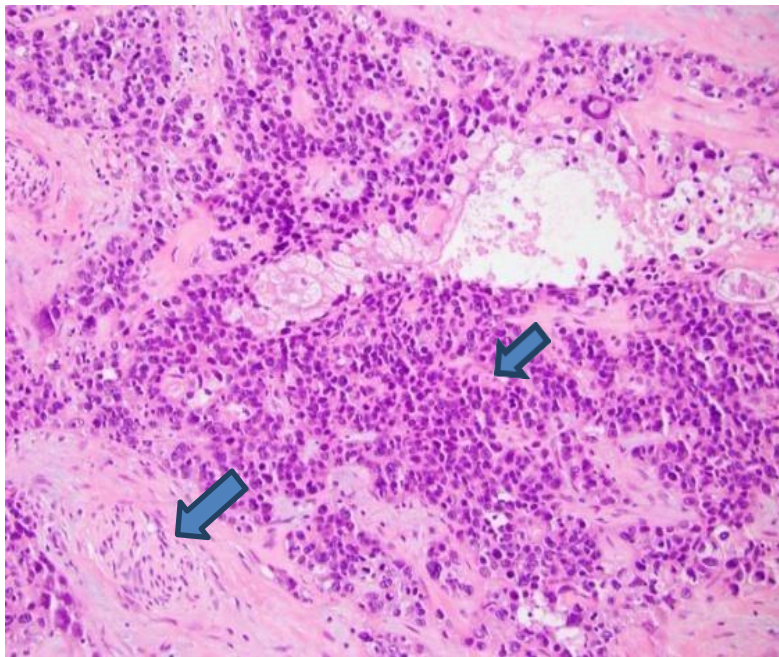
**Figure 51 :Stroma desmoplastique et perles cornées au niveau des cellules malpighiennes.(125)**



**Figure 52 : Contingents glandulaire et squameux (125)**



**Figure 52 :Contingents glandulaire et squameux(125)**



**Figure 53 :Contingent glandulaire associée à une composante malpighienne peu différenciée.(125)**

## c-ÉTUDE IMMUNO-HISTOCHIMIQUE :

### Rôle de l'immuno histochimie :

- - La détection de structures antigéniques par utilisation d'anticorps sur coupe ou sur cellule. En utilisant des systèmes d'amplifications améliore de manière très significative le rendement de ces techniques très spécifiques.
- -Le typage des tumeurs malignes peu différenciées (primitive ou métastatique)
- -L'orientation sur l'origine primitive d'un carcinome
- -La détection de micro métastase
- -La recherche de marqueurs pronostiques et thérapeutiques

### L'immunohistochimie du carcinome adénosquameux du pancréas :

Les analyses immunohistochimiques (IHC) ont montré que le carcinome adénosquameux est :

- Positif pour la cytokératine de haut poids moléculaire (HMWK high molecular weight)(CK) 5/6, la p63 et la P40, au niveau du contingent squameux
- Positif à la CA19-9, CEA, CK7, MUC1, et MUC5AC, au niveau du contingent glandulaire. Alors qu'il est **négatif** pour la **CK 20** [131 ,132].

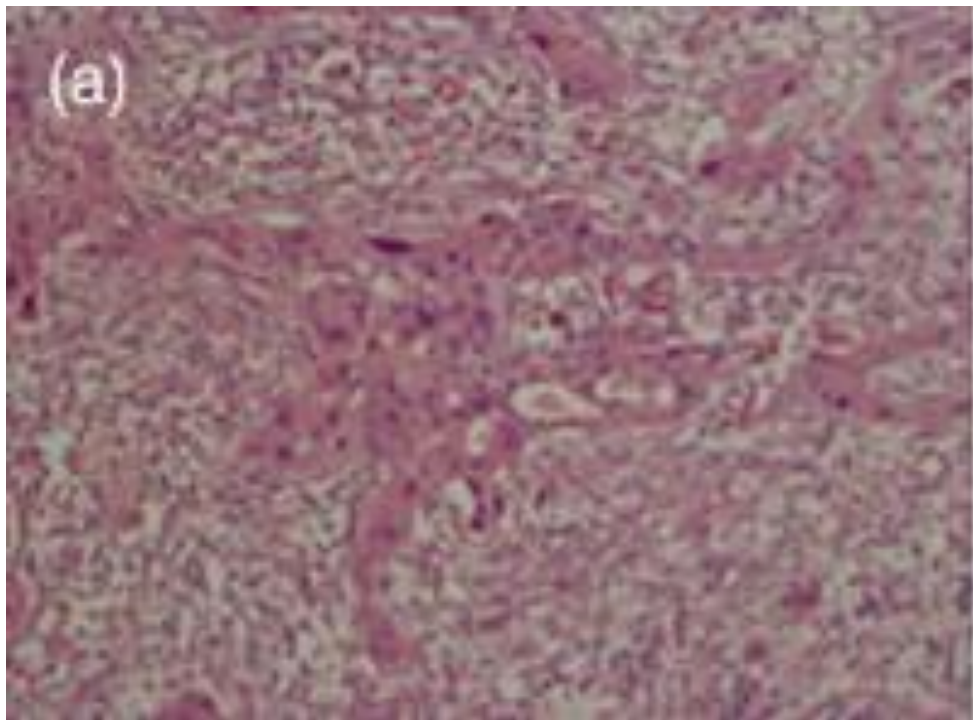
Une étude récente menée par Boecker et al. a également décrit une zone de transition caractérisée par l'expression nucléaire de p63 et une expression de la kératine 8/18 dans les cellules glandulaires malignes, supposées représenter des zones de Trans différenciation squameuse.(133) De même, on a signalé que la composante squameuse exprime parfois des marqueurs plus typiques des PDAC, tels que CA19-9, CEA et MUC5AC, bien qu'à un degré moindre.(134),(133)

Une délétion homozygote du gène p16 est souvent présente. Une étude qui porte sur 23 patients a montré une absence d'expression protéique de p16 particulièrement intéressante puisque le gène était présent dans 5/8 échantillons de patients, ce qui suggère d'autres causes de la perte d'expression protéique, telles que l'extinction des gènes comme la méthylation de l'ADN. (135)

SMAD4 est un gène suppresseur de tumeur qui est inactivé dans plus que la moitié des

ASC , soit par la mutation intra génique d'un allèle en combinaison avec la perte de l'autre allèle, soit par la délétion homozygote des deux allèles (136) Dans le cytoplasme, la protéine SMAD4 transmet les signaux provenant d'une famille de ligands du TGF- $\beta$  et de leurs récepteurs transmembranaires par phosphorylation des protéines SMAD, qui s' hétérodimérisent avec SMAD4. Ce complexe SMAD4/SMAD transmet des signaux en amont en se déplaçant vers le noyau, en se liant à des séquences d'ADN spécifiques et en activant la transcription des gènes. De nombreuses fonctions du TGF- $\beta$  et de ses ligands apparentés, telles que la suppression de la croissance et l'apoptose, sont abrogées par l'inactivation de SMAD4 (137).

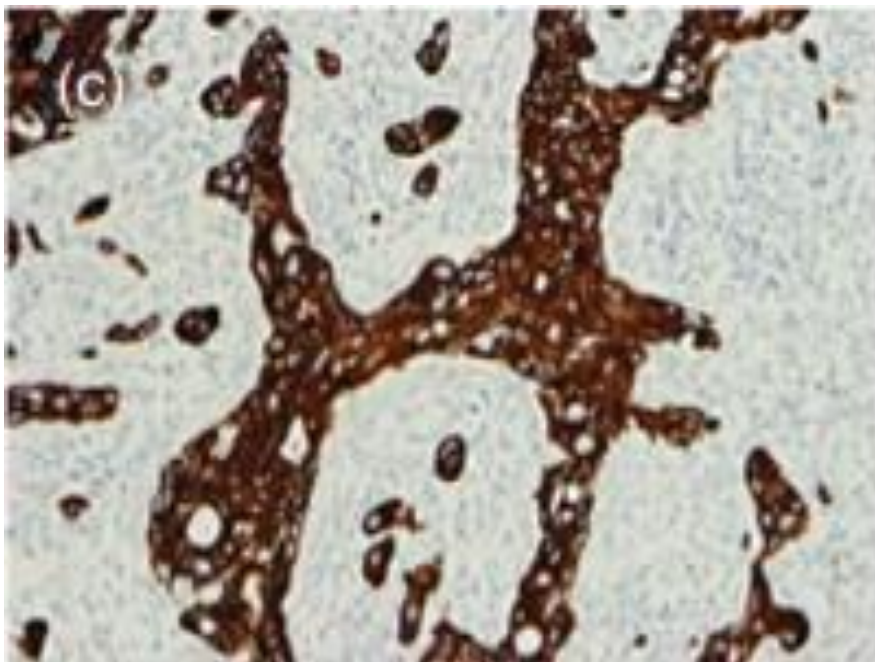
Les ASC présentant une inactivation de SMAD4 se comporteraient de manière plus agressive que ceux dont le SMAD4 est intact.



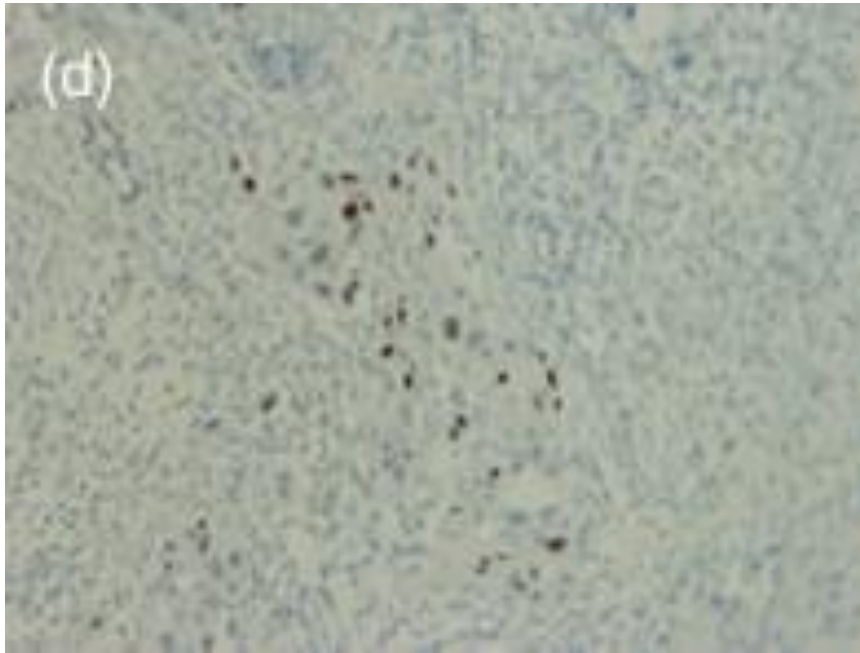
**Figure 54 :Les caractéristiques histologiques de la tumeur qui est entourée d'un tissu fibreux dense, montrant (a) un carcinome épidermoïde modérément à peu différencié composé de nids irréguliers de cellules polygonales sans mucine et cytoplasme éosinophile(139)**



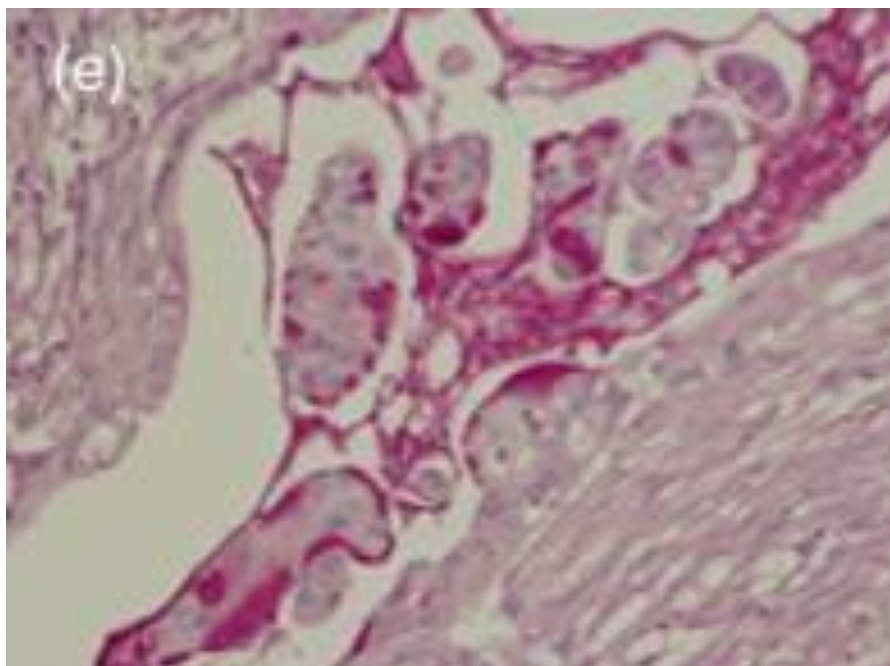
**Figure 55 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la cytokératine 5/6 (x100) (139)**



**Figure 56 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la cytokératine 7(x100) (139)**



**Figure 57 :Le carcinome épidermoïde est largement positif pour la P63 qui est spécifiquement positive pour le composant malpighien (x100) (139)**



**Figure 58 :Le contingent glandulaire est largement positif pour la mucicarmine qui est positive au niveau des cellules gobelets. (x200) (139)**

#### **d-ETUDE MOLECULAIRE ET CYTOGENETIQUE :**

L'expression de l'EGFR semble être plus fréquente dans les ASC du pancréas que dans les PDAC(140)(141) tout comme PD-L1, bien que l'expression de PD-L1 puisse être sélective.

(142) Ces résultats fournissent des biomarqueurs potentiellement ciblés qui peuvent justifier des recherches cliniques.

D'autres études ont décrit l'expression nucléaire de p53 et une perte de p16 et de DPC4 dans les deux composantes, qui reflètent des altérations moléculaires partagées par le CSA pancréatique et le PDAC. (140)(141)(143)(144)

Presque tous les cas de CSA pancréatique présentent des mutations de KRAS au codon 12, avec des mutations fréquentes dans TP53 et SMAD4/DPC4, très similaires au PDAC. (141)(143)(145) Parmi les néoplasmes pancréatiques, les mutations du gène de surveillance de l'ARN UPF1 ont été décrites comme une signature moléculaire unique dans les ASC. (146)

Ils ont également décrit des altérations moléculaires distinctes en utilisant le séquençage du génome entier et de l'exome pour montrer une proportion plus élevée d'altérations de TP53 dans le CSA, et des pertes de chromosome 3p se sont avérées être une altération distincte du nombre de copies. Cette étude a également utilisé la microdissection par capture laser pour séparer les composants de l'adénocarcinome et du carcinome épidermoïde dans trois cas de CSA et a trouvé des modèles similaires d'altérations récurrentes du nombre de copies et d'événements de mutation cruciaux en comparant les deux composants cellulaires. Ces résultats ont été preuve d'une cellule tumorale progénitrice commune (144) (147)

Le carcinome adénoquameux fait partie du sous-type moléculaire " basal-like " de l'adénocarcinome canalaire pancréatique qui a été récemment découvert.

La présence d'une mutation du gène BRCA2 a été découverte lors du CSA. Des études sur le cancer de l'ovaire muté BRCA2 ont montré une amélioration de la survie et une meilleure réponse à la chimiothérapie avec des agents à base de platine dans d'autres sites pathologiques tels que le cancer de l'ovaire et le cancer du pancréas. (148) On pense qu'en raison de la mutation BRCA2, la réparation des doubles brins d'ADN par recombinaison homologue est altérée. Par

conséquent, les liaisons transversales de l'ADN introduites par des agents tels que le cisplatine entraînent une instabilité du génome.

Les tumeurs déficientes en BRCA2 sont particulièrement sensibles à l'association de chimiothérapie à base de Gemcitabine et de Cisplatine dans le cadre d'un traitement adjuvant. (148)

### **e-FACTEURS DE PRONOSTIC :**

Facteurs pronostiques et prédictifs :

- Présence d'embolies vasculaires : non/oui
- L'engainement péri nerveux : non/oui
- L'État des limites de résection :
  - L'état de la limite de résection pancréatique (saine/envahie) la marge minimale (en mm) en cas de limite saine
  - L'état de la limite de résection biliaire en cas de duodéno-pancréatectomie céphalique (saine/envahie). La marge minimale (en mm) en cas de limite saine
- État des limites rétro péritonéale et vasculaires (au contact de l'axe veineux mésentérique- porte et de l'artère mésentérique supérieure) : saine/envahie.

N.B : les marges sont mieux appréciées si le chirurgien a encrée la pièce de DPC avant de l'envoyer en anatomopathologie.

Critères permettant de déterminer le

pT/pN : x critères relatifs à la tumeur :

- Taille tumorale (en cm)
  - Extension tumorale au-delà du parenchyme pancréatique
  - L'atteinte des gros vaisseaux (TC, AMS)
- x critères relatifs aux ganglions : Le nombre de ganglions envahis

**La classification TNM 2017 (8<sup>ème</sup> version): (149)**

Catégorie N	Adénopathies régionales (subdivision dans la nouvelle classification)	
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale	
<b>N1</b>	<b>1 à 3 ganglions régionaux métastatiques</b>	<b>Distinction N1/N2.</b>
<b>N2</b>	<b>≥ 4 ganglions régionaux métastatiques</b>	
Catégorie M	Métastases à distance (pas de changement)	
M0	Pas de métastase à distance	
M1	Présence de métastase(s) à distance	

Catégorie T	Taille de la tumeur, mesurée dans sa plus grande dimension	Modifications par rapport à la 7 <sup>ème</sup> classification*
<b>T1</b>	<b>Tumeur ≤ 2 cm</b> T1a Tumeur ≤ 0,5 cm T1b Tumeur > 0,5 cm et < 1 cm T1c Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm	
<b>T2</b>	<b>Tumeur &gt; 2 et ≤ 4 cm</b>	<b>Basée sur la taille et non pas sur l'invasion extra-pancréatique (avantage : plus objective, meilleure corrélation avec la survie)</b>
<b>T3</b>	<b>Tumeur &gt; 4 cm</b>	
<b>T4</b>	Tumeur envahissant l'axe cœliaque l'artère mésentérique supérieure et/ou à l'artère hépatique commune	Basée sur l'envahissement des artères et non pas la notion de résecabilité

**Synthèse des stades pTNM (149)**

<b>Stade IA</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IB</b>	<b>T2</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IIA</b>	<b>T3</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Stade IIB</b>	<b>T1-T3</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
<b>Stade III</b>	<b>Tout T T4</b>	<b>N2 Tout N</b>	<b>M0 M0</b>
<b>Stage IV</b>	<b>Tout T</b>	<b>Tout N</b>	<b>M1</b>

## **f-LES ELEMENTS DU COMPTE RENDU :**

Le compte rendu anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants:

- Le type de la résection/ la localisation de la tumeur
- Le type histologique
- Le grade histopronostique
- L'extension tumorale.

## **g-DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :**

Le diagnostic histologique du Carcinome adénoquameux du pancréas reste difficile et peut poser des problèmes de diagnostic différentiels surtout sur biopsie quand seul l'un des contingents est représenté et aussi sur pièce opératoire quand il y a pas un bon échantillonnage.

- Métastase du carcinome adénoquameux du poumon :
  - Doit être soigneusement exclu (150)
  - De plus, la positivité de TTF1 dans le carcinome adénoquameux du poumon peut aider ce diagnostic différentiel, ainsi que la corrélation radio-clinique
- Carcinome épidermoïde pur : extrêmement rare, la plupart des cas contiennent une petite quantité de composant glandulaire, ce qui suffit à appeler la tumeur carcinome adénoquameux
- L'adénocarcinome canalaire
- Le cystadénocarcinome
- Le carcinome à cellules acineuses

## **10. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

### **a. BUT**

- Résection de la tumeur
- Prévenir et prendre en charge les complications
- Améliorer la survie (durée ; qualité)

### **b. MOYENS THERAPEUTIQUES :**

Le pronostic reste péjoratif malgré les progrès de l'imagerie médicale et l'apparition de nouvelles thérapeutiques. Leur diagnostic est souvent trop tardif, à un stade où l'exérèse n'est possible que dans 10 à 20% des cas (151)

Les moyens thérapeutiques sont :

- ✓ Chirurgie
- ✓ Endoscopie
- ✓ Radiothérapie
- ✓ Chimiothérapie
- ✓ Thérapie ciblée

Il n'existe actuellement aucune ligne directrice pour le traitement des patients atteints d'ASCP. Selon plusieurs publications, le traitement chirurgical est similaire à celui de l'adénocarcinome acineux, il dépend de la localisation de la tumeur. Ainsi, le type histologique ne modifie pas cette prise en charge chirurgicale qui reste le meilleur moyen d'obtenir une survie durable. Le rôle de la chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante n'est pas encore clair (152)

### **i. Chirurgie**

La résecabilité de ce cancer varie dans la littérature entre 15 et 30 % et seulement 10 à 20% des malades bénéficient d'une chirurgie à visée curative. Le taux de résecabilité bas dépend du terrain, l'expérience de l'équipe chirurgicale, et du stade de la maladie.

## **Chirurgie curative :**

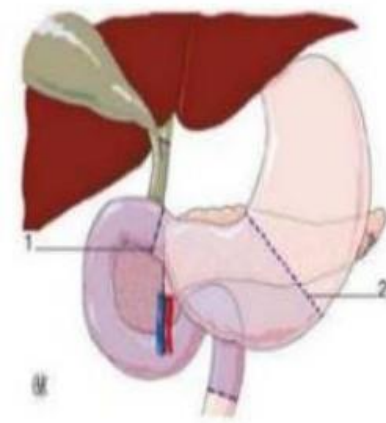
### **a- La duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) :**

Ou « Whipple » C'est une intervention de base pour le cancer du pancréas qui siège au niveau céphalique.

C'est une pancréatectomie droite associée à une section de l'isthme pancréatique devant l'axe mésentérique, associée à : une résection gastrique distale/du pylore/du duodénum, de l'angle duodéno-jéjunal/de la VB et enfin la résection de la partie basse de la VBP.

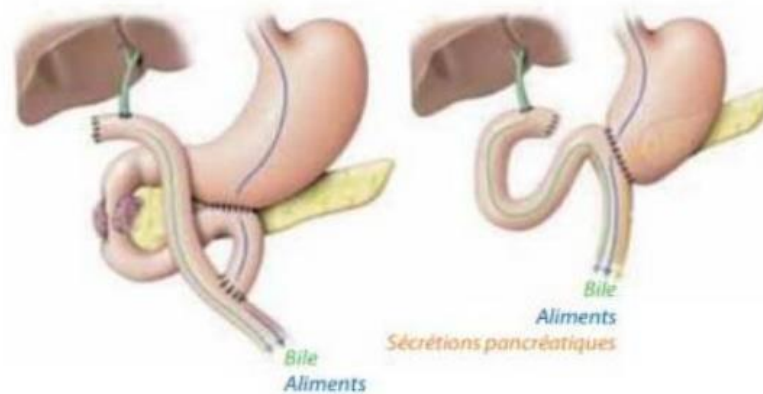
Le rétablissement de la continuité est assuré par une anse jéjunale montée pour reconstituer la continuité biliaire, gastrique et pancréatique (anse en Y)

La mortalité due à cette technique est actuellement inférieure à 5% et parfois nulle dans les équipes entraînées (153) (154)



**Figure 59 :Duodenopancreatectomiecephalique: limite de résection en cas de conservation antropylorique et en cas d'antrectomie (155)**

Cette intervention est souvent difficile : la dissection est délicate, hémorragique et impose la réalisation de différentes anastomoses dont la pancréatico-jéjunostomie, source potentielle de complications postopératoires. (156)

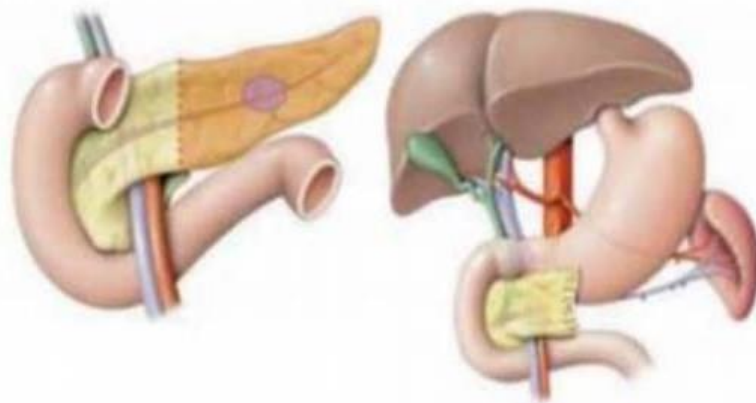


**Figure 60 :Duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC) avec anastomoses biliaire, digestive et pancréatique pour rétablir les circuits d'écoulement de la bile, des aliments et des sécrétions pancréatique (155)**

NB : Le curage standard de la DPC emporte les ganglions juxta-pancréatiques, tandis que le curage extensif comprend les ganglions hépatiques, cœliaques, mésentériques supérieurs et pancréatiques

**b- La splénopancréatectomie caudale ou gauche :**

Elle concerne les localisations du corps et la queue du pancréas. Elle comprend des résections du corps du pancréas, de la queue, la rate et les vaisseaux spléniques, en plus d'une suture de la tranche pancréatique au niveau de l'isthme. (156)



**Figure 61 :Résection de la queue du pancréas généralement associée à une ablation de la rate (155)**

### **c- Pancréatectomie totale :**

La pancréatectomie totale est réservée aux patients pour lesquels la tumeur affleure la limite de la résection pancréatique des DPC et l'existence des foyers carcinomateux multiples

La duodéno-pancréatectomie totale (DPT) a l'avantage théorique, d'éviter les problèmes du pancréas restant et de traiter un cancer multicentrique qui a pu être estimé à 25 voire 30%

Cependant l'étude de l'Association française de chirurgie avait montré que la mortalité était plus élevée après DPT qu'après DPC, de plus le diabète après DPT est plus difficile à gérer, et peut causer un décès à distance de l'intervention

Pour cela la duodéno-pancréatectomie totale est réservé aux :

- Tumeurs intra-canaux papillaires
- Tumeurs macroscopiquement multifocales
- Pancréas friable
- tranche de section DPC envahie

### **Chirurgies palliatives :**

Elles sont réservées aux tumeurs non résécables céphalique. Leur but est de supprimer la rétention biliaire et l'obstruction éventuelle du deuxième duodénum par la tumeur

#### **a- Dérivations biliaires :**

Pratiquées chez des patients ictériques afin d'améliorer leur qualité de vie. Dans ce cadre on pourra réaliser une anastomose cholédocoduodénale si la tumeur envahit peu la voie biliaire ou si la survie est brève, et une anastomose cholédoque-jéjunale dans les autres cas.

#### **b- Dérivations digestives :**

Au moment du diagnostic, 30 % à 50 % des patients présentent des nausées et/ou des vomissements qui indiquent une obstruction duodénale. Celle-ci est préférentiellement traitée par une dérivation digestive, telle la gastrojéjunostomie qui permettra de court circuiter la sténose duodénale ou antrale préexistante.

### **c- Splanchnicectomie :**

Si les dérivations bilio-digestives sont réalisées dans les tumeurs non résécables de la tête du pancréas, ce n'est pas le cas pour les tumeurs corpo-réo-caudales au niveau desquelles on réalise une splanchnicectomie lorsque les nerfs sont accessibles. Ce geste permet de diminuer la douleur.

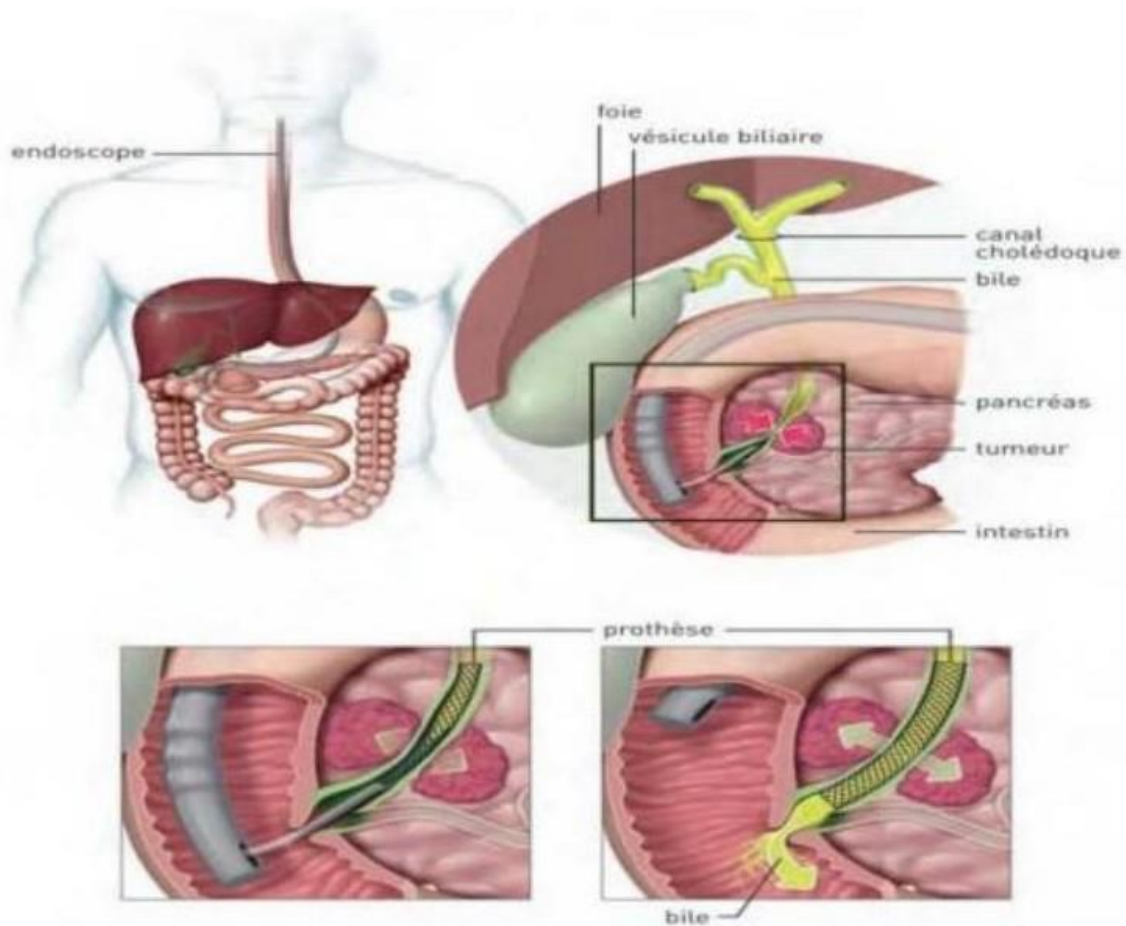
Il consiste à faire une interruption de l'innervation splanchnique par section des nerfs à des niveaux différents de leurs trajets, ou par neurolyse chimique.(157)

#### **ii. Traitement endoscopique :**

Lorsque la tumeur ne peut pas être enlevée chirurgicalement, la pose d'une prothèse (stent) est indiquée au moment de la cholangiopancreatectomie rétrograde endoscopique (CPRE) qui est une sorte de ressort servant de tuteur à l'intérieur d'un vaisseau (artère, veine) d'un (canal biliaire) permet d'ouvrir le calibre de la cavité dans laquelle il est positionné.

Il existe 2 types de prothèse: la prothèse métallique et plastique. La prothèse métallique est privilégiée.

La pose d'une prothèse biliaire ou d'une prothèse duodénale, permet de limiter l'apparition de complications et d'améliorer la qualité de vie.



**Figure 62 :La pose de prothèse biliaire (155)**

### **iii. Chimiothérapie et radiothérapie**

#### **a- La chimiothérapie :**

La chimiothérapie de référence est la Gemcitabine (Gemzar)(106), à la dose de 1000mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes à J1 toutes les semaines, 7 semaines sur 8, puis 3 semaines sur 4.

Elle est appliquée aux cancers localement avancés et non résecables ou aux cancers métastatiques (158) (159)

Une alternative parfois proposée est l'association 5 F U et Cisplatine. L'association gemcitabine et oxilatine (Eloxatine) est en évaluation.

Le rôle de la chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante n'est pas clair (160). Certaines

publications ont mis en évidence l'efficacité du 5-fluorouracil comme produit utilisé dans ce contexte (161) (162)

Dans une série rétrospective de 62 patients atteints d'ASCP, 14 des 48 patients ont reçu une chimiothérapie néo adjuvante à base de platine. Les patients ayant reçu un traitement à base de platine avaient une survie médiane globale de 19,1 mois au lieu de 10,7 mois pour ceux qui n'en avaient pas reçu ( $P = 0,011$ ). (163)

**b- La radiothérapie :**

La radiothérapie fait appel à des photons de très haute énergie ou au neutron thérapie. Elle a un effet palliatif dans 40-50% des cas pour les douleurs et dans 20 à 30% pour les complications obstructives. Des doses élevées sont nécessaires (50 à 60Gy), proches du seuil de tolérance de la région coelio-pancréatique. Peu d'études ont rapporté les résultats de la radiothérapie externe exclusive dans les cancers avancés, résultats qui sont décevants.

La place de la radiothérapie en plus de la résection chirurgicale n'est pas claire (164) (165)(166)

Deux études rétrospectives de radiothérapie adjuvante n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale pour ceux qui ont reçu un traitement adjuvant par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu [167]

Chez les patients qui n'ont pas reçu de radiothérapie, le taux de survie à 2 ans était de 9 % et la durée médiane de survie était de 6 mois. Cette différence de survie n'est pas statistiquement significative. [167]

La place de la radio-chimiothérapie est encore débattue.

#### iv. La thérapie ciblée

##### xv.1-Généralités :

La thérapie ciblée est un type de traitement du cancer qui cible les protéines qui contrôlent la croissance, la division et la propagation des cellules cancéreuses. Elle constitue la base de la médecine de précision. À mesure que les chercheurs en apprennent d'avantage sur les modifications de l'ADN et les protéines à l'origine du cancer, ils deviennent capable de concevoir des traitements qui ciblent ces protéines.

La plupart des thérapies ciblées sont soit des médicaments à petites molécules, soit des anticorps monoclonaux.

X Les médicaments à petites molécules sont suffisamment petits pour pénétrer facilement dans les cellules, ils sont donc utilisés pour les cibles qui se trouvent à l'intérieur des cellules.

X Les anticorps monoclonaux, (biothérapie), sont des protéines produites en laboratoire. Ces protéines sont conçues pour se fixer à des cibles spécifiques présentes sur les cellules cancéreuses. Certains anticorps monoclonaux marquent les cellules cancéreuses afin qu'elles soient mieux vues et détruites par le système immunitaire. D'autres anticorps monoclonaux empêchent directement les cellules cancéreuses de se développer ou provoquent leur autodestruction. D'autres encore transportent des toxines vers les cellules cancéreuses.

La plupart des types de thérapie ciblée permettent de traiter le cancer en interférant avec des protéines spécifiques qui favorisent la croissance et la propagation des tumeurs dans l'organisme. Cette méthode est différente de la chimiothérapie, qui tue souvent toutes les cellules qui se développent et se divisent rapidement.

La thérapie ciblée permet de :

**Aider le système immunitaire à détruire les cellules cancéreuses.** Certaines thérapies ciblées peuvent marquer les cellules cancéreuses afin que le système immunitaire puisse les trouver et les détruire plus facilement.

**Empêcher les cellules cancéreuses de se développer** en interrompant les signaux qui

les poussent à se développer et à se diviser sans ordre.

**Arrêter les signaux qui aident à former les vaisseaux sanguins.** Certaines thérapies ciblées appelées inhibiteurs de l'angiogenèse interfèrent avec ces signaux pour empêcher la formation d'un approvisionnement en sang.

**Délivrer des substances qui tuent les cellules cancéreuses.** Certains anticorps monoclonaux sont associés à des substances telles que des toxines, des médicaments de chimiothérapie ou des radiations. Une fois que ces anticorps monoclonaux se fixent sur des cibles à la surface des cellules cancéreuses, les cellules absorbent les substances tueuses, ce qui entraîne leur mort.

**Provoquer la mort des cellules cancéreuses.** Certaines thérapies ciblées peuvent provoquer l'apoptose.

**Priver le cancer des hormones dont il a besoin pour se développer.** Certaines hormonothérapies empêchent l'organisme de fabriquer des hormones spécifiques. D'autres empêchent les hormones d'agir sur les cellules, y compris les cellules cancéreuses.

Il existe des inconvénients à la thérapie ciblée :

X Les cellules cancéreuses peuvent devenir résistantes à la thérapie ciblée. Cela se produit lorsque la cible elle-même change et que la thérapie ciblée n'est pas en mesure d'interagir avec elle. Elle peut aussi se produire lorsque les cellules cancéreuses trouvent de nouveaux modes de croissance qui ne dépendent pas de la cible. En raison de la résistance, la thérapie ciblée peut être plus efficace lorsqu'elle est associée à plus d'un type de thérapie ciblée ou à d'autres traitements contre le cancer, comme la chimiothérapie et la radiothérapie.

X Les médicaments destinés à certaines cibles sont difficiles à développer. Les raisons en sont la structure de la cible, sa fonction dans la cellule, ou les deux.

Il existe un ensemble d'effets secondaires qu'on peut rencontrer suite à la thérapie ciblée, et qui dépendent du type que l'on reçoit et de la façon dont l'organisme y réagit.

Les effets secondaires les plus courants sont la diarrhée et les problèmes hépatiques.

On peut trouver d'autres effets secondaires:

- Problèmes de coagulation
- Hypertension artérielle
- Fatigue
- Lésions buccales
- L'alopécie
- Des éruptions cutanées

Il existe des médicaments pour la plupart de ces effets secondaires. Ces médicaments peuvent prévenir l'apparition des effets secondaires ou les traiter une fois qu'ils sont apparus.

### **xv.2-Thérapie ciblée et carcinome adénoquameux du pancréas :**

La compréhension croissante de la pathogenèse du cancer du pancréas a conduit à une immunothérapie basée sur la stimulation et la mobilisation du système immunitaire humain, et sur l'amélioration de la capacité anti-tumorale du microenvironnement tumoral, qui est devenu un axe de recherche dans le traitement du cancer du pancréas.

Les mutations des gènes moteurs, tels que ceux de KRAS, p53, p16 et SMAD4, sont des désordres génétiques caractéristiques du carcinome adénoquameux du pancréas.

Des études récentes ont montré que les cellules tumorales prolifèrent en évitant les réponses immunitaires [183]. Après la présentation de l'antigène par les cellules dendritiques, qui reconnaissent les antigènes de surface des cellules tumorales, les cellules T cytotoxiques activées provoquent l'apoptose des cellules tumorales. Les antigènes associés à la tumeur et libérés par les cellules apoptotiques déclenchent d'autres réponses immunitaires et renforcent les effets anti tumoraux supplémentaires. Au cours de ces réponses immunitaires, la mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et le ligand de la mort programmée 1 (PD-L1) suppriment la réponse des cellules T, et l'action de liaison de ces deux facteurs diminue la production de cytokines par les cellules T. Les cellules tumorales exprimant PD-L1 sont considérées comme capables d'échapper à la réponse immunitaire des lymphocytes T.

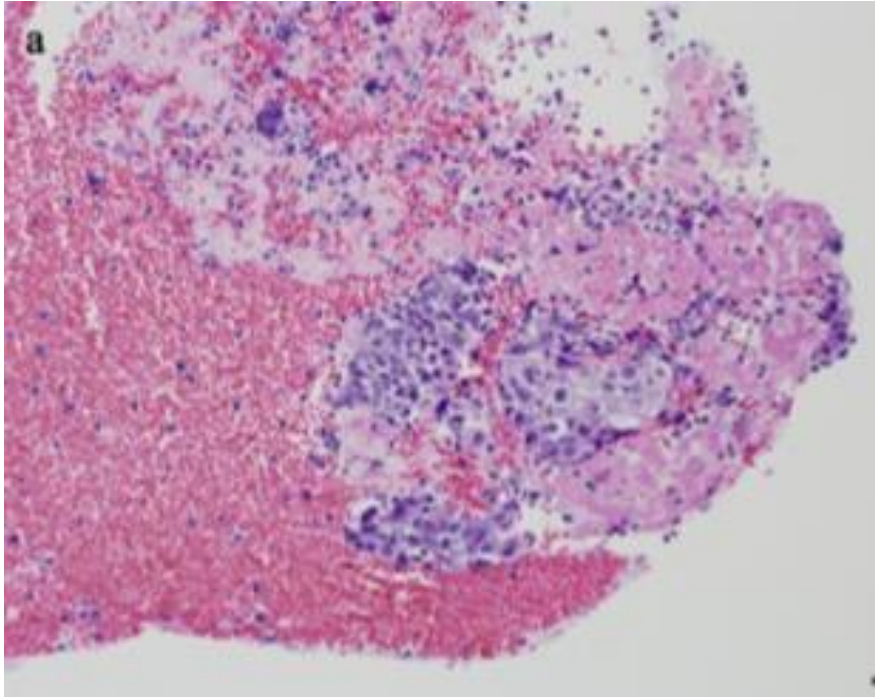
Récemment, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (checkpoint) inhibant la voie PD 1/PD-L1 ont montré une efficacité thérapeutique remarquable dans de nombreux types de cancer. L'utilisation combinée des inhibiteurs de points de contrôle a été approuvée par la

Food and Drug Administration (FDA) américaine, en association avec la chimiothérapie. De manière intéressante, Masahiko et al. ont observé une forte expression de PD-L1 exclusivement dans la composante SCC des échantillons de carcinome adénosquameux pancréatique. Le taux d'expression de PD-L1 a été calculé en comptant les cellules tumorales positives, et le score de proportion tumorale (TPS) a été appliqué (TPS : Nul < 1 %, faible expression  $1 \leq \text{TPS} \leq 49$  % et forte expression  $\geq 50$  %).

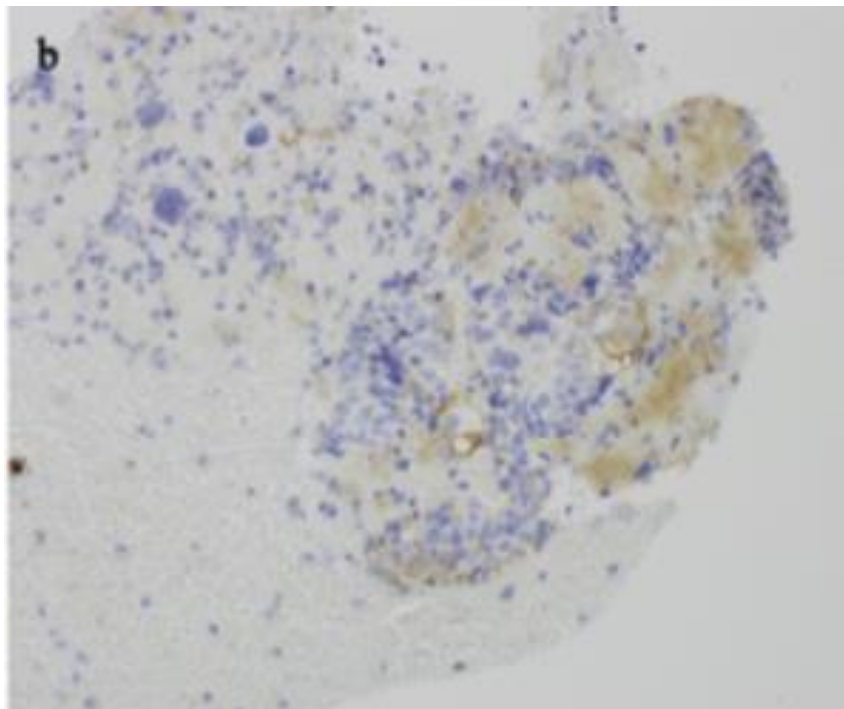
De plus, les protéines associées au gène de réparation des mésappariements (MMR) étaient toutes exprimées positivement à la fois dans les composants squameux et adénocarcinomeux (184). Dans ce cas, les niveaux d'expression de PD-L1 dans le carcinome squameux pancréatique étaient de 90%, mais il n'y avait pas de perte de fonction des protéines MMR dans les cellules tumorales.

Les médicaments ciblant la voie PD-1/PD-L1 peuvent avoir un effet thérapeutique amélioré sur les tumeurs exprimant des niveaux élevés de PD-L1 (185). Les inhibiteurs anti-PD-1 pourraient être une option judicieuse pour traiter les tumeurs malignes du pancréas présentant une forte expression de la protéine PD-L1. En 2007, Takeo et al. ont signalé pour la première fois que PD-L1 est un nouveau marqueur de pronostic et que la voie de signalisation PD-L1/PD-1 peut jouer un rôle critique dans le développement du cancer du pancréas. L'anticorps monoclonal anti-PD-L1 (Pembrolizumab) associé à la Gemcitabine a montré un effet anti-tumoral synergique significatif avec une régression complète de la tumeur dans un modèle de souris (186). Actuellement, le pembrolizumab est utilisé comme une nouvelle stratégie de traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire [187],

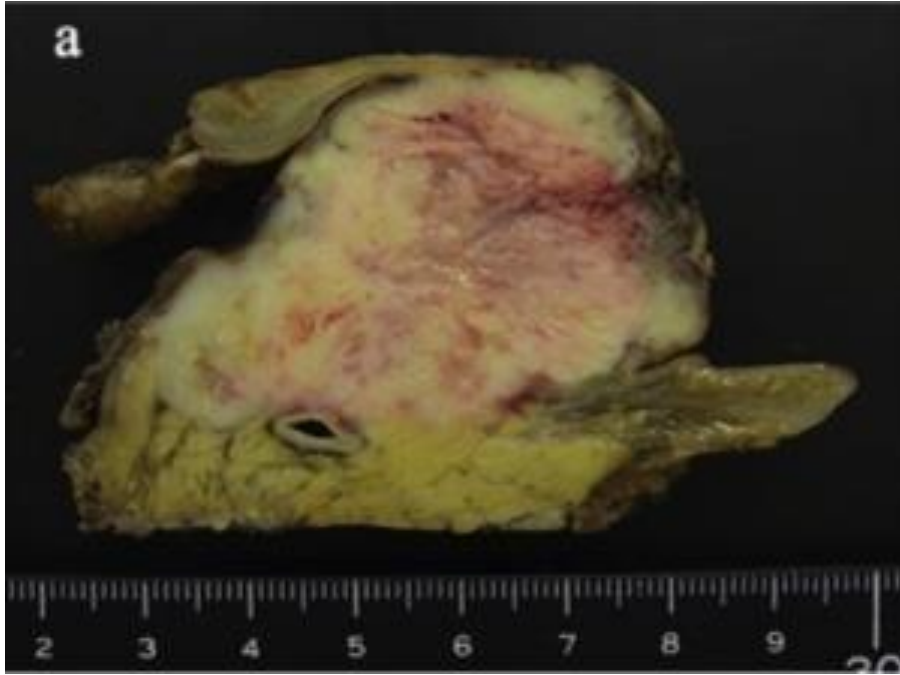
Une immunothérapie ciblant PD-1 avec un protocole de gemcitabine a été utilisée pour la première fois pour traiter un carcinome épidermoïde primaire avancé du col du pancréas avec une expression de haut niveau de la protéine PD-L1. (188) une rémission partielle du néoplasme a été obtenu chez ce patient, ce qui suggère que l'expression de PD-L1 peut être un facteur pronostique favorable pour le carcinome épidermoïde primaire du pancréas et que l'inhibition de la voie PD-1/PD-L1 associée à la chimiothérapie peut être utile dans le traitement des patients atteints de CCS du pancréas.



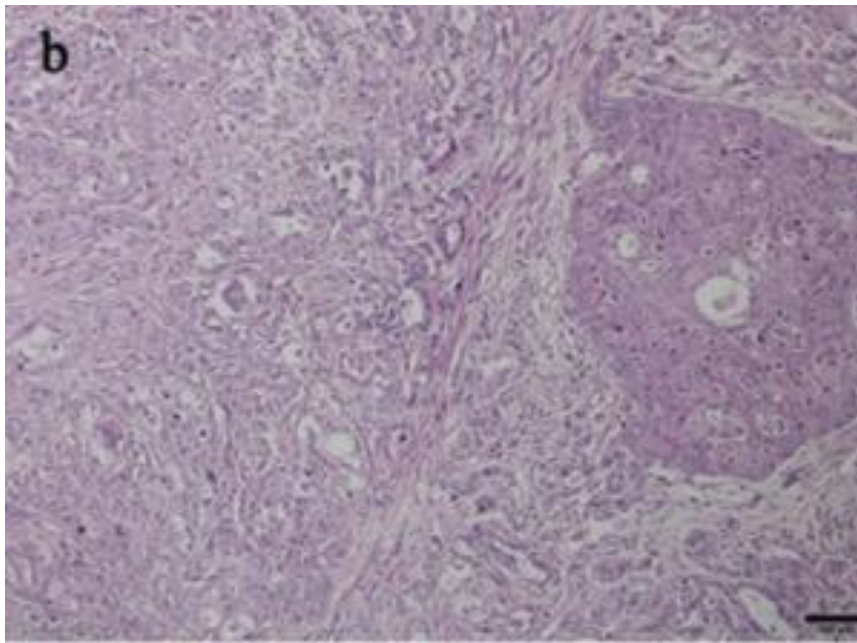
**Figure 63 :Image après coloration à l'hématéine éosine montrant un carcinome adénosquameux (a) (189)**



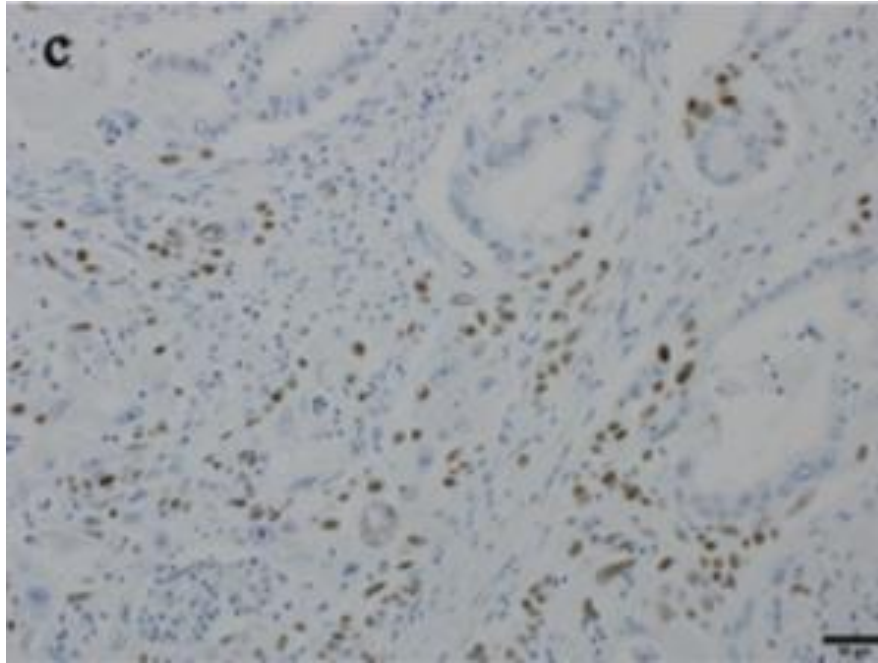
**Figure 64 : Expression de PD-L1 par le SCc (b). (189)**



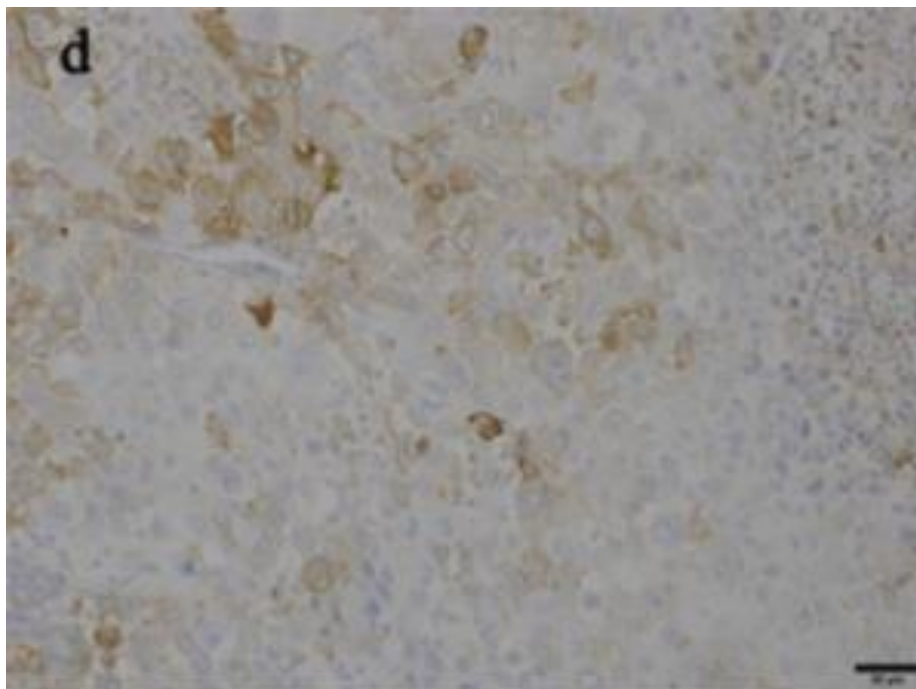
**Figure 65 : Image d'une pièce macroscopique montrant une tumeur siège de remaniements hémorragiques et nécrotiques avec une bordure peu nette (a). (189)**



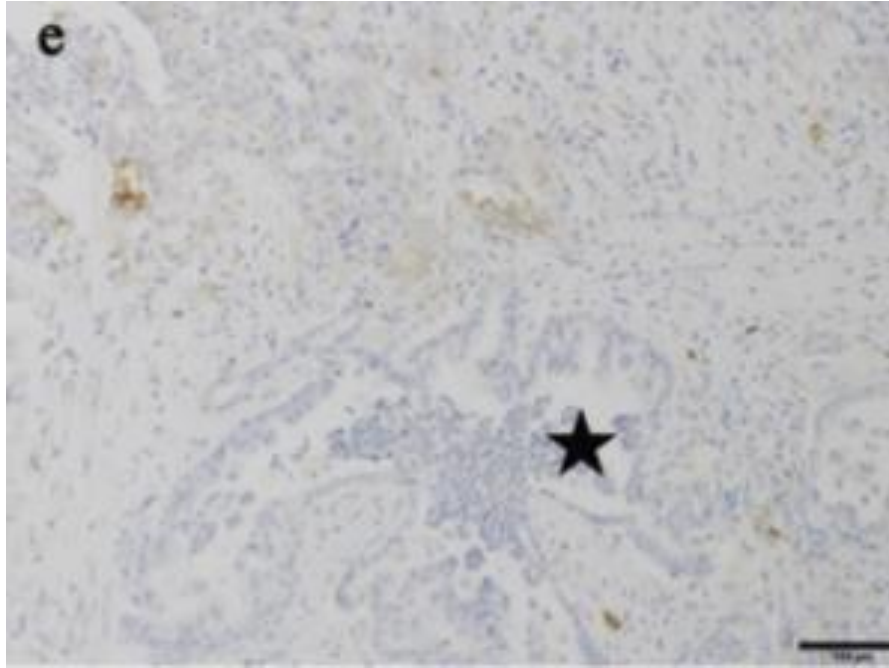
**Figure 66 :Histologiquement, présence de SCC et d'ACC , le premier occupant plus de 30 %de la tumeur. (b) (189)**



**Figure 67 : Le SCc a été confirmé par la coloration p40 (c) (189)**



**Figure 68 : Expression de PD-L1 dans les échantillons de PASC réséqués. L'expression de PD-L1 a été observée sur la membrane du SCc (d).(189)**



**Figure 69 : Inversement, l'expression de PD-L1 n'a pas été identifiée dans l'ACC (★).(189)**

### **xv.3-Essai clinique du national cancer institut :**

Beaucoup d'essai clinique sur la CASP sont en cours parmi lesquels on peut citer celui du national cancer Institute ( NCI) qui porte sur l'apport du Minnélide qui est un inhibiteur de la super-amplification et son apport dans la prise en charge du carcinome adénosquameux réfractaire avancé du pancréas (ASCP)

Il s'agit d'un essai de cohorte à sa phase II portant spécifiquement sur les patient atteint de ASCP ; confirmé histologiquement ; non résecable, métastatique ou localement avancée ayant progressé sous traitement antérieur.

Les patients recevront 12 cycles de 21 jours de prise quotidienne de Minnélide par voie orale sauf si intolérance ou effet secondaire sévère déclaré

L'efficacité sera jugée sur la base d'imagerie à la fin chaque 2 cycleS.

Il s'agit d'un essai clinique qui paraît très prometteur et constitue une véritable chance

pour faire face à cette entité histologique hautement sévère puisque le challenge de cet essai est d'avoir sélectionner des patients non opérable et ayant une progression tumoral sous traitement habituel et donc des patients réfractaire au traitement usuel.

**c. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

**i. Tumeur résécable d'emblée:**

**Chirurgie :**

Après une évaluation pré-thérapeutique rigoureuse, 15% à 20% des patients seulement peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale

Tumeur de la tête du pancréas :

- Duo denopancreatectomie céphalique ( DPC): voie d'abord laparotomie dans un centreexpert avec un curage emportant au moins 10 à 15 ganglions
- Une résection de la lame rétro portale mettant à nu le bord droit de l'artère mésentérique supérieure doit être réalisée.

Tumeur du corps/ queue du pancréas :

- Spléno pancréatectomie gauche (SPG) : voie d'abord laparotomie doit être réalisée de la droite vers la gauche avec un curage ganglionnaire comportant au moins 15 à 20 ganglions

Les indications d'une pancréatectomie totale sont rares

Si tumeur résécable mais malade inopérable : prise en charge comme une tumeur localement avancée (chimiothérapie si l'état général le permet +/- chimio radiothérapie) (accord d'experts)

### **Drainage biliaire :**

Le drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) est discuté avant la chirurgie dans les situations suivantes :

1. Angiocholite
2. Taux de bilirubine > 250 µmol/L,
3. Traitement néo adjuvant envisagé
4. Chirurgie différée (> 3-4 semaines)

#### **ii. Tumeur borderline:**

Un traitement d'induction est souvent préféré à une chirurgie d'emblée. Il se base le plus souvent sur une chimiothérapie qui permet d'avoir, après 6 à 8 cures pour les tumeurs borderline, des taux de résecabilité secondaire de 60-65%. La nécessité de la faire suivre d'une chimio radiothérapie est discutée.

- Chirurgie secondaire en cas d'absence de métastases et si patient opérable.
- Il n'existe actuellement pas de données sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante après un traitement d'induction suivi de chirurgie.
- Drainage biliaire (CPRE, prothèse métallique courte de préférence) avant la chirurgie :
  - En cas d'angiocholite avec un taux de bilirubine supérieur à > 250 µmol/L
  - Si traitement d'induction, ou chirurgie retardée (accord d'experts)

#### **iii. Tumeur localement avancée :**

La chimiothérapie est le traitement de référence pour les tumeurs localement avancées, qui comme pour les tumeurs borderline, ne prend pas l'appellation de "néo adjuvante" car la résection secondaire n'est pas la règle, elle peut être envisagée dans certains cas favorables. On parle alors de chimiothérapie « d'induction ».

La radiothérapie n'est pas consensuelle. Elle est discutée en RCP chez des patients sélectionnés.

Chirurgie secondaire si : bonne réponse, absence de métastases et si le patient est opérable

Un traitement endoscopique (prothèse biliaire et/ou duodénale) est préféré chez les patients symptomatiques

#### **d. PRONOSTIC ET SURVIE**

Les tumeurs du pancréas disposent du pronostic le plus sombre parmi les tumeurs digestives surtout le carcinome adénosquameux.

Des études antérieures ont démontré un mauvais pronostic pour les patients atteints de carcinome adénosquameux du pancréas.

Kitagawa et al. [174] ont rapportée que le taux de survie est inférieur à six mois, et pour les patients qui ne subissent pas de résection chirurgicale, la survie médiane est encore plus faible. Il a été démontré que la résection chirurgicale avec ou sans chimiothérapie adjuvante améliore la survie médiane de moins de six mois à 11-20 mois dans certaines études [176,177,178,179,180,181,182] [169], mais dans d'autres études, la survie médiane après résection était inférieure à 8 mois.

L'état de la marge de résection s'est avéré avoir une signification pronostique dans une petite étude, cependant, la petite taille de l'échantillon dans toutes les études précédentes ne permet pas une évaluation adéquate des facteurs pronostiques [175]

La stadification clinique est réalisée selon la classification TNM et catégorise les patients en 3 étapes: tumeur résécable, localement avancée et métastatique [168]

##### **Tumeurs résécables :**

- Le pronostic est principalement déterminé par les facteurs liés à la tumeur (diamètre, différenciation, envahissement ganglionnaire et/ou des marges chirurgicales), et le fait qu'une chimiothérapie adjuvante puisse être administrée [169]

- L'âge ne permet pas de récuser la chirurgie aux patients. Cependant, les comorbidités lourdes, la dénutrition sévère, l'abstention d'une chirurgie peut être justifiée.

##### **Tumeurs avancées :**

- Le volume tumoral métastatique présente un rôle pronostique important. [170 171 172 173] [169]

- L'AEG, l'âge supérieur à > 65 ans, l'albuminémie inférieure à < 35 g/L, la qualité de vie altérée, les métastases synchrones avec localisation hépatique, le taux sérique de CA 19-9 augmenté sont des facteurs de mauvais pronostic.

**Tableau 4 : Survie spécifique à la maladie [190]**

Groupe	1an	2an	Moyenne	Valeur P
Adénosquameux (n=415)	21,2%	10.8%	4 mois	0.08
Adénocarcinome (n=45.693 )	24,7%	10.9%	5 mois	
Adénosquameux réséqués	50,7%	29.0%	12 mois	<0.0001
Adénocarcinome réséqués	60,1%	35.8%	16 mois	
Carcinome adénosquameux				
Locorégional(n=145)	30.5%	19.7%	7 mois	<0.0001
A distance (n=220)	10.7%	4.3%	3 mois	
Non stadifié (n=19)	15.8%	5.3%	5 mois	
Carcinome adénosquameux locorégional				
Non réséqué(n =77)	4.8%	4.8%	5 mois	<0.0001
Réséqué (n=99)	54.1%	31.2%	13 mois	
Absence de nodule (n=71)	39.8%	25.1%	11 mois	0.46
Présence de nodule (n=75)	36.1%	21.2%	8 mois	
Taille<3cm (n=51)	29.3%	20.3%	7 mois	0.93
Taille>3cm (n=125)	31.0%	19.5%	7 mois	

Boyd, C. A., Benarroch-Gampel ont réalisé une analyse du pronostic et de la survie basée sur la population de 415 patients atteints d'un carcinome adénosquameux du pancréas, les patients atteints d'un cancer adénosquameux locorégional avaient des taux de survie à 1 et 2 ans spécifiques à la maladie de 30,5 % et 19,7 %, respectivement, et une survie médiane de 7 mois. La survie des patients atteints d'une atteinte locorégionale était, meilleure que celle des patients

atteints de métastase, qui avaient des taux de survie à 1 et 2 ans de 10,7 % et 4,3 %, respectivement (médiane de 1/4 3 mo,  $P < 0,0001$ ). Les patients présentant un carcinome adénosquameux non stadifié avaient une survie médiane de 5 mois.

Si l'on considère spécifiquement les patients atteints d'une maladie locorégionale, on constate une différence statistiquement significative entre les taux de survie des patients qui ont subi une résection et ceux qui n'en ont pas subi. La survie médiane est passée de 5 mois chez les patients qui n'ont pas subi de résection à 13 mois chez les patients qui en ont subi une. Les taux de survie à 1 et 2 ans des patients atteints d'une maladie locorégionale qui n'ont pas subi de résection étaient de 4,8 % et 4,8 %, contre 54,1 % et 31,2 % chez les patients qui ont subi une résection ( $P < 0,0001$ ).

Le tableau montre les taux de survie en fonction du statut ganglionnaire et de la taille de la tumeur. Le statut ganglionnaire n'a pas eu d'incidence sur la survie des patients atteints de carcinome adénosquameux locorégional ( $P$  1/4 0,46). De même, la taille de la tumeur n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur la survie ( $P$  1/4 0,93).

### **PRONOSTIC BIOLOGIQUE**

Le taux de CA 19-9 permet d'avoir une idée sur le pronostique dans 2 situations :

- Au moment du diagnostic, quand le taux  $< 200$  U/ml, il permet la prédiction de la résécabilité de la tumeur et contrairement à ça s'il dépasse 500 U/ml sans cholestase, on pense aux métastases.
- Le suivi thérapeutique, la négativation du taux de CA19-9 après la chirurgie est de bon pronostic, et la diminution CT/RT est en faveur : d'un contrôle tumoral satisfaisant.

## V. CONCLUSION

L'ASCP est une variante agressive de l'adénocarcinome du pancréas. Dans l'ensemble, elle est de mauvais pronostic et son diagnostic est purement histologique. Le diagnostic tardif de la pathologie, l'hétérogénéité moléculaire propre à chaque patient fait de cette tumeur maligne l'un des cancers les plus meurtriers.

La chirurgie reste à ce jour la seule thérapie curative mais requiert des conditions d'applications précises et s'accompagne souvent de complications pouvant altérer la qualité de vie des patients. Il est nécessaire de mieux caractériser la maladie au-delà de l'analyse pathologique traditionnelle. Faire d'autres travaux caractérisant cette maladie au niveau moléculaire peut élucider d'avantage les exigences pour classer les carcinomes pancréatiques comme adénosquameux. Des travaux de caractérisation moléculaire, bien que de petite taille, indiquent l'utilisation de nouvelles combinaisons thérapeutiques chez les patients atteints d'ASCP, telles que l'épirubicine/cisplatine/5-FU, qui peuvent être testées dans de petits essais cliniques. Cibler de nouvelles voies telles que celles affectant la voie de changement épithéliale à mésenchymateuse, en utilisant des agents qui ciblent l'APC, le WNT, la B-caténine, ainsi que ceux ciblant le remodelage de la chromatine peut valoir la peine d'être essayé contre cette maladie.

D'autre part, la chimiothérapie a permis une légère amélioration de la survie avec l'utilisation de la Gemcitabine.

Afin de pallier les effets indésirables induits par la chimiothérapie, de nouvelles thérapies ont émergés, à savoir des thérapies ciblées spécifiques de certaines mutations.

Mais l'échec de ces dernières, combiné aux peu de résultats convaincants des immunothérapies, a conduit à un intérêt croissant à l'égard de la thérapie génique. Celle-ci, utilisée en association avec une chimiothérapie conventionnelle, pourrait permettre d'améliorer

La survie. Un traitement personnalisé basé sur les modifications moléculaires propres à chaque patient permettrait de potentialiser leur efficacité.

Toutefois, ces thérapies comportent des failles et une meilleure compréhension de la physiopathologie du ASCP est à la base du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à réduire les effets indésirables, traiter le plus grand nombre de patients, maintenir une qualité de vie acceptable et surtout, augmenter la survie globale.

## VI. RESUMES

**Titre :** carcinome adénosquameux du pancréas à propos d'un cas avec revue de littérature.

**Auteur :** IDRISSE RHENIMI BOUCHRA

**Rapporteur:** Pr Damiri Amal

**Mots clés :** Pancréas, adénosquameux, carcinome, histologie

Le carcinome adénosquameux du pancréas est une variante agressive et rare du néoplasme pancréatique exocrine ayant des caractéristiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques, cytogénétiques et évolutives assez distinguées et dont le diagnostic est anatomopathologique.

Cette tumeur présente en fait un pronostic très défavorable. Elle est le plus souvent localisée au niveau du corps et de la queue du pancréas.

Nous rapportons, dans ce travail, le cas d'une patiente de 49 ans, accusant depuis 3 mois des épigastralgies intermittentes, des selles décolorées et des urines foncées et depuis 1 mois un ictère cholestatique avec prurit dans un contexte d'altération de l'état général.

Un scanner abdominal a été réalisé, montrant la présence de multiples lésions hépatiques, il a été complété par une IRM objectivant une lésion kystique de la queue du pancréas mesurant 4 cm avec envahissement du côlon transverse et de l'estomac, évoquant plusieurs étiologies.

Devant ce tableau une exérèse tumorale a été réalisée et envoyée pour étude anatomopathologique

L'histologie de la pièce chirurgicale révélait un carcinome adénosquameux du pancréas. L'attitude thérapeutique était une pancréatectomie partielle en plus d'une splénectomie palliative avec curage ganglionnaire associé à un traitement néo adjuvant, mais le mauvais état général n'avait pas permis la poursuite de la chimiothérapie et la patiente est décédée 7 mois après son diagnostic initial.

L'intérêt de notre travail est de mettre la lumière sur cette entité anatomopathologique rare afin de contribuer à une meilleure compréhension des aspects cliniques, radiologiques et surtout anatomopathologiques afin d'améliorer la prise en charge de ces tumeurs au pronostic redoutable et de développer de nouvelles thérapeutiques tel que la thérapie ciblée qui pourrait être une arme prometteuse face à ce type de cancer.

## **ABSTRACT**

**Title :**Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a case report with review of the literature.

**Autor :** IDRISSE RHENIMI BOUCHRA

**Reporter :** Pr. Damiri Amal

**Keywords :**Pancreas, adenosquamous, carcinoma, histology

Adenosquamous carcinoma of the pancreas is an aggressive and rare variant of pancreatic exocrine neoplasm with quite distinct clinical, histological, immunohistochemical, cytogenetic and evolutionary features and whose diagnosis is anatomopathological.

In fact, this tumor has a very unfavorable prognosis. It is most often localized in the body and tail of the pancreas.

In this work, we report the case of a 49 year old female patient with intermittent epigastralgia, discolored stools and dark urine for 3 months and cholestatic jaundice with pruritus symptoms for 1 month in a context of altered general condition.

An abdominal CT scan was performed, showing the presence of multiple hepatic lesions, and was completed by an MRI scan showing a cystic lesion of the tail of the pancreas measuring 4cm with invasion of the transverse colon and the stomach, suggesting several etiologies.

In view of this picture, a tumor removal was performed and sent for anatomical-pathological study

The histology of the surgical specimen revealed an adenosquamous carcinoma of the pancreas. The therapeutic attitude was a partial pancreatectomy in addition to a palliative splenectomy with lymph node curage associated with a neoadjuvant treatment, but the poor general state did not allow the continuation of the chemotherapy and the patient died 7 months after her initial diagnosis.

The interest of our work is to shed light on this rare anatomopathological entity in order to contribute to a better understanding of the clinico-radio-anatomopathological aspects, the aim of which is to improve the management of these tumours with a dreadful prognosis and to develop new therapies such as targeted therapy which could be a promising weapon against this type of cancer.

## ملخص

العنوان: سرطان الغدة الحشوية للبنكرياس: بصدد حالة واحدة

المؤلف: بشرى الإدريسي الغنيمي

المشرف: الأستاذة ضميري أمل

الكلمات المفتاحية: البنكرياس ، الغدد الصدفية ، السرطان ، الأنسجة

سرطان الغدة الحشوية للبنكرياس هو نوع عدواني ونادر من أورام البنكرياس الخارجية مع ميزات سريرية ونسجية وكيميائية مناعية وخلوية وتطورية مميزة تمامًا. ويتم تشخيصه بالتشريح.

هذا الورم في الواقع له توقعات سيئة للغاية وغالبًا ما يقع في جسم وذيل البنكرياس.

تُقدم في هذا العمل حالة مريضة تبلغ من العمر 49 سنة، تشكو منذ 3 أشهر من ألم متقطع في البطن

وبراز متغير اللون وبول داكن ، ومنذ شهر واحد من اليرقان الركودي الصفراوي، مع أعراض حكة وذلك

في سياق تدهور حالتها العامة. تم إجراء مسح بالتصوير المقطعي على البطن ، أظهر وجود آفات كبدية

متعددة ، وعند إتمامه بالتصوير بالرنين المغناطيسي أظهر آفة كيسية في ذيل البنكرياس بقياس 4 سم مع

غزو القولون المستعرض والمعدة ، دفع إلى استحضار العديد من الفرضيات تشخيصية. أمام هذا الوضع

، تم إجراء استئصال الورم وإرساله لدراسة علم التشريح المرضي.

كشفت أنسجة العينة الجراحية عن وجود سرطان غدي في البنكرياس.

كان الموقف العلاجي هو استئصال البنكرياس الجزئي بالإضافة إلى استئصال الطحال الملطّف مع تشريح

العقدة الليمفاوية المرتبط بالعلاج المساعد الجديد ، لكن الحالة العامة السيئة لم تسمح باستمرار العلاج

الكيميائي وتوفيت المريضة بعد 7 أشهر من تشخيصها.

ينصب اهتمام عملنا على تسليط الضوء على هذا الكيان التشريحي النادر من أجل المساهمة في فهم أفضل

للجوانب السريرية-الإشعاعية-التشريحية المرضية ، والتي تهدف إلى تحسين إدارة هذه الأورام مع تشخيص

هائل ، و تطوير علاجات جديدة مثل العلاج الموجه الذي يمكن أن يكون سلاحًا واعدًا ضد هذا النوع من

السرطان.

## VII. . BIBLIOGRAPHIE

1. R.L. Siegel, K.D. Miller and A. Jemal CA Cancer J Clin, 67 (1) (2017)
2. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Changing incidence of pancreaticneoplasms: a 16- yearreview of statewidetumorregistry. Pancreas 2008;37(2):134–8.
3. N. Fukushima, R.H. Hruban, N. Kato, D.S. Klimstra, G. Klöppel, M. Shimizu, B. Terris, WHO Classification of Tumors of the Digestive Systems; DuctalAdenocarcinomaVariants and Mixed Neoplasm of the Pancreas, 4th ed., IARC, Lyon, 2010.
4. Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas. Arch Surg 1999;134(6):599–603
5. M. Herfs, P. Hubert, A.L. Poirrier, P. Vandevenne, V. Renoux, Y. Habraken, D. Cataldo, J. Boniver, P. Delvenne, Proinflammatory cytokines induce bronchial hyperplasia and squamousmetaplasia in smokers: implications for chronicobstructivepulmonarydiseasetherapy, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 47 (2012) 67–79
6. R. Marcus, A. Maitra, J. Roszik, Recentadvances in genomicprofiling of adenosquamouscarcinoma of the pancreas, J. Pathol. 243 (2017) 271–272.
7. Y. Fang, Z. Su, J. Xie, R. Xue, Q. Ma, Y. Li, Y. Zhao, Z. Song, X. Lu, H. Li, C. Peng, F. Bai, B. Shen, Genomic signatures of pancreaticadenosquamouscarcinoma (PASC), J. Pathol. 243 (2017) 155–159.
8. O. Basturk, F. Khanani, F. Sarkar, E. Levi, J.D. Cheng, N.V. Adsay, DeltaNp63 expression in pancreas and pancreaticneoplasia, Mod. Pathol. 18 (2005) 1193–1198.
9. L.J. Layfield, H. Cramer, J. Madden, E.V. Gopez, K. Liu, Atypicalsquamousepi- thelium in cytologicspecimensfrom the pancreas: cytologicaldifferentaldiagnosis and clinical implications, Diagn. Cytopathol. 25 (2001) 38–42.
10. M. Herfs, P. Hubert, A.L. Poirrier, P. Vandevenne, V. Renoux, Y. Habraken, D. Cataldo, J. Boniver, P. Delvenne, Proinflammatory cytokines induce bronchial hyperplasia and squamousmetaplasia in smokers: implications for chronicobstructivepulmonarydiseasetherapy, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 47 (2012) 67–79

11. R.H. Young, P.B. Clement, Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis, *Histopathology* 41 (2002) 185–207
12. D.E. Kardon, L.D. Thompson, R.M. Przygodzki, C.S. Heffess, Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases, *Mod. Pathol.* 14 (2001) 443–451
13. Fujisaki J, Mine T, Akimoto K, et al. A case of adenosquamous carcinoma of the pancreas with a large cyst. *Dig Endosc* 1990;2:66–70
14. Nagaiwa J, Ariyama J, Suyama M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. A case report. *Fukubugazousindan* 1990;10:119–125
15. Drets U. Atlas de poche d'embryologie. *Medecine Sciences Flammarion*
16. Rouviere H. Anatomie Humaine (Descriptive et Topographique) Tronc, Tome II (10ème édition); Edition MASSON 1970: 339-408
17. Kbaier P, Agostini S. Embryologie et anatomie des canaux pancréatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Appareil digestif, 33-650-A-12, 2007
18. Kbaier P, Agostini S. Embryologie et anatomie des canaux pancréatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Appareil digestif, 33-650-A-12, 2007 ANATOMIE
19. Rouviere H. Anatomie Humaine (Descriptive et Topographique) Tronc, Tome II (10ème édition); Edition MASSON 1970: 339-408
20. Philippe DE LA Polavesa M M, Vasilescu C, Buyx, Pleger D et Poy C. Imagerie du pancréas *Encycl. MédChir (éditions scientifiques et médicales). Elsevier SAS, Paris hépatologie* 2000;(10) P: 7-102
21. Histologie de Jean-Pierre Dadoune Edition Flammarion
22. Bockman DE. Anatomy and fine structure. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Kozarek RA, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al., editors. *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. 2nd ed. Malden: Wiley- Blackwell; 2008
23. Longnecker, Daniel S. 2021. *Anatomy and Histology of the Pancreas*
24. Zins M. Anatomie du pancréas : savoir ce qui est utile. JFR; Paris 2011
25. Della thomas. october 22, 2011 <https://histologyblog.com/author/histoquarterly>
26. Atlas d'anatomie humaine Sobotta. Tome 2 Tronc, viscères, membre inférieur. 4è édition française. Editions Médicales internationales.
27. e-Anatomy/Thorax-Abdomen-Pelvis/Système-digestif- IMAIOS Illustrations 2016

28. Isaji S, Kawarada Y, Uemoto S. Classification of pancreatic cancer: comparison of Japanese and UICC classifications. *Pancreas* 2004;28:231-4
29. Bockman DE. Anatomy and fine structure. In: Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Kozarek RA, Lerch MM, Neoptolemos JP, et al., editors. *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. 2nd ed. Malden: Wiley- Blackwell; 2008
30. Andralojc KM, Mercalli A, Nowak KW, Albarello L, Calcagno R, Luzi L, Bonifacio E, Doglioni C et Piemonti L. Cellules epsilon productrices de ghréline dans le pancréas humain en développement et adulte. *Diabetologia* 52 : 486–493, 2009.
31. Bayliss WM et Starling EH. Le mécanisme de la sécrétion pancréatique. *J Physiol* 28 : 325–353, 1902
32. Beger HG. *Le pancréas: un manuel intégré de science fondamentale, de médecine et de chirurgie*. Blackwell, Oxford, 2008
33. Boden G, Sivitz MC, Owen OE, Essa-Koumar N, Landon JH. La somatostatine supprime la sécrétine et la sécrétion pancréatique exocrine. *Sciences* 190 :163–165, 1975
34. Chey WY et Chang T. Régulation hormonale neurale de la sécrétion pancréatique exocrine. *Pancréatologie* 1 : 320–335, 2001
35. Micrograph provided by the Regents of University of Michigan Medical School © 2012
36. Chey WY, Shay H et Shuman CR. Sécrétion pancréatique externe dans le diabète sucré. *Ann Intern Med* 59 : 812–821, 1963.
37. Berry SM et Fink AS. L'insuline inhibe la production de bicarbonate pancréatique stimulée par la sécrétine par un mécanisme à médiation neurale dépendant de la dose. *Am J Physiol* 270 : G163–G170, 1996
38. Traoré B. Cancer de la tête du pancréas : Aspects épidémio-cliniques et prise en charge dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré Bamako(Mali). Thèse de méd. Bamako 2009.p90.N°312
39. Traoré B. Cancer de la tête du pancréas : Aspects épidémio-cliniques et prise en charge dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré Bamako(Mali). Thèse de méd. Bamako 2009.p90.N°312
40. *Histologie humaine*. AStevens, JLow, Campus, Elseiver. 2009
41. *Histologie*. Lullmann-Rauch. deboeck 2008
42. Damiri.A\* (1,2), Chahdi Ouazzani.H (1,2), Setti.K (1,2), Oukabli.M (1,2)(1) Department

of pathology. Military hospital Mohammed V Rabat -Morocco.(2) Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat (FMPR). Mohamed V. Rabat- Morocco

43. Digestion 2005;72:104, Cancer 2003;99:372, Int J Pancreatol 1999;26:85, Arch Surg 1999;134:599

44. Herxheimer G. Uber heterologe cancroide. Beitr Pathol Anat 1907;41:348–412

45. Bosman: CLASSIFICATION OMS des tumeurs du système digestif, 4e édition, 2010

46. S.H. Cao Extrahepatic bile duct cancer. Report of 106 cases Chin Med J (Engl), 105 (8) (1992), pp. 622-629

47. A. Iemura, H. Yano, A. Mizoguchi, M. Kojiro A cholangiocellularcarcinomanude mouse strainshowinghistologicalalterationfromadenocarcinoma to squamouscellcarcinoma Cancer, 70 (2) (1992), pp. 415

48. S. Momosaki, H. Yano, M. Kojiro Establishment of a humanhepaticadenosquamouscarcinomacell line (KMC-2) and its response to cytokines Pathol Int, 45 (2) (1995), pp. 137-

49. Hruban R. Tumors of the pancreas. In: Silverberg S, editor. AFIP atlas of tumor pathology; 2007. Washington, DC p. 177–81.

50. Audigier J, Lambert R. Epidémiologie de cancer du pancréas. Ann. Gastroentérol. Hepatol 1979 ;15 : 159-161

51. Département prévention cancer et environnement. Facteurs de risque du cancer du pancréas

52. | Cancer et environnement Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr>. consulté 3 juillet 2021

53. Katz MHG, Taylor TH, Al-Refaie WB, Hanna MH, Imagawa DK, Anton-Culver H, et al. Adenosquamous versus adenocarcinoma of the pancreas: a population- basedoutcomesanalysis. J GastrointestSurg Off J Soc Surg Aliment Tract. janv 2011;15(1):165-74., Trikudanatan et al en 2010

54. Trikudanathan G, Dasanu CA. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a distinct clinicopathologicentity. South Med J. sept 2010;103(9):903-10., Boyd et al en 2012 Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients withadenosquamouscarcinoma of the pancreas: a population-basedanalysis of prognosis and survival. J SurgRes. 1 mai 2012;174(1):12-9. et Hester et al en 2018

55. Hester CA, Augustine MM, Choti MA, Mansour JC, Minter RM, Polanco PM, et al. Comparative outcomes of adenosquamouscarcinoma of the pancreas: An analysis of the National Cancer Database. *J SurgOncol.* 7 juin 2018; Rahemtullah A, Misdrabi J, Pitman MB. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: cytologicfeatures in 14 cases. *Cancer.* 25 déc 2003;99(6):372-8, Hsu et al de 2008
56. Levy P, RuszniewskiP.Tumeur du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson,Jean-Charles Piettes, *Traité de Médecine.* Paris, Médecine science/ Flammarion 2004;6(2):1302-1309
57. Hsu J-T, Chen H-M, Wu R-C, Yeh C-N, Yeh T-S, Hwang T-L, et al. Clinicopathologicfeatures and outcomesfollowingsurgery for pancreaticadenosquamouscarcinoma. *World J SurgOncol.* 3 sept 2008;6:95
58. Brody JR, Costantino CL, Potoczek M, Cozzitorto J, McCue P, Yeo CJ, et al. Adenosquamouscarcinoma of the pancreasharbors KRAS2, DPC4 and TP53 molecularalterationssimilar to pancreaticductaladenocarcinoma. *ModPathol Off J U S Can AcadPathol Inc.* mai 2009;22(5):651-9
59. Traoré B. Cancer de la tête du pancréas : Aspects épidémio-cliniques et prise en charge dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré Bamako(Mali). Thèse de méd. Bamako 2009.p90.N°312Traoré B. Cancer de la tête du pancréas : Aspects épidémio- cliniques et prise en charge dans le service de chirurgie générale du CHU Gabriel Touré Bamako(Mali). Thèse de méd. Bamako 2009.p90.N°312
60. Ouattara MA. Cancer de la tête du pancréas, prise en charge en milieu hospitalier à Bamako. Mémoire de chirurgie, Faculté de médecine et d'OdontoStomalogie de Bamako ; 2006.p91
61. Levy P, RuszniewskiP.Tumeur du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson,Jean-Charles Piettes, *Traité de Médecine.* Paris, Médecine science/ Flammarion 2004;6(2):1302-1309
62. Trikudanathan G, Dasanu CA. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a distinct clinicopathologicentity. *South Med J.* 2010;103:903e910
63. Smoot RL, Zhang L, Sebo TJ, Que FG. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a single-institution experiencecomparingresection and palliative care. *J Am CollSurg* 2008; 207:

368-370

64. Tortora G. Principes d'anatomie et de physiologie 3ème Ed Française 2002 ; 624627 et 881-893
65. Ouattara MA. Cancer de la tête du pancréas, prise en charge en milieu hospitalier à Bamako. Mémoire de chirurgie, Faculté de médecine et d'OdontoStomalogie de Bamako ; 2006.p91
66. Christophe M, LE Treut Y P, Pol B, Brandone J M, Capo Bianca C, BricotR. Cancer du pancréas. Plaidoyer pour exérèse. Presse.med.1992; 21: 741-744
67. Levy P, RuszniewskiP.Tumeur du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson,Jean-Charles Piettes, Traité de Médecine. Paris, Médecine science/ Flammarion 2004;6(2):1302-1309
68. Classification OMS 2019
69. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Modification de l'incidence des néoplasmes pancréatiques : un examen de 16 ans du registre des tumeurs à l'échelle de l'État. Pancréas. 2008 ; 37 :134–138
70. Baylor SM, Berg JW. Classification croisée et caractéristiques de survie de 5 000 cas de cancer du pancréas. J Surg Oncol. 1973 ; 5 : 335–358
71. Morohoshi T, Held G, Klöppel G. Tumeurs pancréatiques exocrines et leur classification histologique. Une étude basée sur 167 autopsies et 97 cas chirurgicaux. Histopathologie. 1983; 7 : 645–661. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
72. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinome adénosquameux du pancréas : une étude clinicopathologique. J Surg Oncol. 1991; 47 :109–116. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
73. Motojima K, Tomioka T, Kohara N, Tsunoda T, Kanematsu T. Caractéristiques immunohistochimiques du carcinome adénosquameux du pancréas. J Surg Oncol. 1992 ; 49 : 58–62. [ PubMed ] [ Google Scholar ]
74. Katz MH, Taylor TH, Al-Refaie WB, Hanna MH, Imagawa DK, Anton-Culver H, Zell JA. Adénosquameux versus adénocarcinome du pancréas : une analyse des résultats baséesur la population. J Gastrointest Surg. 2011 ; 15 :165–174. [ Article PMC gratuit ] [ PubMed ] [ Google Scholar ]
75. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients

atteints d'un carcinome adénosquameux du pancréas : une analyse basée sur la population du pronostic et de la survie. *J Surg Res.* 2012 ; 174 : 12–19. [ [Article PMCgratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

76. Simone CG, Zuluaga Toro T, Chan E, Feely MM, Trevino JG, George TJ. Caractéristiques et évolution du carcinome adénosquameux du pancréas. *Gastro-intestin Cancer Res.* 2013 ; 6 : 75–79. [ [Article PMC gratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

77. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Schémas morphologiques du carcinome primitif non endocrinien du pancréas humain. *Cancer Rés.* 1975; 35 :2234–2248. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

78. Olson MT, Siddiqui MT, Ali SZ. Le diagnostic différentiel des cellules squameuses dans les aspirations pancréatiques : de la contamination au carcinome adénosquameux. *Acta Cytol.* 2013 ; 57 :139–146. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

79. Voong KR, Davison J, Pawlik TM, Uy MO, Hsu CC, Winter J, Hruban RH, Laheru D, Rudra S, Swartz MJ, et al. Carcinome adénosquameux pancréatique réséqué : examen clinicopathologique et évaluation de la chimiothérapie et de la radiothérapie adjuvantes chez 38 patients. *Hum Pathol.* 2010 ; 41 :113–122. [ [Article PMCgratuit](#) ] [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

80. Cubilla A, Fitzgerald P. Pathologie chirurgicale des tumeurs du pancréas exocrine. Dans : Mooss AR, éditeur. *Tumeurs du pancréas.* Baltimore : Williams et Wilkins ; 1980. pp. 159–193. [ [Google Scholar](#) ]

81. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Carcinome adénosquameux du pancréas : une série clinicopathologique de 25 cas. *Mod Pathol.* 2001 ; 14 : 443–451. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

82. Hsu JT, Yeh CN, Chen YR, Chen HM, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Carcinome adénosquameux du pancréas. *Digestion.* 2005 ; 72 : 104–108. [ [PubMed](#) ] [ [Google Scholar](#) ]

83. Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Carcinome adénosquameux du pancréas. *Arche Surg.* 1999 ; 134 :599–603.

84. Al-Shehri A, Silverman S, King KM. Squamouscellcarcinoma of the pancreas. *CurrOncol.* 2008;15:293e297

85. Kalsner, Barkin, &MacIntyre, 1985; Modolell et al., 1999)
86. Modolell et al., 1999
87. Al-Shehri A, Silverman S, King KM. Squamouscellcarcinoma of the pancreas. *CurrOncol.* 2008;15:293e297
88. Bartosch-Härlid A, Andersson R. Cachexia in pancreatic cancer – mechanisms and potential intervention. *E SPEN Journal* 2009;4:e337-e43
89. Bartosch-Harlid A, Andersson R. Diabetesmellitus in pancreatic cancer and the need for diagnosis of asymptomaticdisease. *Pancreatology* 2010;10:423-8
90. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
91. Khorana AA, Fine RL. Pancreatic cancer and thromboembolicdisease. *Lancet Oncol* 2004;5:655-63
92. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R, Jr., Doebbeling BN. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8
93. Kennedy EP, Yeo CJ. Pancreatic cancer: clinical aspects, assessment, and management. In: JarnaginWR, editor. *Blumgart's surgery of the liver, pancreas and biliary tract (Volume 1)*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012
94. Roxanne Nelson January 21, 2009. GICS 2009: Delay in Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer Common
95. Ishikawa O, Matsui Y, Aoki I, et al. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas. A clinicopathologicstudy and report of three cases. *Cancer* 1980;46:1192– 6
96. Yamaguchi K, Enjoji M. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas. A clinicopathologicstudy. *J SurgOncol* 1991;47:109 –16
97. Kitagawa T, Ohta T, Sohma M, et al. Clinicalstudy of six patients withadenosquamouscarcinoma of the pancreas. *Suizou* 1990;5:89–96
98. Nabae T, Yamaguchi K, Takahata S, Utsunomiya N, Matsunaga H, Sumiyoshi K, et al. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: report of two cases. *Am J Gastroenterol.* juill 1998;93(7):1167-70
99. Ding Y, Zhou J, Sun H, He D, Zeng M, Rao S. Contrast-enhancedmultiphasic CT and MRI

findings of adenosquamouscarcinoma of the pancreas. Clin Imaging. Déc

100. Yin Q, Wang C, Wu Z, Wang M, Cheng K, Zhao X, et al. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: multidetector-row computed tomographic manifestations and tumor characteristics. J Comput Assist Tomogr. avr 2013;37(2):125-33

101. Toshima F, Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Minami T, Kobayashi S, et al. Adenosquamouscarcinoma of pancreas: CT and MR imaging features in eight patients, with pathologic correlations and comparison with adenocarcinoma of pancreas. Abdom Radiol N Y. mars 2016;41(3):508-20.

102. Okabayashi T, Hanazaki K. Surgical outcome of adenosquamouscarcinoma of the pancreas. World J Gastroenterol. 28 nov 2008;14(44):6765-70.

103. Audigier J, Lambert R. Epidémiologie de cancer du pancréas. Ann. Gastroentérol. Hepatol 1979 ;15 : 159-161

104. R. Straus, S. Heschel and D.J. Fortmann Cancer, 24 (1969), pp. 985-995

105. Yin Q, Wang C, Wu Z, et al. (2013) Adenosquamous carcinoma of the pancreas: multidetector-row computed tomographic manifestations and tumor characteristics. J Comput Assist Tomogr 37:125– 133

106. Imaoka H, Shimizu Y, Mizuno N, et al. (2014) Ring-enhancement pattern on contrast-enhanced CT predicts adenosquamous carcinoma of the pancreas: a matched case-control study. Pancreatology 14:221–226

107. oyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival. J Surg Res. 2012;174:12–9

108. Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. Br J Surg. 2001;88:325–37

109. Trikudanathan G, Dasanu CA. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a distinct clinicopathologic entity. South Med J. 2010;103:903e910

110. Smoot RL, Zhang L, Sebo TJ, Que FG. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas: a single-institution experience comparing resection and palliative care. J Am Coll Surg 2008;207: 368-370

111. Howard TJ, Krug JE, Yu J, Zyromski NJ, Schmidt CM, Jacobson LE, et al. A margin-

negative R0 resection accomplished with minimal postoperative complications is the surgeon's contribution to long-term survival in pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1338-45; discussion 45-6

112. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-70.

113. Kim CG, Jo S, Kim JS. Impact of surgical volume on nationwide hospital mortality after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2012;18:4175-81

114. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6:462-8

115. Dolscheid-Pommerich RC1, Manekeller S2,3, Walgenbach-Brünagel G Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. 2017 Jan;37(1):353-359

116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406837>

117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681946>

118. Cihak RW, Kawashima T, Steer A. Adenoacanthoma (adenosquamous carcinoma) of the pancreas. *Cancer*. 1972;29:1133–1140

119. Jesus A. Chavez, MD; Wei Chen, MD, PhD; C. Eric Freitag, MD; Wendy L. Frankel, MD *Arch Pathol Lab Med* (2022) 146 (1): 84–91.

120. Billami W, Benbouziane C. Cancer du Pancréas. Thèse en médecine, 2015. Faculté de médecine, Tlemcen

121. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA 19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6:462-8

122. Dolscheid-Pommerich RC1, Manekeller S2,3, Walgenbach-Brünagel G Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. 2017 Jan;37(1):353-359

123. [JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et](https://www.snfge.org/)

d'oncologie digestive

124. Kriger AG, Karmazanovsky GG, Berelavichus SV, Gorin DS, Kaldarov AR, Panteleev VI, Dvukhzhilov MV, Kalinin DV, Glotov AV, Zektser VY. Duodenopancreatectomy for pancreatic tumors - pros and cons. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019
125. Hsu JT, Yeh CN, Chen YR, Chen HM, Hwang TL, Jan YY, Chen MF. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Digestion* 2005; 72: 104-108
126. Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1999; 134: 599-603
127. Taşkın OÇ, Adsay NV. Adenosquamous carcinoma. PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasadenosquamous.html>
128. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasductal.html>
127. World J Gastroenterol 2014;20:16381, JOP 2007;8:330
128. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasductal.html>
129. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25473201>
130. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495363>
131. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases. *Mod Pathol*. 2001;14:443–451.
132. Matsubayashi H, Matsunaga K, Uesaka K, Kanemoto H, Ito I, Asakura H, Yagishita A, Ono H. Pancreatic adenosquamous carcinoma with 7-year survival: a case report and literature review. *J Dig Dis*. 2013;14:207–210.
133. Boecker W, Tiemann K, Boecker J, et al. Cellular organization and histogenesis of adenosquamous carcinoma of the pancreas: evidence supporting the squamous metaplasia concept. *Histochem Cell Biol*. 2020
134. Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: a clinicopathologic series of 25 cases. *Mod Pathol*. 2001;14:443e451
135. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569590/>
136. Hahn S. A., Schutte M., Hoque A. T. M. S., Moskaluk C. A., da Costa L. T., Rozenblum E., Weinstein C. L., Fischer A., Yeo C. J., Hruban R. H., Kern S. E. DPC4, a candidate tumor-

suppressorgene at 18q21.1

137. Itoh S., Itoh F., Goumans M. J., TenDijke P. Signaling of transforming growth factor- $\beta$  family member through smad proteins
138. Matsubayashi H, Matsunaga K, Uesaka K, Kanemoto H, Ito I, Asakura H, Yagishita A, Ono H. Pancreatic adenocarcinoma with 7-year survival: a case report and literature review. *J Dig Dis.* 2013;14:207–210.
139. Borazanci E, Millis SZ, Korn R, Han H, Whatcott CJ, Gatalica Z, Barrett MT, Cridebring D, Von Hoff DD. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: Molecular characterization of 23 patients along with a literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2015 Sep 15;7(9):132-40. doi: 10.4251/wjgo.v7.i9.132. PMID: 26380056; PMCID: PMC4569590
140. Boecker W, Tiemann K, Boecker J, et al. Cellular organization and histogenesis of adenocarcinoma of the pancreas: evidence supporting the squamous metaplasia concept. *Histochem Cell Biol.* 2020
141. Brody JR, Costantino CL, Potoczek M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas harbors KRAS2, DPC4 and TP53 molecular alterations similar to pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2009;22:651e659
142. Tanigawa M, Naito Y, Akiba J, et al. PD-L1 expression in pancreatic adenocarcinoma: PD-L1 expression is limited to the squamous component. *Pathol Res Pract.* 2018;214:2069e2074.
143. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Australian Pancreatic Cancer Genome I. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016;531:47e52
144. Fang Y, Su Z, Xie J, et al. Genomic signatures of pancreatic adenocarcinoma (PASC). *J Pathol.* 2017;243:155e159
145. Borazanci E, Millis SZ, Korn R, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas: molecular characterization of 23 patients along with a literature review. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7:132e140.
146. Liu C, Karam R, Zhou Y, et al. The UPF1 RNA surveillance gene is commonly mutated in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Med.* 2014;20:596e598
147. Marcus R, Maitra A, Roszik J. Recent advances in genomic profiling of adenocarcinoma of the pancreas. *J Pathol.* 2017;243:271e272.

148. Yang D, Khan S, Sun Y, et al.. Association of BRCA1 and BRCA2 mutations with survival, chemotherapysensitivity, and genemutatorphenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA*. 2011;306:1557–1565 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Kamarajah, Burns, Frankel, Cho, & Nathan, 2017
150. [Virchows Arch 2004;444:527](#)
151. Takongmo S, Amveme S, Biwole M, Essame J, Massomisse P, Malonga E. Une démarche diagnostique des cancers du pancréas exocrine en milieu tropical. *Médecine d’Afrique Noire* ;1994 ; 41 (1) :56-59
152. Nagaiwa J, Ariyama J, Suyama M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. A case report. *Fukubugazousindan* 1990;10:119–125
153. Levy P, Ruszniewski P. Tumeur du pancréas exocrine. In Pierre Godeau, Serge Herson, Jean-Charles Piettes, *Traité de Médecine*. Paris, Médecine science/ Flammarion 2004;6(2):1302-1309
154. Diener MK, Fitzmaurice C, Schwarzer G, Seiler CM, Antes G, Knaebel HP, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (pp Whipple) versus pancreaticoduodenectomy (classic Whipple) for surgical treatment of periampullary and pancreatic carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006053.
155. *Thésaurus national de cancérologie digestive* . chapitre : 9 cancer du pancreas
156. Bachmann J, Michalski CW, Martignoni ME, Buchler MW, Friess H. Pancreatic resection for pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2006;8:346-51
157. Jang JY, Kang MJ, Heo JS, Choi SH, Choi DW, Park SJ, et al. A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2014;259:656-64.
158. [Digestion 2005;72:104](#), [Cancer 2003;99:372](#), [Int J Pancreatol 1999;26:85](#), [Arch Surg 1999;134:599](#)
159. LEGUERRIER A., CHEVRAN-TBRETON O. Nouveaux dossiers d’anatomie P.C.E.M. , *123 Heures de France* 1994;(1):208

160. Okabayashi T, Hanazaki K. Surgical outcome of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6765-6770
161. Wild AT, Dholakia AS, Fan KY, Kumar R, Moningi S, Rosati LM, Laheru DA, Zheng L, De Jesus-Acosta A, Ellsworth SG, Hacker-Prietz A, Voong KR, Tran PT, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL, Herman JM. Efficacy of platinum chemotherapy agents in the adjuvant setting for adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015;6: 115-125
162. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, Ghaneh P, Cunningham D, Goldstein D, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
163. Wild AT, Dholakia AS, Fan KY, Kumar R, Moningi S, Rosati LM, Laheru DA, Zheng L, De Jesus-Acosta A, Ellsworth SG, Hacker-Prietz A, Voong KR, Tran PT, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL, Herman JM. Efficacy of platinum chemotherapy agents in the adjuvant setting for adenosquamous carcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Oncol* 2015;6: 115-125
164. Okabayashi T, Hanazaki K. Surgical outcome of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6765-6770
165. Ikeda Y, Ezaki M, Hayashi I, Yasuda D, Nakayama K, Kono A. Establishment and characterization of human pancreatic cancer cell lines in tissue culture and in nude mice. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 987-993
166. Meitner PA, Kajiji SM, LaPosta-Frazier N, Bogaars HA, Jolly GA, Dexter DL, Calabresi P, Turner MD. "COLO 357," a human pancreatic adenosquamous carcinoma: growth in artificial capillary culture and in nude mice. *Cancer Res* 1983; 43: 5978-5985
167. Okabayashi T, Hanazaki K. Surgical outcome of adenosquamous carcinoma of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6765-6770
168. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1605-17.
169. Nagaiwa J, Ariyama J, Suyama M, et al. Adenosquamous carcinoma of the pancreas. A case report. *Fukubugazousindan* 1990;10:119-125
170. Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, Arnold MA, Chang DC, Coleman J, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J*

GastrointestSurg 2006;10:1199-210; discussion 210-1

171.Richter A, Niedzergethmann M, Sturm JW, Lorenz D, Post S, Trede M. Long-termresultsof partial pancreaticoduodenectomy for ductaladenocarcinoma of the pancreatichead: 25- year experience. World J Surg 2003;27:324-9

172.Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, Smyrk TC, Zhang L, Qin R, et al. Longtermsurvivalafterpancreatoduodenectomy for pancreaticadenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg 2008;247:456-62.

173.Raut CP, Tseng JF, Sun CC, Wang H, Wolff RA, Crane CH, et al. Impact of resectionstatus on pattern of failure and survivalafterpancreaticoduodenectomy for pancreaticadenocarcinoma. Ann Surg 2007;246:52-60

174.Yamaguchi K, Enjoji M. Adenosquamouscarcinoma of the pancreas. A clinicopathologicstudy. J SurgOncol 1991;47:109 –16

175.Smoot RL, Zhang L, Sebo TJ, Que FG. Carcinomeadénosquameux du pancréas : une expérience d'établissement unique comparant la résection et les soins palliatifs. J Am CollSurg. Septembre 2008; 207(3):368-370

176.Madura JA, Jarman BT, Doherty MG, Yum MN, Howard TJ. Carcinome adénosquameux du pancréas. Arch Surg. juin 1999; 134(6):599-603

177.Hsu JT, Chen HM, Wu RC, Yeh CN, Yeh TS, Hwang TL, et coll. Clinicopathologicfeatures and outcomesaftersurgery forpancreaticadenosquamouscarcinoma. Monde J SurgOncol. 2008; 6 h 95

178.Kardon DE, Thompson LD, Przygodzki RM, Heffess CS. Carcinome adénosquameux du pancréas: une série clinicopathologique de 25 cas. ModPathol Mai. 2001; 14(5):443-451

179.Carcinome adénosquameux du pancréas d'Ishikawa O. : étude clinicopathologique et rapport de trois cas. Cancer. 1980; 46:1192-1196

180.Komatsuda T, Ishida H, Konno K, Sato M, Watanabe S, Furuya T, et coll. Carcinome adénosquameux du pancréas: rapport de deux cas. Abdom Imaging. 2000 Juil- Août; 25(4):420-423.

181.Nabae T, Yamaguchi K, Takahata S, Utsunomiya N, Matsunaga H, Sumiyoshi K, et coll. Carcinome adénosquameux du pancréas: rapport de deux cas. Am J Gastroenterol. 1998 Juil; 93(7):1167-1170

182. Rahemtullah A, Misdraji J, Pitman MB. Carcinome adénosquameux du pancréas: caractéristiques cytologiques dans 14 cas. *Cancer*. 25 décembre 2003; 99(6):372-378.
183. D.S. Chen, I. Mellman, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*, *Immunity* 39 (2013) 1–10.
184. Tanigawa M, Naito Y, Akiba J, Kawahara A, Yano H. PD-L1 Expression in Pancreatic Adenosquamous Carcinoma: PD-L1 Expression Is a Limited Squamous Component. *Pathol Res Pract* (2018) 214(12):2069–74. 10.1016/j.prp.2018.10.006
185. Zheng Y, Fang YC, Li J. PD-L1 Expression Levels on Tumor Cells Affect Their Immunosuppressive Activity. *Oncol Lett* (2019) 18(5):5399–407. 10.3892/ol.2019.10903
186. Omi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, et al.. Clinical Significance and Therapeutic Potential of the Programmed Death-1 ligand/Programmed Death-1 Pathway in Human Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* (2007) 13(7):2151–7. 10.1158/1078-0432.CCR-06-2746
187. Gong J, A. Chehrazi-Raffle, S. Reddi, R. Salgia, Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations, *J. Immunother. Cancer* 6 (2018) 8.
188. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281219/#B9>
189. tanigawa, M., Naito, Y., Akiba, J., Kawahara, A., Okabe, Y., Ishida, Y., ... Yano, H. (2018). PD-L1 expression in pancreatic adenosquamous carcinoma: PD-L1 expression is limited to the squamous component. *Pathology - Research and Practice*
190. Boyd, C. A., Benarroch-Gampel, J., Sheffield, K. M., Cooksley, C. D., & Riall, T. S. (2012). 415 Patients with Adenosquamous Carcinoma of the Pancreas: A Population-Based Analysis of Prognosis and Survival. *Journal of Surgical Research*, 174(1), 12–19. doi:10.1016/j.jss.2011.06.015

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشريف في جعل علاصحة مريض هدي في الأول.
  - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
  - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
  - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
  - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
  - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسماً بالله.
- والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

سنة : 2023

رقم الأطروحة: 078

## سرطان الغدة الحشوية للبنكرياس: بصد حالة واحدة أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرفه

السيدة بشرى الإدريسي الغنيمي

المزودة في: 18 نونبر 1997 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

## لنيل دبلوم دكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: البنكرياس ، الغدة الصدفية ، السرطان ، الأنسجة.

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد محمد أوقبلي
مدير الأطروحة	أستاذ في علم التشريح الدقيق السيدة أمال ضميري
عضو	أستاذة في علم التشريح الدقيق السيدة حفصة شاهدي
عضو	أستاذة في علم التشريح الدقيق السيد أحمد جهيد
	أستاذ في علم التشريح الدقيق