

Dr. Járny Balázs
Simmelweis Egyetem, II. sz. Pathológiai Intézet
Budapest

A hasnyálmirigy pathológiája

Számos malignus tumor esetén a szűrési programoknak és az onkológiai illetve sebészi módszerek fejlődésének köszönhetően jelentős javulást sikerült elérni a betegek túlélésében. A pankreász leggyakoribb tumora, az invazív duktális adenokarcinóma kezelésében nem sikerült eddig hasonló eredményeket felmutatni. Világszerte 213.000 betegnél diagnosztizálnak hasnyálmirigyrákot, és a kezelés ellenére gyakorlatilag mindegyikük meghal a tumor disszeminációja következtében. Az igen rossz prognózis legfőbb oka, hogy a diagnózis idején a tumor kiterjedt, az esetek 75%-ban már inoperábilis. A kutatások éppen ezért elsősorban arra fókuszálnak, hogy a pankreász tumormegelőző állapotainak (PanIN, IPMN, mucinózus neoplázia) genetikai elemzésével a olyan markereket különítsenek el, melyek a tumor korai diagnosztikájában használhatók lennének.

A klasszikus patológiai módszerek terén elsősorban a különböző mintavételi eljárások eredményességét összehasonlító tanulmányokkal találkozhattunk az elmúlt év során. Az utóbbi években a rutin immunhisztokémiai diagnosztikában is elterjedt marker, a különböző mucinok expressziójának vizsgálata került előtérbe a különböző tumortípusok esetén.

Ritkább tumortípusokkal kapcsolatban nagyobb esetszámú retrospektív klinikopatológiai tanulmányok, illetve irodalmi áttekintő közlemények láttak napvilágot. Külön figyelmet érdemelnek az autoimmun pankreatitisszel kapcsolatos munkák, mivel ezen kórkép előfordulása nem extrém ritka, a daganatos betegségektől való elkülönítése pedig különös jelentőséggel bír a kórkép kedvező prognózisa miatt.

A HASNYÁLMIRIGY TUMORAINAK ÉS TUMOR PREKURZORAINAK GENETIKÁJA

1. Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia

Feldmann et al.

J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 224-32.

Bár a pankreász kivezetőcsövek hámon belüli neoplasztikus elváltozásai több, mint 100 éve ismertek, pontos klasszifikációjuk meghatározására (PanIN csoportok), és a karcinogenezisben betöltött szerepük kiterjedt kutatására csak az utóbbi évtizedben került sor. Jelentőségüket az adja, hogy detektálásuk esetén a korai kezeléssel megelőzhető lenne az invazív tumor kialakulása, melynek prognózisa igen rossz, még operábilis tumorok esetén is. Az utóbbi évek kutatásai arra irányultak, hogy meghatározzák a PanIN léziók különböző stádiumaira jellegzetes genetikai eltéréseket, melyekkel a hétköznapiakban is alkalmazható molekuláris diagnosztikai panelt lehetne kialakítani a korai léziók azonosítására, illetve ezen elváltozások alapján a jövőben célzott terápia alkalmazása is lehetővé válnék. A szerzők főbb géncsoportonként foglalták össze a nemzetközi kutatásokban meghatározott genetikai eltéréseket:

Onkogén mutáció

A KRAS gén mutációja az egyik legkorábban észlelhető géneltérés a PanIN léziókban, már a PanIN1A esetek harmadánál, későbbi stádiumban 90%-ban, invazív tumorban pedig 100%-ban kimutatható.

Tumorsuppresszor gén mutáció

A vizsgálatok 3 tumorsuppresszor gén kiesésére fókuszálnak, ezek a TP53, a CDKN2A/INK4A, és a DPC4/SMAD4/MADH4 gének. A génkiesés mutáció, allélvesztés vagy a promótermetiláció miatt következhet be.

A p16 fehérje expressziójának elvesztése jó fokmérője a CDKN2A/INK4A gén státuszának, ezt a PanIN1A-1B-2 esetek 30%, 55%, illetve 71%-ban mutatták ki. Fontos megfigyelés, hogy ezen fehérje szintje a krónikus pankreatitisz talaján bekövetkező PanIN léziókban kevésbé csökkent (0%, 11%, és 16%), ez magyarázhatja az ellentmondást, hogy krónikus pankreatitisz esetén gyakran észlelt PanIN csak ritkán alakul invazív daganattá. A CDKN2A/INK4A gén mindkét alléljának elvesztése általában egy másik gén, a Mtap funkcióvesztését is okozza, a két gén együttes delécióját a PanIN3 esetek tizedében, illetve az invazív tumorok harmadában figyelték meg. A jelenségnek terápiás jelentősége is lehet, hiszen a Mtap funkciót elvesztett sejtekre ható kemoterápiás szerek kifejlesztése folyamatban van.

A TP53 gén elvesztését az invazív tumorok 50-75%-ban kimutatták, ezen rendellenesség ugyanakkor csak a késői PanIN léziók esetén van jelen, ez a folyamat a p53 fehérje felhalmozódásának immunhisztokémiai módszerekkel való kimutatásával könnyen nyomon követhető.

A TP53 kieséshez hasonlóan a DPC4/SMAD4/MADH4 gén elvesztése is a karcinogenezis késői lépéseire sorolható, ilyenkor a Dpc4 fehérje expressziója csökken.

“Vigázó” gének mutációi

Ezen gének az onkogénekkal és tumorszupresszor génekkal szemben nem befolyásolják közvetlenül a sejtciklust, szerepük a DNS-ben bekövetkező károsodások kivédésében van. Elsősorban familiáris daganatok kialakulásában van szerepük, a BRCA2 mutációt pl. a pankreászrákos betegek 7-10%-nál figyelték meg, ezen géneltérés azonban néhány sporadikus esetben is előfordult. Úgy tűnik ugyanakkor, a TP53 kieséshez hasonlóan a BRCA2 funkcióvesztés is csak késői PanIN léziókban történik meg.

Genomikai instabilitás és telomér változások

A kromoszómák számbeli és strukturális eltérései gyakorlatilag minden invazív tumor esetén észlelhetők. Fontos megfigyelések e téren, hogy: 1) a leggyakrabban vizsgált eltérés, a LOH (loss of heterozygosity) frekvenciája a PanIN léziók grádusával növekszik, 2) a LOH mintázata a PanIN és a környező invazív tumor sejteiben igen hasonló, illetve 3) a LOH sokszor az “első csapás”, vagyis a tumorszupresszor gének első alléljának elvesztését okozza, ezzel genetikai instabilitás a progresszió korai lépésének tekinthető.

A telomerek repetitív DNS szekvenciák a kromoszómaszakarok végén, melyek a kromoszómák integritásának megtartásáért felelősek. A pankreáztumorok progressziójának igen korai szakaszában már megfigyelték a telomerek hosszának csökkenését.

Epigenetikus változások

A gének aberráns metilációját jelenti, egyike leggyakoribb, tumorokban megfigyelt genetikai hibáknak. Invazív tumorokban, valamint PanIN léziókban is kimutatták a CDKN2A/INK4A, a proenkephalin, és a TSCLC1 génel ilyen jellegű hibáját.

Proliferációs antigének

A PanIN léziók grádusának növekedésével egyre nő a Ki-67 (MIB-1) arány, a PanIN1A-invazív tumorig tartó stádiumokban 0,7% - 2,3% - 14,1% - 22% - 37%. Hasonlóan, a cyclin D1 túlexpressziója az invazív tumorok 60-85%-ban kimutatható, a szintje a PanIN léziókban folyamatosan növekszik (33% a PanIN2, 50% PanIN3 esetén). A fentiekkel hasonló arányban mutatható ki a p21WAF/CIP1 fehérje expressziójának emelkedése is a tumorprogresszió előrehaladtával (16% PanIN1A, 80% PanIN3 esetén).

Embriónikus jelátvivő utak

Ezen jelátvivő folyamatok az intrauterin fejlődésben aktívak, a kifejlett szövetekben nem működnek. Erre irányuló kutatások ezen folyamatok aktiválódását mutatták PanIN léziók esetén, melyek előbbélre jellemző markerek megjelenését eredményezték a kivezetőcső hámfában (pepsinogenC, MUC6, KLF4, GATA6, Sox-2, Forkhead6, TFF1).

Növekedési faktor jelátviteli utak aberráns működése

Elsősorban a COX-2 túlzott működésére irányulnak a vizsgálatok. Ez az enzim a tumorsejtek működésének egyik kulcsszabályozója, a sejtosztódásban vagy a neoangiogenezisben is szerepet játszik. A COX-2 szintje a PanIN léziók grádusával emelkedik, ezzel a szelektív COX-2 gátlók potenciális terápiás eszközt jelenthetnek a pankreáštumorok kezelésében is. Az MMP-7 elsősorban az invázióban és a metasztázisképzésben játszik fontos szerepet, hatására a sejtek rezisztenssé válnak az apoptotikus jelekre.

Globális transzkripció vizsgálatnál észlelt kóros fehérjeexpressziók

Az utóbbi években DNS array-eken végzett vizsgálatok során számos túlexpresszált gént azonosítottak a pankreász tumoros és prekancerózus elváltozásaiban a normál szövethez képest. Ezek közül a szerzők a PSCA és a mesothelin túlexpressziót emelik ki, előbbi korai, utóbbi késői esemény a tumorprogresszióban.

A fenti kutatások sokkal járultak hozzá a pankreáštumorok progressziójának megértéséhez. Az eredményeket az ún. PanINgram összesíti. A genetikai elváltozások a neoplasztikus léziók korai felismerésére és célzott terápiára adnak lehetőséget, ezek egyelőre csak elvi síkon léteznek. Kifejlesztésükhöz elsősorban transzgénikus állatmodellekre van szükség, ezek előállításában már történtek előrelépések.

2. Molecular genetics of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas

Furukawa T

J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 233-7.

A szerző áttekintette az IPMN-ben ismert genetikai elváltozásokat, és ezek klinikai szerepét elemezte.

Az onkogének aktivációja terén a KRAS mutációját a legtöbb IPMN esetben megfigyelték, hasonlóan a duktális karcinómákhoz, függetlenül a citológiai atípi fokától, mely arra utal, ezen genetikai eltérés már az elváltozások igen korai stádiumában is jelen van. Az AKT/PKB aktivációt szintén magas arányban észlelték IPMN és duktális karcinóma esetekben, ezen rendellenesség gyakorisága azonban az atípi fokával növekszik. A tumorszuppresszorok inaktiválódását tekintve, a CDKN2A expresszió az IPMN és a duktális karcinóma sejteiből is eltűnik. A TP53 főképp a high grade IPMN esetekben mutat eltérést. A SMAD4 gén a duktális karcinómák és PanIN 3 eseteknél a 18q21 deléción kapcsán eltűnik, az IPMN eseteknél viszont grádustól függetlenül megőrződik. Ezzel ellentétben a DUSP6 duktális karcinómában felül- míg IPMN-ben alulexpresszált. Egyéb gének esetében a duktális karcinómához hasonló eltéréseket figyeltek meg az IPMN invazív eseteiben, ún. a klaudin 4, a CXCR4, a S-100A vagy a mesothelin túlzott expresszióját.

A fenti genetikai eltérések nem elsősorban a különböző szövettani entitások elkülönítésére, hanem a pankreász korai malignus lézióinak észlelésére adhatnak lehetőséget. Már napjainkban is technikailag relatív könnyen kivitelezhető A KRAS mutáció kimutatása pankreásznedvből. Bár ezen molekuláris módszer szenzitivitása igen magas, specificitása alacsonyabb, mivel a krónikus pankreatitisz talaján létrejövő PanIN gyakran vezethet fals pozitív eredményre. A specificitás növelésére más molekuláris markerek, ún. a TP53, CDKN2A és/vagy a SMAD4 együttes alkalmazása ajánlott. A ploiditás vizsgálata FISH módszerrel, illetve a telomeráz aktivitás meghatározása olyan további molekuláris patológiai technikák, melyek szintén segíthetnek az IPMN dignitásának eldöntésében.

3. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: pathology and molecular genetics

Fukushima et al.

J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007; 14: 224-32.

A mucinózus cisztikus tumorra (MCN) nyáktermelő hám- és ováriumszerű strómakomponens jellemző. Malignus átalakulása során mucinózus adenokarcinómává alakulhat, melynek prognózisa az

invazív duktális karcinómához hasonlóan igen rossz. A szerzők a MCN esetekben leírt molekuláris eltéréseket összegezték.

Az MCN sejtszegény tumor, a tumorsejtek bonyolult izolálása miatt a genetikai elemzés igen nehéz. Az epiteliális- és strómakomponensben számos különböző gén túlexpresszióját írták le (epit: S100P, PSCA, Jagged1, dlk, cathepsin E, pepsinogen C stb., stroma: STAR (szteroid akut regulációs protein), ER1 stb.). A strómasejtekben megfigyelt eltérések alapján nagyon valószínű, hogy ezen sejtek az ováriumstrómával megegyező szteroidmetabolizmusra képesek.

Az invazív MPN esetekben az invazív duktális karcinómában megfigyelt genetikai eltéréseket mutatták ki (KRAS, p16, DPC4, p53 stb.), mely magyarázatot ad a kétféle úton létrejött invazív daganat hasonló biológiai viselkedésére. A gyakorlatban is vizsgálható legfontosabb molekuláris változás a MUC1 expresszió megjelenése az invazív tumorban, ezen marker segíthet a radiológiailag nehezen elkülöníthető benignus és invazív MCN-ek szétválasztásában.

4. Precursor lesions of pancreatic cancer: molecular pathology and clinical implications

Singh et al.

Pancreatology 2007; 7: 9-19.

A szerzők a pankreász tumormegelőző elváltozásaiban (PanIN, mucinózus cisztikus tumor, IPMN) észlelt genetikai rendellenességeket összegezték, és áttekintették ezen eredmények mennyiben vihetők át napjaink kezelési protokolljaiba.

A molekulárpatólógiai eltéréseket a fenti közleményekben már ismertettük. A szerzők két fő területet ismertetnek, melyeken a saját gyakorlatukban is hasznosították ezen eredményeket, ezek: 1) a tünetmentes pankreász-ciszták, 2) familiáris pankreáztumoros betegek követése. Az incidentálisan észlelt ciszták esetén fontos egyrészt elkülöníteni a mucinózus léziókat (IPMN, MCN) a nem-neoplasztikus cisztáktól, másrészt a prekursor léziókon belül különbséget tenni a nagy valószínűséggel malignus átalakuláson keresztülmenő és a benignus viselkedést mutató tumorok között. A differenciáldiagnosztikában a klasszikus képalkotói eltérések (pl. mellékági IPMN murális nodulus és kivezetőcső-tágulat nélkül nagy valószínűséggel benignus, szoros kontroll elégséges) mellett az új eredmények is segítséget jelenthetnek (elsősorban MUC profil). Az aspirációs citológiai vizsgálat a szerzők tapasztalata szerint a cisztikus elváltozások esetén sokkal pontatlanabb, mint a szolid pankreáztumoroknál, leginkább az aspirátum sejtszegény volta miatt. Kézenfekvőbbnek tartják ilyen esetekben a cisztatartalom CA 19-9 vagy CEA meghatározását.

A familiáris tumorok esetében egyenlőre a klasszikus képalkotó eljárásokkal végzett szoros követésnek van szerepe. Saját gyakorlatukban a szerzők EUS-FNA és ERCP-vel végzett követéssel 78 beteg közül 8-nál találtak prekursor léziót (7 IPMN, 1 PanIN).

A szerzők szerint ezen a genetikai markerek további kutatásával a pankreászrák korai diagnózisának esélyét lehet megteremteni, mely alapot teremthet a betegség hosszabb túlélését, vagy teljes gyógyulást adó kezelésére.

5. Chromosomal abnormalities of adenocarcinoma of the pancreas: identifying early and late changes

Kowalski et al.

Cancer Genetics and Cytogenetics. 2007; 178: 26-35.

A szerzők hasnyálmirigy invazív adenokarcinóma esetinek kromoszómális eltéréseit vizsgálták. A 2 éves vizsgálati időszakban 45 betegből származó tumorból álltak rendelkezésre vizsgálati minták, ebből 36 esetben sikerült kariotípus eltérést kimutatni. A tumorok többsége diploid vagy triploid volt (33/36). A leggyakoribb kromoszóma eltérés a 18-as kromoszómavesztés volt, melyet a 17, 6, 21, 22, Y és a 4-es kromoszómavesztés, illetve a 20 kromoszómayerés követett. Jelen vizsgálat eredményei mellett a szerzők áttekintették a korábban vizsgált pankreász adenokarcinóma esetek kariotípus rend-

ellenességeit, így összesen 125 esetet tudtak elemezni. Összesen 34 ismétlődő kromoszómahibát identifikáltak. Bár korai tumoros elváltozások a hasnyálmirigyben igen kis számban kerülnek eltávolításra, úgy tűnik a korai kromoszómaeltérések közé tartoznak a - 1p, - 15p, -18, - 7q, - 8p, -17p, és a -5p, míg késői eltérésnek bizonyultak a + 11q, + 7q, + 6p, - 19p, és a +2. A gyakori -10, -4 és + 20 eltérések sem korai, sem késői szakra nem jellegzetesek, valószínűleg ezek nem feltétlenül szükséges lépések a tumor fejlődésében, legfeljebb annak progresszióját segítik. 2N-nél magasabb ploiditású tumorokban a kromoszóma eltérések száma szignifikánsan magasabbnak adódott.

Fenti vizsgálat az egyéb epiteliális tumorokban ismert multi-kariotípusos tumorevolúció jelenlétét nem támasztotta alá, bár a tanulmányozott esetek száma jóval elmarad a más típusú tumorok hasonló vizsgálataitól.

6. The role of the DNA damage checkpoint pathway in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

Miyasaka et al.

Clin Cancer Res. 2007; 13: 4371-78.

A szerzők a DNS károsodást ellenőrző rendszerek szerepét bizonyították a pankreász intraduktális papilláris tumorának progressziójában.

A DNS szálaban bekövetkezett törés aktiválja az ATM-Chk2-p53 útvonalat, mely a DNS javításhoz, apoptózishoz, vagy a p21-en keresztül a sejtciklus leállításához vezet. A szerzők 128 IPMN (46 benignus, 30 borderline, 25 nem-invazív malignus, 27 invazív malignus) esetben vizsgálták a fenti fehérjék expresszióját immunhisztokémiai módszerrel. Az ATM és inaktív Chk2 szint a normál hámban és az elváltozásokban is állandó, magas expressziót mutatott. Az aktív (foszforillált) Chk2 szint a normál hámban alacsony, a benignus lézióban 100%-ra emelkedik, ezután a progresszióval párhuzamosan csökken. Hasonló dinamikát figyeltek meg a p21 esetén, míg a p53 szint emelkedő trendet mutatott. A vizsgálat bizonyította, hogy a DNS károsodás már a benignus IPMN léziókban megjelenik, melyet az javító mechanizmusok teljes aktiválódása jelez. Ezután ezen fehérjék szintje egyre csökken tumorprogresszió során, lehetővé téve sorozatos mutációk kialakulását, melyek onkogének aktiválódását és tumorszupresszor gének inaktiválódását okozzák.

A vizsgálat alapján a DNS károsodást ellenőrző rendszerek az IPMN korai stádiumában aktiválódnak és megelőzik a tumor progresszióját. Ezen mechanizmusokban bekövetkező zavarok a Chk2 inaktivációját és a p53 mutációját okozzák, beindítva ezzel a tumor malignus átalakulását.

7. Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: Criteria, molecular concepts and clinical significance

Anlauf et al.

Pathobiology 2007; 74: 279-84.

A szerzők a duodenum és a pankreász neuroendokrin tumorprekursor lézióinak genetikai hátterét ismertették.

A pankreász neuroendokrin tumorainak 90%-a sporadikus, prekursor lézió esetükben nem ismert. A fennmaradó esetek MEN1 szindróma alapján jönnek létre, szövettanilag ilyenkor ún. mikroadenomatózis áll fenn, melyre számos 5 mm-nél kisebb tumor jelenléte jellemző. Az elváltozások neoplasztikus voltát a sejtekben kimutatott MEN1 allélvesztés igazolja. Ezekben a kicsiny tumorokban a glukagontermelő sejtek dominálnak, hormonális szindróma viszont általában nem alakul ki. Klinikailag is észlelhető hormonszekréció már makrotumor (5 mm-nél nagyobb tumor) jelenlétére utal, ez viszont insulinoma és glukagonoma egyaránt lehet.

Az irodalomban egyetlen közlemény írt le mikroadenomatózist VHL szindrómában, egy másik, 30 esetet felvonultató, illetve a szerzők által saját anyagukban talált két VHL eset nem igazolt ilyen megfigyelést. VHL-re, amennyiben kialakul, világossejtes neuroendokrin tumor jellemző a pankreászban mikroadenomatózis nélkül, a tumor hormonálisan inaktív.

A szerzők ismertetnek továbbá 9 mikroadenomatózis esetet, mely sem MEN sem VHL szindrómához nem társult. 5 esetben insulinoma, 4 esetben glukagonoma alakult ki, előbbi közül 4 hipoglikémiát okozott, utóbbiak nem jártak klinikai szindrómával. A szerzők szerint két különálló entitásról van szó, melyben a mikroadenomatózis talaján klinikailag aktív insulinoma illetve inaktív glukagonoma alakul ki, ezek genetikai háttere egyenlőre nem ismert.

PANKREÁSZ TUMOROK BIOPSZIÁS TECHNIKÁI, KLASSZIKUS PATOLÓGIAI PROGNOZTIKUS FAKTOROK

8. Assessment of pancreatic neoplasms: review of biopsy techniques

Goldin et al.

J Gastrointest Surg. 2007; 11: 783-90.

A szerzők a hasnyálmirigy-elváltozások különböző citológiai mintavételi technikáit hasonlították össze, a diagnosztikus pontosságukat illetve az eljárások hátrányait figyelembe véve.

A képalkotó vizsgálatok pontosságának javulása miatt a szerzők alapvetően nem ajánlják a rezekábilisnak ítélt pankréástumorok preoperatív biopsziáját a következő okok miatt:

1. bár ezen vizsgálatok specificitása igen magas, szenzitivitása alacsonyabb, ezért a klinikailag tumornak ítélt képlet eltávolítása negatív biopsziás eredmény esetében is megtörténik;
2. halasztja a műtét idejét;
3. növeli a költségeket;
4. növeli a szövődmenyrátát.

Biopsziát a következő esetekben javasolnak:

1. inoperábilis tumor diagnózisának patológiai megerősítése;
2. neoadjuváns terápia esetén a diagnózis patológiai megerősítése;
3. atípusos képalkotói morfológia esetén az adenokarcinómán kívüli egyéb tumor (pl. limfóma) kizárása;
4. korábbi malignus tumor esetén metasztázis kizárása.

A pankréász biopsziás technikák közül a percután FNAB a legelterjedtebb. A szenzitivitás különböző tanulmányokban igen tág határok (45-100%) változik, ez leginkább a mintavétel pontosságától függ, specificitása csaknem 100%. Összességében a diagnosztikus pontosság 75-95% között változik. A hátrányok között első helyen említik a szűrást követő tumorterjedést (kután vagy hashártyai tumorimplantátumok), annak ellenére, hogy ennek incidenciája igen alacsony (0,003-0,009%). Az FNAB és a tumorsejtek hasüregbe kerülése közötti összefüggés mindazonáltal kérdéses, egyes vizsgálatok ezt alátámasztották, mások nem találtak ilyen kapcsolatot. A szerzők kiemelik, hogy amennyiben a citológus jelen van a mintavételnél, a diagnosztikus hatékonyság 10%-al nő.

Az endoszkópos ultrahang vezérelt biopsziát (EUS-FNAB) pontosabb és biztonságosabb módszernek tartják a perkután FNAB-nál, bár eszközigénye nagyobb és az anesztéziával járó szövődmenyek aránya magasabb. Különböző korábbi felmérésekben az eljárás szenzitivitása 65-100%, specificitása 75-100%. Negatív prediktív értéke a perkután módszernél magasabb (67-86%). A módszer nagyobb pontossága annak tudható be, hogy a duodenum felől a tumort jóval könnyebb képbe hozni és eltalálni, mivel attól csak néhány cm választja el a vizsgálófejet. A szűrcsatornai tumorterjedés elméletileg nem jön szóba, mivel az operáció során a duodenum is eltávolításra kerül.

Kevésbé elterjedt módszer az ERCP, mint biopsziás technika (kefe- és pankréásznedv citológia) felhasználása, mivel ennek diagnosztikus pontossága a legalacsonyabb, szövődmenyrátája a legmagasabb (poszt-ERCP pankreatitisz).

Az intraoperatív biopsziás technikák közül a citológia nagyobb pontosságot biztosít (szenzitivitás: 93%, specificitás 100%), mint a szövetkimetszés (szenzitivitás: 78%, specificitás 100%).

Összefoglalva, a szerzők szerint preoperatív biopsziára pankréástumorok esetén csak speciális esetekben van szükség, ekkor a legpontosabb és legbiztonságosabb eljárás az endoszkópos UH vezérelt FNAB.

9. Endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy of the pancreas: prospects and problems

Levy et al.

Pancreatology 2007; 7: 163-66.

A szerző az endoszkópos ultrahangvezérelt vastagtű biopsziában (EUS-TCB) szerzett kezdeti tapasztalatait ismertette.

Az EUS-FNAB régebben alkalmazott, elterjedt mintavételi technika a különböző hasnyálmirigy eltérésekben. Az EUS-TCB-t 2002 óta alkalmazzák, így ezzel a módszerrel kapcsolatban még kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A technikai kivitelezés megegyezik a korábbi módszerrel, azzal a különbséggel, hogy 19 G-s tűt használnak, mellyel 18 mm hosszú szövethengert lehet az elváltozásból kimetszeni. A szerző szerint az aspirációs mintavétel pontosságát csökkentő tényezőket (vaszkularizált tumor esetén véres kenet, dezmozplasztikus tumor esetén sejtmentes kenet, illetve a szöveti architektúra felbomlása) a vastagtű-biopszia kiküszöböli. A szerző ennek megfelelően autoimmun pankreatitisz esetén egyértelműen a TCB technikát részesíti előnyben, míg cisztikus és szolid tumorok esetén kiegészítő szerepe lehet az eljárásnak. Cisztikus tumorok esetén a szöveti mintavétel előnye az invazivitás kérdésének megítélése, míg adenokarcinómák esetén a fő haszon a szükséges mintavételek kisebb száma.

10. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses

Iglesias-Garcia et al.

World J Gastroenterol. 2007; 13: 289-93.

A szerzők endoszkópos ultrahang vezérelt FNAB (EUS-FNAB) diagnosztikus pontosságát vizsgálták malignus és benignus pankreász-elváltozások esetén.

A vizsgálatba 62 olyan beteget vontak be, akiknél a CT vizsgálat gócos eltérést mutatott a pankréaszban. Premedikáció után az ultrahanggal a fejben lokalizált eltérés esetén a duodenumfalon, a test/farokban levő elváltozásnál pedig a gyomor falon keresztül végezték a biopsziát, a mintavételnél patológus nem volt jelen. 3 mintavétel történt, az első kettőből kenetet készítettek (Papanicolaou szerint festve), a harmadik szúrás után a tű tartalmát fiziológiás sóoldat segítségével 10%-os formalinba nyomták, fixálás után a szövethengerből paraffinos blokkot, majd metszeteket készítettek.

Az értékelhetőség szempontjából mindkét technikával hasonló volt a sikeres mintavételek aránya (82% vs. 84%). Az értékelhető mintákon belül a citológiai diagnózis szenzitivitása elmaradt a szövettanitól (76% vs. 93%). A szenzitivitás mindkét módszer esetében 100%-nak adódott. A különböző szöveti elváltozásokon belül a citológia jobban teljesített az adenokarcinómák esetén (24 vs 21 helyes diagnózis) ugyanakkor más típusú tumorok (kissejtes tüdőrák áttét, anaplasztikus karcinóma, laphámrák, limfóma, endokrin karcinóma 1-1 eset) illetve gyulladásos elváltozások esetén a hisztológia volt megbízhatóbb (5 vs. 2 illetve 55 vs. 42 helyes diagnózis). Egyetlen esetben észleltek a biopszia után enyhe pankreatitist (1,6%).

A vizsgálat eredménye alapján a kombinált citológiai és szövettani mintavétel növeli a FNAB mintavételi technika pontosságát.

11. Pancreatic juice cytology and subclassification of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas

Hibi et al.

Pancreas 2007; 34: 197-204.

A szerzők azt vizsgálták, hogy a pankréásznedv-citológia milyen pontossággal képes elkülöníteni egymástól az intraduktális papilláris mucinózus tumorokat (IPMN).

Az IPMN a pankréász kivezetőcsöveiben belül növekvő benignus tumor, melynek 4 szövettani típusa ismert, ezek malignizálódási potenciálja különböző:

1. Intesztinális típus (INT): a vastagbél villózus adenómájára hasonlít, a sejtek bazofilek, gyakran válik rosszindulatúvá

2. Gyomor foveoláris típus (GFT): a gyomor nyáktermelő foveoláris hámjára hasonlító sejtekből áll, a tumorsejtek világosak, ritkán válik invazívvá
3. Onkocitás típus (OT): komplex papilláris struktúrákból áll, sejtjei onkociter jellegűek, prognózisa rossz
4. Pankreato-biliáris típus (PBT): komplex papilláris struktúrákból áll, sejtjei köbösek, a sejtmagok nagyok, hiperkrómak, prognózisa rossz

A szerzők retrospektíve gyűjtötték össze a korábban operált elváltozások pankreásznedv-keneteit, ezeket vak módon értékelték újra. Az 5 INT közül 4-et jól diagnosztizáltak, 1-et GFT-nak véltek. A 11 GFT közül 8-at értékelték helyesen, 2 esetben INT-t 1 esetben OT-t vélelmeztek. A 2 OT és 1 PBT esetet jól diagnosztizálták a kenetek alapján. A keneteken immuncitokémiai reakciót is végeztek, az anyag korlátozott mennyisége miatt csak MUC2 ellenes antitesttel, fokális citoplazmatikus reakciót észleltek az INT esetekben, a többi kenet negatívnak bizonyult. A követési adatokat elemezve, a GFT esetek jó prognózissal bírtak (8/11 beteg élt), a másik 3 típus jóval kedvezőtlenebbel (3/8 beteg élt).

Összefoglalva, IPMN gyanúja esetén a preoperatív pankreásznedv citológia megbízható eszköz a különböző szövettani típusok elkülönítésében, kérdéses esetben MUC2 immuncitokémiai reakció segítséget nyújthat.

12. Preliminary experience comparing routine cytology results with the composite results of digital image analysis and fluorescence in situ hybridization in patients undergoing EUS-guided FNA **Levy et al.**

Gastrointest Endosc. 2007. 66: 483-90.

A szerzők különböző tumoros eltérésekből származó minták klasszikus citológiai és kombinált molekuláris citológiai diagnózisának pontosságát hasonlították össze. A diagnosztikus cél kizárólag a lézió dignitásának eldöntése volt. A vizsgálatba 39 betegből származó 42 mintát vontak be, melyekből EUS-FNAB módszerrel vettek mintát. Az esetek klinikailag igazolt tumoros léziók voltak, melyek nyelőcső laphám- és adenokarcinómát, gyomor adenokarcinómát, pankreász adenokarcinómát, mucinózus tumort és IPMN-t, valamint különböző tumorok nyirokcsomóáttéteit foglalták magukba. A mintákat egyenlő részekre osztották a különböző módszerek számára. A citológiai vizsgálat során HE festett keneteket vizsgáltak, a digitális képelemző módszer (DIA) és a FISH egyaránt a sejtek ploiditását hivatott elemezni. A DIA a flow-citometriához hasonló módszer, a sejtmagok kromatintartalmát képes mérni, a FISH során pedig a kromoszómák centromérjait jelölték.

Az eredmények szerint a kombinált DIA/FISH szenzitivitása 97%, a citológiáé 87% volt, a specificitás mindkét módszernél 100%, az összesített pontosság 98% ill. 90%. A molekuláris módszerek összesített pontosságát külön vizsgálva a FISH bizonyult jobbnak (83% vs. 79%).

Az eredménynek alapján a jövőben várhatóan a molekuláris módszerek is szerepet kapnak az FNAB során nyert biopsziás minták vizsgálatában.

13. Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists **Savoy et al.**

Gastrointest Endosc. 2007; 65: 953-7.

Az EUS-FNAB diagnosztikus pontosságát a citológiai vizsgálatra alkalmatlan kenetek aránya befolyásolja a legnagyobb arányban. Nagyobb endoszkópos centrumokban gyakorlat, hogy a mintavételt követően citológus, vagy asszisztens értékeli a kenetek alkalmasságát, ezen eljárás ugyanis számottevően javítja a vizsgálat összesített pontosságát (megfelelő számú, szervspecifikus sejt jelenléte), ugyanakkor jelentősen megnöveli a költségeit és az idejét. Sok intézményben viszont nem is áll rendelkezésre helyben tapasztalt citológiai szakember. A szerzők szerint áthidaló megoldás lehet, ha a vizsgálatot végző endoszkópos végzi a kenetek előértékelését.

A vizsgálatban 3 citológiai „járta” endoszkópos és 1 citológiai asszisztens szerepelt, az endoszkóposok rövid citológiai képzésen is részt vettek. A résztvevőknek a kenetek alkalmasságát illetve a malignitásra biztos/gyanús sejtek jelenlétét kellett megítélni, az eredményeket a leletező patológus véleményéhez hasonlították. A citológus asszisztensek a kenetek alkalmasságát és a malignitást is nagyobb pontossággal ítélték meg, mind az endoszkóposok. Kiemelendő ugyanakkor, hogy a citológus asszisztens szenzitivitása a kenetek alkalmasságát figyelembe véve csupán 60%-os, tehát sok, később a citopatológus által alkalmatlannak ítélt kenetet véltek diagnózisra alkalmasnak. Ennek az lehet az oka, hogy nincsenek egyértelműen meghatározva a kenetek alkalmasságának objektív kritériumai.

Összefoglalva, az endoszkóposok által végzett kenet-előszűrés hatékonysága rossz, a gyakorlatban csak a citológiai képzett szakember jelenléte javíthatja a mintavételek pontosságát.

14. Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions

Nagata et al.

J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2007; 14: 243-254.

A szerzők a hasnyálmirigy normál szövetében és különböző tumoros és tumormegelőző elváltozásaiban vizsgálták a különböző típusú mucinok expresszióját.

A mucinok magas molekulású glikoproteinek, melyek egy központi fehérjészálból, és ehhez kapcsolódó különböző számú és hosszúságú cukorláncból állnak. Alapvetően 3 csoportra oszthatók, ezek a membránhoz kötött (MUC1, 3, 4, 12, 16 és 17), a gél-állapotú (MUC 2, 5AC, 5B és 6) és az oldékony (MUC7) mucinok. A szerzők az alábbi 5 típus vizsgálatára fókuszáltak: MUC1 (számos típusú normál hámsejt membránjának alkotórésze), MUC2 (intesztinális típusú nyák), MUC4 (respiratorikus hám membránjához kötött), MUC5AC (gyomor nyák) és MUC6 (pylorusmirigy nyák).

A normál pankréász-kivezetőcső hámjában a MUC1 alacsonyan, a MUC6 magasan expresszálódik, a többi típus nem mutatható ki. A kivezetőcső intraepiteliális lézióiban (PanIN) a MUC1 expresszió folyamatosan növekszik, míg az invazív karcinómában éri el legmagasabb szintjét. A normál hámokban nem expresszálódó MUC4 a PanIN esetek kis részében, míg az invazív adenokarcinómák harmadában jelent meg. Fontos megfigyelés volt, hogy ezen MUC4+ daganatos esetek prognózisa kedvezőtlenebb volt a MUC4- daganatokénál, így ezen fehérje kimutatása invazív adenokarcinómákban a jövőben befolyásolhatja a terápiás döntéseket is. A jelenséget a szerzők azzal magyarázzák, hogy a membránasszociált MUC4 elfedi a felszíni antigéneket, ezzel mintegy „elrejt” a tumorsejtet az immunrendszer előtt. A MUC5AC már a PanIN korai stádiumában magas szinten expresszálódik, szintje az invazív daganatban is magas marad, ez azt mutatja, a MUC5AC megjelenése a tumorprogresszió egyik első lépésének tekinthető. A MUC2 sem a PanIN-ban, sem adenokarcinómában nem jelenik meg, a normál hámokban jelen levő MUC6 szintje pedig gyakorlatilag nem különbözik a daganatos léziókban.

A szerzők külön figyelmet fordítottak az IPMN esetek vizsgálatára. Alapvetően 2 csoportra osztották ezen elváltozásokat, egy sötét- illetve egy világossejtes típusra (IPMN-D és IPMN-C). Az előbbi morfológiai megfelelője a vastagbél villózus adenómája (intesztinális típusú IPMN), az utóbbi sejtjei pedig a gyomor mucinózus sejtjeivel mutat rokonságot (gyomor foveoláris típus). A szerzők szerint két külön daganatsejt-vonalról van szó, mely a két tumorféle eltérő MUC expressziójában illetve különböző prognózisában is megjelenik. Az IPMN-D esetén MUC2 és MUC5AC expresszió van jelen, míg az IPMN-C MUC2 negatív, a MUC5AC és MUC6 pozitivitást mutat. A követési adatok szerint a sötétsejtes változat átalakulása invazív mucinózus adenokarcinómává jóval gyakoribb.

Összefoglalásként, a legfontosabb megfigyelések a MUC expressziókban a pankréász daganatos elváltozásai esetén a MUC1 magas expressziója az adenokarcinómában, a MUC4 pozitív adenokarcinómák kedvezőtlen prognózisának igazolása, valamint az IPMN csoport két típusának MUC profil alapján történő elkülönítése voltak.

15. Diagnostic value of mucins (MUC1, MUC2 and MUC5AC) expression profile in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens of the pancreas

Wang et al.

Int J Cancer. 2007; 121: 2716-22.

A szerzők MUC1, MUC2 és MUC5AC expresszióját vizsgálták endoszkópos ultrahang vezérelt FNAB-val (EUS-FNAB) különböző tumoros és nem-tumoros pankréaszváltozásokból nyert mintákon. Összesen 56 betegből vettek biopsziát (40 malignus, 16 benignus elváltozás volt). A mintavétel 19-22 G tűkkel történt, az aspirátumból sejtblokkot készítettek, az immunhisztokémiai reakciókat az ezekből készült metszeteken végezték el.

A malignus tumorokban a MUC1 és a MUC5AC expressziója szignifikánsan magasabbnak adódott a benignus léziókhoz képest (77,5% vs. 25% illetve 80% vs. 43,8%). A daganatos elváltozásokon belül a mucinózus daganatokban szignifikánsan magasabb MUC2 és MUC5AC expressziót tapasztaltak a nem-mucinózus daganatokhoz képest (39% vs. 5% illetve 89% vs. 58%). Az expressziós profilokat vizsgálva, MUC1+/MUC2-/MUC5AC+ kombináció csak dukális adenokarcinómában, MUC1-/MUC2+/MUC5AC+ kombináció csak mucinózus daganatban fordulhat elő.

Összefoglalásul, a szerzők szerint a MUC profil meghatározása javíthatja a preoperatív biopszia diagnosztikus pontosságát, mind a malignus/benignus daganat, mind a mucinózus/ nem-mucinózus tumorok elkülönítését tekintve.

16. Utility of endoscopic ultrasound, cytology and fluid carcinoembryonic antigen and CA 19-9 levels in pancreatic cystic lesions

Aljebreen et al.

World J Gastroenterol 2007; 13: 3962-66.

A szerzők pankréaszban észlelt cisztás elváltozások diagnosztikájában alkalmazott módszerek hatékonyságát elemezték abból a szempontból, milyen pontosan különítik el a nem-neoplasztikus/benignus elváltozásokat a premalignus/malignus tumoroktól. A vizsgálatban benignusnak tekintették a nem-neoplasztikus cisztákat, pszeudocisztákat és szerózus cisztadenómákat, premalignus/malignus lézióknak a mucinózus tumorokat, IPMN-t és cisztózus típusú egyéb malignus tumorokat.

A szerzők 46 beteg vizsgálatát végezték, külön képalkotó módszerrel (EUS), illetve a képletből nyert folyadék citológiai vizsgálatával, valamint CEA és CA 19-9 szint meghatározásával. Az EUS során különböző radiológiai jellemzők alapján ítélték meg a képlet dignitását (méret, lokalizáció, ciszták száma, cisztafal vastagsága, szeptumok jelenléte, szolid komponens jelenléte, krónikus pankreatitisz jelenléte), a citológia során a mucin, vagy atípusos sejtek jelenléte jelentett pozitivitást, a CEA esetén >3,1 ng/ml, CA 19-9 esetén >37 U/ml volt a pozitív eredmény követelménye. A 46 beteg közül 41-nél született végül diagnózis, 23-nál posztoperatív szövattan, 18-nál követés alapján (legalább 1 éves kontroll, mely során a képlet nem növekedett, illetve malignitási jeleket nem mutatott). 18 esetben a képlet premalignus/malignus volt (8 mucinózus cisztadenóma, 6 mucinózus cisztadenokarcinóma, 2 szolid pszeudopapilláris tumor, 2 egyéb), 23 esetben benignus (15 szerózus cisztadenóma, 7 pszeudociszta, 1 egyéb).

Az EUS önmagában 54%-os (szenz. 50%, spec. 56%), a citológia 85%-os (szenz. 71%, spec. 96%), a CEA 78%-os (szenz. 70%, spec. 85%), a CA 19-9 82%-os (szenz. 75%, spec. 90%) pontosságot adott. Az eredmények alapján a cisztikus pankréaszváltozásokból nyert folyadékok az citológiai vizsgálata és a tumormarker meghatározása egyaránt nagyobb biztonsággal különíti el a benignus és premalignus/malignus léziókat, a vizsgálatban szereplő mindkét tumormarker a citológiához hasonló pontosságot adott. Amennyiben kevés folyadékot sikerül nyerni, a centrifugálás után sejtblokkot célszerű készíteni, a felülúszóból pedig a laborvizsgálatot lehet elvégezni.

17. Detail histologic analysis of a nerve plexus invasion in invasive ductal carcinoma of the pancreas and its prognostic impact

Mitsunaga et al.

Am J Surg Pathol. 2007; 31: 1636-44.

A szerzők a pankreász invazív duktális karcinómájának szövettani jellemzőinek, kiemelten az idegi terjedés paramétereinek a túlélésre gyakorolt hatását vizsgálták.

A 12 éves vizsgálati időszakban 75 pankreato-duodenektómiás készítményt vizsgáltak, főképpen a tumor neurális terjedésének morfológiájára fókuszálva. 49 esetben észlelték az idegi plexus tumoros infiltrációját (65%). Ezen esetekben 9 neurális terjedéssel kapcsolatos faktort, továbbá az összes esetenél 14 klasszikus hisztomorfológiai tényezőt vizsgáltak a metszeteken. Az eredmények azt mutatták, hogy 2 konvencionális hisztopatológiai faktor (tumor méret > 3 cm, nekrozis) mellett 2 neurális invázióval kapcsolatos jellemző is fontos prognosztikai értékkel bír, melyek a következők: 1) a neurális invázió legtávolabbi pontja a pankreász szélétől meghaladja a 2500 µm-t, 2) a neurális invázió a neurinot vagy perineurinot érinti. Az első tényező magyarázata kézenfekvő, a tumor mélységi terjedésével nő a lokális recidiva lehetősége. A második faktor szerepét korábbi tanulmányok adataira hivatkozva azzal magyarázták, hogy a neurinot/perineurinot inváziója esetén a tumorsejtek terjedése akadálytalan az idegek mentén, míg magát az ideget érintő invázió esetén ideg-amputáció és lokális gyulladás jön létre, mely a tumorsejtek további terjedését megakadályozza.

A fentiek alapján a szerzők szerint nagy fontossággal bír a pankreász műtéti készítményeinek körültekintő indítása, majd a metszeteken tumorszövetnek a neurális invázió módját és lokalizációját is figyelembe vevő pontos leírása.

18. Risk of malignancy in resected cystic tumors of the pancreas ≤ 3 cm in size: Is it safe to observe asymptomatic patients? A multi-institutional report.

Lee et al.

J Gastrointest Surg 2007; (ABSTRACT)

A nemzetközi ajánlások 3 cm-nél kisebb, tünetmentes, képalkotó vizsgálattal malignitási jelet nem hordozó cisztikus pankreáztumorok esetén elégségesnek tartják a képlet időközönkénti kontrollját. A kérdéses elváltozások ritkák, így nagy esetszámon még nem sikerült bizonyítani a gyakorlat helyességét.

A szerzők 166 beteg adatait elemezték, akiket 3 cm-nél kisebb, cisztózus pankreáztumor miatt operáltak. A posztoperatív szövettani vizsgálat 135 esetben benignus tumort (38 szerózus cisztadenóma, 35 mucinózus cisztikus tumor, 60 IPMN, 2 egyéb), 31 esetben malignus tumort (14 mucinózus cisztikus adenokarcinóma, 13 invazív duktális karcinóma, 4 IPMN in situ karcinómával) igazolt. Statisztikai vizsgálatokkal meghatározták, mely jellemzők hozhatók összefüggésbe a malignitással. Azt találták, a férfiak, az idősek, a tünetekkel rendelkezők (sárgaság, fogyás), a képalkotó vizsgálattal malignitási jeleket mutatók (szolid komponens, kivezetőcső-tágulat, nyirokcsomó-megnagyobbodás) körében szignifikánsan magasabb a malignus tumorok előfordulása. A vizsgált betegek között 27 volt, akiknél incidentális leletként észlelték a daganatot. Közük 3 esetben észleltek malignus tumort, mindössze 1 eset volt, amelynél képalkotó vizsgálattal sem észleltek malignitási jeleket (IPMN in situ karcinómával).

A vizsgálat alapján a 3 cm-nél kisebb, tünetmentes cisztózus pankreáztumorok esetén, amennyiben képalkotó vizsgálattal sem észlelnek malignitásra utaló jeleket, a malignus tumor előfordulásának esélye igen csekély (3%), ezért az operációra kerülő betegek kiválasztása a fenti módszerekkel megfelelő eljárásnak minősül.

RITKA PANKREÁSZELVÁLTOZÁSOK

TUMOROK

19. Intraductal papillary mucinous neoplasms. Predictors of malignant and invasive pathology Schmidt et al.

Ann Surg 2007; 246: 644-54.

A szerzők sebészileg kezelt IPMN esetek elemzésével azt vizsgálták, hogy mely jellemzők hozhatók összefüggésbe leginkább a daganat dignitásával, majd az eredmények alapján ajánlásokat tettek a különböző daganatformák kezelésére.

A vizsgálatot végző intézményben 15 év alatt 150 betegnél 156 esetben történt operáció IPMN miatt. A tumorokat a lokalizáció és a dignitás szerint osztályozták, fő-, mellék-, és kevert kivezetőcső típusokra illetve adenoma-, borderline-, és malignus csoportokra, utóbbin belül nem-invazív és invazív formát különítették el. Az esetek 64%-a mellékágat, 36% főágat érintett, a dignitást tekintve 10% benignus, 58% borderline, 13% nem-invazív malignus, 19% invazív daganat volt.

A betegek korát és nemi megoszlását tekintve nem volt különbség a benignus és malignus esetek között. A páciensek döntő része (93%) tünetek miatt fordult orvoshoz, melyek leggyakrabban fogyás, zsírszékelés és sárgaság voltak, ezeket külön vizsgálva, mindegyik magasabb arányban volt jelen malignus daganat esetén. A lokalizációt tekintve, a főági elváltozások gyakrabban voltak malignusak (57% vs 19%), ugyanakkor a különbség kisebb volt, ha az invazív elváltozások arányát vették figyelembe (28% vs 14%). Az elváltozások eloszlását tekintve, az egygócú elváltozások gyakrabban voltak invazívak, mint a többgócú vagy diffúz tumorok (18% vs 7%), de csak mellékági elváltozásoknál, a főágiaknál nem volt észlelhető különbség. A tumorok nagyságát tekintve, a szerzők nem találtak szignifikáns összefüggést a dignitással. Fontos megfigyelés volt ugyanakkor, hogy a malignus tumorok nagyobb kivezetőcső-tágulatot okoznak (9,6 mm vs. 5,9 mm), hasonló, bár kisebb mértékű az eltérés, ha az invazív – nem-invazív eseteket hasonlították össze (8,4 mm vs. 6,9 mm). További fontos különbség volt, hogy malignus tumoroknál gyakrabban észleltek ún. murális nodulusokat (30% VS. 11%). Az esetek döntő részénél végzett preoperatív citológia a malignus daganatok 52%-nál, benignusak 10%-nál írt le atípusos sejteket, ezzel a vizsgálat negatív prediktív értéke 80%, pozitív prediktív értéke 71%, pontossága 85% a malignitásra nézve. Ezen mutatókkal a citológiát találták a legmegbízhatóbb vizsgálatnak a diagnosztikus módszerek között.

A nagy esetszámon végzett vizsgálat legfontosabb tanulsága, hogy korábbi ajánlásokkal szemben – melyek az IPMN méretét tekintették a további kezelést befolyásoló legfőbb jellemzőnek – kimutatták, hogy a tumor mérete és a dignitás között nincsen összefüggés. Az eredmények alapján a szerzők akkor javasolnak műtéti eltávolítást, ha az elváltozás főági, illetve, ha mellékágat érintő tumornál pozitív citológia születik, vagy a képalkotó vizsgálat murális nodulusokat ír le.

20. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms

De Castro et al.

World J Surg. 2007; 31: 1129-34.

A szerzők a szolid-pszepapilláris tumor (SPN) sebészeti kezelésének tapasztalatait foglalták össze, az eredményeket a konvencionális hasnyálmirigy-tumorok (pankreász és Vater papilla adenokarcinóma) eseteivel hasonlították össze.

A vizsgált 12 éves időszakban 659 operációt végeztek hasnyálmirigy tumor miatt, ezek közül 12 esetben volt az elváltozás SPN (1,8%). A 12 beteg mindegyike nő volt, átlagos életkoruk 21 év volt. A preoperatív képalkotó vizsgálat (CT vagy MRI) megbízhatóan ítélte meg a diagnózist, FNAB-t csak 3 esetben végeztek, melyek közül 2 támasztotta alá SPN jelenlétét. 5 betegnél a tumor a pankreász fejére, 7 esetben a testre ill. a farkra lokalizálódott, előbbieknél pylorus megtartásos pankreato-duodenektómiát,

utóbbiaknál disztális pankreász rezekciót (2 esetben a lép megtartásával) végeztek. A tumor átlagos mérete 6,9 cm volt. Lokális inváziót egy esetben sem észleltek, a tumort minden esetben ép széllel sikerült eltávolítani. Egyetlen esetben észleltek májjáttétet, ennél a betegnél később lobektómiát végeztek. Az átlagosan 3,8 éves követés során nem észleltek betegség kiújulást.

A konvencionális pankreász tumorokkal összehasonlítva, a SPN fiatalabbakban, kizárólag nőkben előforduló, viszonylag nagyméretű, a környezetet nem infiltráló, igen ritkán metasztatizáló, kezelésében alacsonyabb szövődmeny-rátájú, kórlefolrásában jóval benignusabb tumorfajta. A betegség kimenetele megfelelő sebészti rezekció után igen kedvező. Korábbi tanulmányokban ezen tumortípus nem mutatott sem sugár- sem kemoterápiás érzékenységet, így ezek alkalmazása nem indokolt. A szerzők a sebészti kezelést illetően a pylorus megtartásos pankreato-duodenektómia illetve a lép megtartásos disztális pankreász rezekció mellett foglaltak állást, a tumor-enukleációt nem ajánlják a gyakori szövődmeny-ráta (pankreász-fisztula) miatt.

21. Acinar cell carcinoma of the pancreas. Clinical analysis of 115 patients from pancreatic cancer registry of Japan Pancreas Society

Kitagami et al.

Pancreas 2007; 35:42-6.

A hasnyálmirigy acináris sejtes karcinómája (ACC) ritka daganat, prognózisa rossz, ugyanakkor még nem született olyan tanulmány, mely nagyobb esetszámon statisztikai módszerekkel elemezte volna a betegség pontos lefolrását illetve az egyes terápia hatásosságát. A szerzők a japán rákregiszter adatait dolgozták fel, melyben a vizsgált 23 éves periódusban 115 ACC-ben szenvedő beteg szerepelt.

Az ACC a pankreásztumorok 0,85%-át képviselte. A betegek átlagos életkora 59,6 év volt, ez az adenokarcinómás betegek életkoránál szignifikánsan alacsonyabb. A betegek 67% volt férfi. Tumormarkerek közül a pankreászrákokra általában jellemző CEA és CA 19-9 emelkedés nem volt szignifikáns, viszont magasabb arányban figyeltek meg AFP emelkedést. Az esetek legnagyobb részében az észleléskor előrehaladott stádiumban volt a daganat (IVa + IVb = 67,4%), ennek ellenére a tumorok 76,5%-a rezekábilis volt, ez sokkal nagyobb arány, mint az adenokarcinómák esetén (20-30%). Nyirokcsomó- és távoli metasztatizist, illetve a környező képletek infiltrációját ritkábban figyelték meg, mind adenokarcinómás esetekben, mely magyarázza a viszonylag kedvező túlélési adatokat: rezekció esetén az összesített 5 éves túlélés 44%, korai stádiumban 77%, de még előrehaladott stádiumban is 25-40%. Az inoperábilis esetekben végzett kemo- vagy kombinált kemo/radioterápia hatásáról az alacsony esetszám miatt nem áll rendelkezésre statisztikai eredmény (önmagában radioterápiát nem végeztek), általában tumorméret-csökkenést figyeltek meg, ugyanakkor a hosszútávú túlélés csak sebészti kezelés után volt lehetséges.

A tanulmány legfontosabb eredménye az volt, hogy a korábban igen rossz prognózisúnak tartott ACC megfelelő sebészti kezelés után az adenokarcinómáknál sokkal kedvezőbb prognózissal rendelkezik, még előrehaladott esetben is. A korai diagnózisnak igen kiemelkedő szerepe van, korai stádiumban rezekció után akár a teljes gyógyulás is elérhető.

22. Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment

Galanis et al.

J Gastrointest Surg 2007; 11: 820-6. (ABSTRACT)

A szerzők 158 szerózus cisztikus pankreászdaganat miatt operált beteg adatait dolgozták fel, hasonló esetszámú vizsgálat még nem történt ezen tumorfajtaival kapcsolatban. A betegek átlagos életkora 62 év, a férfi-nő arány 1:3 volt. A betegek 63%-nál a daganat tünetet nem okozott, a leggyakoribb panasza a hasi fájdalom volt. 75 beteg disztális pankreászrezekción, 65 pankreato-duodenektómián, 9 centrális pankreászrezekción, 5 lokális tumoreltávolításon és 4 teljes pankreászeltávolításon esett át. A

tumorok átlagos mérete 5,1 cm volt. Mindössze egyetlen eset bizonyult a posztoperatív szövettani vizsgálattal malignusnak.

A tanulmány eredményei alapján a szerózus cisztikus pankreasztumorok extrém ritkán malignusak, megfelelő sebészi kezelés után kiújulástól vagy áttétképződéstől nem kell tartani.

23. Dermoid cyst of the pancreas: presentation and management

Tucci et al.

World J Surg Oncol. 2007; 5: 85.

A szerzők az irodalmi ritkaságnak számító pankreász dermoid cisztájának esetét ismertetik. A dermoid ciszta jóindulatú csírasejtes tumor, mely az ivarszerveken kívül igen ritkán más lokalizációban is előfordulhat.

A közleményben egy 64 éves férfi esete szerepel, akinél rutin hasi UH vizsgálat során észlelték a pankreászfark 5 cm-es cisztikus tumorát. A CA 19-9 szint emelkedett volt. A képalkotó vizsgálatok az elváltozás határát nem minden irányban tudták definiálni. Az operáció során pankreászfark rezekciót végeztek. A szövettani vizsgálat monodermális teratómának megfelelő, érett szöveti elemekből álló tumort igazolt.

A szerzők az eset kapcsán kitértek a differenciáldiagnosztikai problémákra, melyek a pankreász nem-tumoros és tumoros cisztózus elváltozásait foglalják magukban. Előbbiek között a limfoepiteliális és epidermoid ciszta szerepel, utóbbiak legfontosabb képviselői a mucinózus cisztadenóma és IPMN, illetve igen ritkán a malignus daganatok cisztás formái is előfordulhatnak. Fenti léziók elkülönítésében a preoperatív FNAB (újabbán főleg EUS-FNAB) vizsgálatnak van kiemelkedő jelentősége.

AUTOIMMUN PANKREATITISZ

24. Autoimmun pancreatitis: histo- and immunopathological features

Klöppel et al.

J Gastroenterol 2007; 42(S): 28-31.

Az autoimmun pankreatitisz (AIP) a krónikus pankreatitisz speciális formája, mely jellegzetes hisztológiai és immunológiai sajátosságokkal rendelkezik. Bár a kórkép a 60-as évektől ismert, az AIP elnevezés csak a 90-es évek második felétől vált széles körben elfogadottá. A szerzők a kórkép morfológiai és immunológiai jellemzőit foglalták össze.

Az AIP makroszkóposan gyakran utánoz malignus tumort, mivel a gyulladás miatt a pankreász szövet igen tömötté válik, és a folyamat érdekes módon a tumorokhoz hasonlóan csak a fejet érinti, sokszor fájdalomtalan sárgaságot, valamint súlyvesztést kialakítva. Egyes esetekben a test vagy a fark érintett, diffúz formája sokkal ritkább. A betegség legfőbb jelentőségét az adja, hogy szteroid terápiával gyakorlatilag teljes gyógyulás érhető el, ugyanakkor az esetek nagy részét a megfelelő preoperatív kivizsgálás hiányában tumorként kezelik, és radikális műtétet végeznek.

Szövettanilag az AIP-re intenzív limfoplazmocitózis beszűrődés jellemző a pankreász nagy és közép-nagy kivezetőcsövei körül. A ductusz lumenét a környezetben kialakult fibrózis beszűkíti, illetve egyes esetekben a hámsejtek között granulociták jelenhetnek meg, azok destrukcióját okozva. A kis kivezetőcsövek és acinusok csak előrehaladott esetben érintettek, ilyenkor a mirigyes struktúra teljesen megszűnik, helyét limfocitákkal beszűrt kötőszövet váltja fel. Az esetekre jellemző, hogy a pankreász egyes területein egyidejűleg különböző súlyosságú elváltozás áll fenn. A gyulladásos folyamat gyakran megfigyelhető az extrahepatikus epeutakban és az epehólyagban, de az intrahepatikus epeutak sosem érintettek. A környező kötőszövet is tömötté válhat, ezzel ún. inflammatorikus pszeudotumor jöhet létre a retroperitoneumban vagy a májkapuban, mely klinikailag szintén tumoros folyamat lehetőségét veti fel első helyen.

Immunológiailag, a gyulladásos sejtek döntően CD4/CD8 + T-limfociták, melyek között a Th1 sejtek predominanciája figyelhető meg, hasonlóan a Sjögren szindrómához vagy PSC-hez. A folyamat autoimmun jellegét erősíti az is, hogy az AIP-s betegekben részleges HLA haplotípust (DRB1*0405-DQB1*0401) igazoltak. Előbbiek magyarázzák a kórkép más autoimmun betegségekkel (Sjögren sy)

való társulását, illetve a vérplazmában autoantitestek jelenlétét és az emelkedett IgG4 szintet.

Számos nyitott kérdés van még az AIP patogenezisével és diagnosztikai kritériumaival kapcsolatban. A szerzők saját vizsgálataik alapján azt találták, hogy >20 IgG4 + sejtek / 1HPF kritérium szenzitivitása csak 43% AIP-re, más szerzők >50 IgG4 + sejtek / 3HPF esetén 70%-os szenzitivitásról számoltak be. A mintavétel is félrevezető lehet, mivel a gyulladás gócos jellegű, ezért esetenként a biopótátumba nem kerül specifikus gyulladásos sejt. Mindezek mellett a klinikum, a laborparaméterek, a képalkotó vizsgálatok és a biopszia eredményeinek szintézisével megalapozott lehet az AIP diagnóza, mely igen nagy fontossággal bír a felesleges műtétek elkerülése szempontjából.

25. Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis

Nishino et al.

J Gastroenterol 2007; 42: 550-9.

Az autoimmun pankreatitishoz társuló szklerotizáló kolangitisz és a primer szklerotizáló kolangitisz a klinikumban nehéz differenciáldiagnosztikai problémát jelentenek, ugyanakkor elkülönítésük jelentősége nagy a prognózis szempontjából, hiszen előbbi szteroidra kitűnően reagál, míg utóbbi terápia-refrakter, végső megoldása csak a májtranszplantáció lehet. A szerzők a két kórkép klinikai, radiológiai (ERCP) és hisztológiai jellemzőit hasonlították össze 24-24 eset elemzésével.

Az AIP kialakulását szignifikánsan magasabb életkorban észlelték (65 vs. 34), sárgaság és cukorbetegség gyakrabban fordult alakult ki (67% vs 33%, illetve 58% vs 8%), ezzel szemben IBD-t gyakrabban figyeltek meg a PSC-s betegek körében (60% vs 0%). A hasnyálmirigy és nyálmirigy az AIP-os betegek döntő részénél érintett (100%/33%), míg a PSC-s betegeknek ezekben a szervekben nincs eltérés. A laborparaméterek közül csak az eozinofil sejtszám és az IgG4 szint különbözik, előbbi a PSC-ben utóbbi az AIP-ban emelkedett. Az ERCP morfológiában számos eltérés van a két kórkép között, ezeket részletesen nem tárgyaljuk.

A szövettani eltéréseket illetően a két kórképet hasonló morfológiájú periduktális gyulladásos infiltráció és fibrózis jellemzi, ennek lokalizációja azonban nagyban különbözik. Az intahepatikus epeutakban szignifikáns eltérés csak PSC, a pankréász kivezetőcsöveiben csak AIP esetén látható. Az extrahepatikus epeutak hasonló arányban érintettek, ugyanakkor az epehólyag AIP esetén sokkal gyakrabban megvastagodott (60% vs. 9%). Immunhisztokémiailag a gyulladásos sejtek hasonlóak (T/B arány), viszont két marker, az IgG1 és IgG4 expresszió aránya az AIP-ben jelen levő limfocitákban magasabb.

Összefoglalásul, a fenti eltérések figyelembe vételével a két kórkép biztonsággal elkülöníthető, melynek igen fontos jelentősége a további kezelés szempontjából.

26. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report

Salla et al.

JOP 2007; 8: 598-604.

Az AIP több kórképet utánozhat, ezek közül a malignus tumoroktól való elkülönítése bír a legnagyobb jelentőséggel. A szerzők egy 24 éves nő esetét ismertetik, aki sárgaság és cukorbetegség miatt került kórházi kivizsgálásra. A laborparaméterek közül emelkedett gamma GT és CA 19-9 szintet mértek. Hepatitis és autoimmun antitestek negatívak voltak. A hasi CT diffúzan megnagyobbodott pankréaszt írt le, a farokban és a fejben izodenz góccokkal, az ERCP a Wirsung vezeték és az intapankreatikus epeút beszűkülését írta le. EUS-FNA során a farokban elhelyezkedő gócból vettek mintát, az aspirátumból kenetet és sejtblokkot készítettek. A citológiai és szövettani vizsgálat során limfociták tömegét, miofibroblasztokat és típusos hámsejteket észleltek, a metszeteken a gyulladás periduktális mintázatot mutatott.

A morfológiai lelet birtokában szteroid kezelés mellett döntöttek, mely után a beteg tünetmentessé vált.

A fenti eset bizonyította, hogy az AIP morfológiai jellegzetességei aspirációs citológiával is igazolhatók, mellyel elkerülhetők a nagyobb megterhelést jelentő vastagtű- vagy ékbiopszia szövődmenyei.