

Dr. Járay Balázs

Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet
Budapest

A hasnyálmirigy pathológiája

Molekuláris pathológia

A pankreáztumorok molekuláris vizsgálatának két fő irányvonala a daganatmegelőző állapotok genetikai hátterének feltérképezése, illetve az invazív tumor kialakulásában leginkább szerepet játszó faktorok, az inváziós képességet meghatározó tényezők azonosítása.

Általánosságban a rákbetegség kezelésében az utóbbi években-évtizedekben elért fejlődés a következő három tényezőnek volt köszönhető: primer prevenció, korai stádiumban való felismerés és sebészi eltávolítás, illetve hatékony kemoterápia az előrehaladott esetekben. A pankreász duktális adenokarcinómája (PDAC) esetén ezen három terület egyikében sem sikerült jelentős előrelépést elérni, ezért továbbra is igen kedvezőtlen túlélési adatokkal kell számolni. A közelmúlt kutatásai nagy előrelépést értek el a PDAC kialakulásának molekulárpáthológiai hátterének megértésében. A PDAC prekursor léziói a pankreász intraepiteliális neoplázia (PanIN), illetve két cisztózus tumor, az IPMN és az MCN. Az utóbbi két elváltozás igen ritka és meglehetősen heterogén jellemzőkkel bírnak, Sipos Bence és munkatársai a PanIN kutatásban elért eredményeket foglalta össze a *Pancreatology*-ban megjelent kiváló közleményben (1).

Bár az ötvenes évek óta ismert a kapcsolat a PDAC és bizonyos intraduktális hámprolifrációk között, csak a kilencvenes években vált egységesé ezen folyamatok klasszifikációja. A 3 fokozatú rendszer a mucinózus metapláziát atípiá nélkül (lapos vagy papilláris, PanIN-1A és B), a papilláris mucinózus metapláziát atípiával (PanIN-2) és a súlyos atípiát/in situ carcinoma (PanIN-3) különíti el. A PanIN 1 gyakori elváltozás, 16-80%-ban fordul elő normál, daganatmentes pankreászban. Az életkorral párhuzamos módon emelkedik gyakorisága és általában megfigyelhető a krónikus pankreatitisz különböző formáiban. A statisztikai adatok és a molekulárpáthológiai vizsgálatok is azt bizonyították, hogy a PanIN 1 inkább reaktív elváltozás, és nem tekinthető az invazív karcinómához vezető út első lépésének. Mikrodisszekcióval elkülönített PanIN 1 folyamatokban mindössze 20%-ban mutattak ki K-ras mutációt, mely a PDAC egyik kruciális genetikai elváltozása, ugyanakkor ez már a normál duktusz epitéliumban is előfordulhat. Kromoszómális lókuszt veszteség egyáltalán nem, vagy csak igen kis arányban észlelhető PanIN 1-ben. A kutatások alapján úgy tűnik, a karcinogenezis első igazi lépcsője a PanIN 2 megjelenése. Az invazív tumorhoz vezető döntő genetikai eltérések közül a p53 és a DPC4 tumorszupresszor gének inaktivációja (LOH a géneknek megfelelő kromoszóma lókusztokban) már detektálható PanIN 2-ben. Teljes genomikus amplifikáció és mikroszatellita analízis vizsgálatok is azt mutatták, a PanIN-PDAC folyamatát tekintve a legnagyobb változás a génexpressziós profilban a PanIN 1B és PanIN 2 között következik be. A PanIN 3 stádium genetikai változásai gyakorlatilag megegyeznek az invazív tumoréval. A PanIN 3 léziót általában invazív tumorok környezetében lehet detektálni, de ilyenkor morfológiailag igen nehéz differenciálni a duktális kancerizációtól.

Bár a genetikai változások minősége és sorrendisége egyre jobban ismert, az ezeket kiváltó okokról nem sokat lehet tudni. Régóta ismert, hogy a PDAC elsődleges rizikófaktor a dohányzás. Bizonyított, hogy számos szövetben emelkedik a K-ras mutáció gyakorisága a dohányfüstben levő mutagének hatására. Nem tisztázott ugyanakkor, hogy a K-ras mutáció miért érinti kizárólagosan a duktális hámot, és miért nem az acináris és az endokrin sejteket.

A molekuláris pathológiai vizsgálatok mellett a legtöbb erőfeszítés arra irányult, hogy a high grade PanIN/PDAC-ra érzékeny markert találjanak. Ezt jelzi, hogy jelen közlemény 35 fehérjét tárgyal, melyek expressziója változik a PanIN különböző stádiumaiban. Ezek közül viszont egyik sem csak a magas rizikójú PanIN elváltozásokban mutatna pozitivitást.

Összefoglalva, az intraduktális folyamatok közül a PanIN 2 tartható a PDAC-hoz vezető karcinogenezis valódi első lépésének. Specifikus detektáló marker kifejlesztése növelheti a korai detektálás, ezzel pedig a javuló túlélés esélyét.

Colby és munkatársai a duktális pankreáštumor kialakulásában vizsgálták a különböző gyulladásos folyamatok szerepét (2). Régóta ismert, hogy az alkohol, a dohányzás, egyes vegyületek (nitrozaminok) illetve a cukorbetegség egyértelműen fokozzák a hasnyálmirigy rák kialakulásának kockázatát. Sok tanulmány igazolta, hogy ezen ágensek részben gyulladásos folyamatokon keresztül hoznak létre daganatos folyamatot. Humán statisztikák azt is alátámasztják, hogy a krónikus pankreatitisz egyes formái fokozott rákrisikóval járnak. Mindezen adatok ellenére továbbra sem tisztázott egyértelműen a gyulladásnak a karcinogenezisre gyakorolt hatása a pankreász esetén.

Jelen tanulmányban a szerzők állatkísérletes modellben vizsgálták azt, hogy van-e a COX-2 fokozott aktivitásának szerepe a pankreász duktális neoplasztikus folyamatának kiváltásában.

A kísérletben transzgén egeret (BK5 COX2) használtak, melyekben a COX-2 fokozott működésének hatására egyes gyulladásos mediátorok (elsősorban a PGE2) szintje jelentősen megemelkedett a pankreász acinusokban. E folyamat hatására a humán krónikus pankreatitiszre meglehetősen hasonló szövettani elváltozások alakultak ki: az első fázisban az acinusok duktális metapláziája következett be, valamint fibrózis indult az interacináris terekben lobos beszűrődéssel kísérve. Idősebb egységekben a krónikus gyulladásos folyamat mellett egyre prominensebb atípiák alakultak ki a duktuszok hámszármazékában, mely megfelelt a PanIN morfológiájának. Egyes fókuszokban aberráns mirigyformációk is képződtek, melyekben súlyos dezorganizáció, atípiák és emelkedett proliferációs ráta volt jellemző, ugyanakkor egyértelműen invazív tumor vagy metasztatizálás egyik egységben sem alakult ki. Az intraepiteliális proliferáció neoplasztikus átalakulását immunhisztokémiai reakciókkal (emelkedett B-katenin és E-cadherin expresszió) valamint allograft beültetéssel igazolták. A transzgén pankreászból izolált sejteket a recipiens lépébe injektálva metasztatizálás kialakulását figyelték meg. A transzgén modellben a COX2 túlműködés szerepét szelektív enzimgátlással is igazolták: a celecoxibot kapó populációban a kóros szöveti elváltozások nem jöttek létre.

A kísérlet egyértelműen bizonyította a gyulladásos faktor szerepét a neoplasztikus folyamat elindításában és ráirányította a figyelmet a szelektív COX-2 gátlók esetleges hasznosságára a karcinogenezis megelőzésében illetve lassításában, ennek humán vonatkozásai ugyanakkor további vizsgálatokat igényelnek. A tanulmány arra sem adott egyértelmű választ, hogy ezen állatmodellben miért nem alakulnak ki a PanIN-nál előrehaladottabb, invazív illetve metasztatizáló tumorkok.

Sokféle malignus daganatban bizonyított a tumorsejtek és a nem-tumoros stromasejtek közötti interakció szerepe a tumor invázióban, növekedésben és metasztatizálóképességben. Az emlő-, a prosztata, az ovárium- és egyes gasztrointesztinális tumorkok, különösképpen a pankreász duktális adenokarcinóma jellegzetesen stromagazdag daganatok, ezen tulajdonságnak döntő szerepe lehet a kifejezetten agresszív növekedés képességének kialakításában.

Vonlaufen és munkatársai ebben az összefoglaló tanulmányban (3) a pankreász mesenchymális sejteinek (pancreatic stellate cell – PSC) és a tumorsejteknek interakcióját vizsgáló, főleg saját kutatások (lásd: Pancreatic stellate cells: partners in crime with pancreatic cancer cells. Vonlaufen et al. Cancer Res.2008;68:2085-2093.) eredményeit tekintették át.

A kísérletekben in vitro és in vivo módon tanulmányozták humán pankreászból nyert PSC és tumorsejtek interakcióját. Az in vivo kísérletet athymikus "nude" egér pankreászába fecskendezett sejtekkel végezték, a keletkezett primer tumort és a metasztatizálókat egyaránt vizsgálták.

Ezen kísérletes modell, illetve korábbi, humán daganatokon végzett vizsgálatok is leírták a PSC és tumorsejtek közötti szoros kölcsönhatásokat. Pankreászdaganatok citokin tartalmát vizsgálva kimutatták, hogy a mesenchymális sejtek által termelt IGF1 és FGF mennyisége szorosan korrelál a tumor prognózisával. Egészséges pankreászszövetben a PSC-k nyugalmi állapotban vannak. Egyes citokinek, növekedési faktorok vagy oxidatív stressz hatására miofibroblaszt-szerű sejté alakulnak,

melyek jelentős mennyiségű extracelluláris mátrixot (ECM) valamint kötőszöveti rostokat degradáló enzimeket szekretálnak. Tumor esetében a PSC aktivációt a tumorsejtek által termelt növekedési faktorok (TGF-B1, VEGF, PDGF) okozzák. Egyes adatok szerint az aktiválódást a PSC azzal "hálálja meg", hogy az általa termelt ECM kifejezett apoptózis-gátlást biztosít a tumorsejtekben (az anti-apoptotikus protein, a Bcl-2 felülszabályozása révén) valamint a tumorsejtek további növekedését biztosító növekedési faktorok széles palettáját szekretálja. A PSC által termelt emésztőenzimek elősegítik a lokális infiltrációt. Ezen megfigyeléseket támasztották alá a szerzők in vivo modellben. A recipiensben szignifikánsan nagyobb tumorméretet illetve korábbi metasztázisképződést figyeltek meg tumorsejt és PSC sejt együttes beültetése esetén, mint csak tumorsejt beültetés után. Igen érdekes megfigyelés volt, hogy a májmetasztázisban a humán daganatsejtek mellett igazolták a humán PSC-k jelenlétét is. Ezek szerint a PSC és tumorsejtek komigrálnak, és a PSC sejtek talán jelentős szerepet játszanak a metasztázisban a megfelelő mikrokörnyezet kialakításában.

Az egyik legfontosabb nyitva maradt kérdés, hogy a tumorsejtek által bekövetkezett PSC aktiváció irreverzibilis-e? E kérdés vizsgálata igen nehéz, PSC kultúra, krónikus pankreatitisz és pankreáštumor mikrodisszekált PSC-nek genetikai vizsgálatára van szükség. Nem zárható ki továbbá, hogy egyéb mesenchymális sejteknek, úgy mint endotheliális vagy lobsejteknek szerepük lenne a tumor-interakcióban. Egyes adatok arra mutatnak továbbá, hogy aktivált PSC kialakulhat endothel, pericyta, érfali simaizomsejt illetve csontvelői mesenchymális őssejtből is.

A fenti eredmények igen jelentősek abból a szempontból, hogy a PSC-tumorsejt interakció újabb terápiás célpontot jelenthet egy olyan betegség területén, melynek kezelésében még napjainkban sem áll rendelkezésre megfelelő hatékonyságú gyógyszer.

CISZTIKUS PANKREÁSZ ELVÁLTOZÁSOK

A cisztikus elváltozások a pankreász-diagnosztika egyik legnehezebb területe. A képalkotó vizsgálatokkal könnyen felfedezhető léziók klinikai jelentősége a teljesen banálistól az invazív tumorokig terjedhet. A dignitás eldöntésében a képalkotó vizsgálatok önállóan sok esetben csak korlátozottan képesek állást foglalni.

Garcea és munkatársai kiváló áttekintő tanulmányt készítettek ebben a témakörben, melyben az egyes léziók képalkotó diagnosztikai jellemzőit és kezelési elveit foglalják össze, rövid patomorfológiai leírással (4).

Pszeudociszta

A pankreász cisztózus lézióinak 75%-át alkotja. Lényeges az anamnesztikus pankreatitisz vagy trauma. Általában szolid lézió, szeptumokat nem tartalmaz, a kivezetőcső-rendszerrel gyakran összeköttetésben áll. Valódi hámbélése nincs, így citológia mintavétel során hámelemek nélküli, sejtmentes vagy lobsejtes képet kapunk, a cisztatartalomra magas amiláz érték jellemző. A választandó kezelés általában drainage, ritkábban gyomorba vagy vékonybélbe való szájaztatás.

Mucinózus cisztikus daganatok (MCN)

Szinte kizárólag 40 év körüli nőkben előforduló, a disztális pankreázt érintő szoliter, többrekeszű cisztózus tumor. Kötelező hisztomorfológiai kritérium az ovárium-szerű stroma jelenléte. Általában enyhe fájdalommal jár, feltűnő tünetek (fogyás, sárgaság) malignus viselkedés mellett szólnak. Képalkotó vizsgálattal malignitásra gyanús jelek a szolid területek, papillák illetve hipervaskularizáció. Mivel bizonyítottan premalignus elváltozás, minden esetben rezekció javasolt.

Intraduktális mucinózus-cisztikus tumorok (IPMN)

Mindössze 25 éve leírt, az utóbbi években egyre nagyobb számban diagnosztizált tumorfajta, jelenleg az összes pankreáštumor 5%-át alkotja. Potenciálisan malignus tumor, de a malignus transzformációk aránya és időbeli lefolyása nem ismert. Két alapvető típusa a főági (main duct) illetve a mellékági (branch duct) típus, ezek malignitási potenciálja és szövettani típusai alapvetően eltérnek: a főági

típus gyakran malignus, fő szövettani variánsai a pankreatobiliáris illetve az intesztinális változat, utóbbi kedvezőbb prognózisú. A mellékági típus általában az ún. foveoláris szövettani variánsnak felel meg, erre általában a benignus viselkedés jellemző.

Klinikumára hasi fájdalom illetve obstrukciós tünetek jellemzők. Típusos jel az endoszkópos vizsgálat során a Vater papillában látható mucin szivárgás. A sebészi megoldások mellett a nagy valószínűséggel benignus, 3 cm alatti mellékági IPMN esetében a nem-sebészi obszerváció az elfogadott eljárás. A tumorok mintegy 20-30%-ban multifokálisak, 5-10%-ban a teljes szervet érintik. Ezen betegek egy része totál pankreatektomián esik át, a többi betegnél, amennyiben mikroszkóposan multifokális igazolódik szoros követés indokolt, a preventív totál pankreatektómia nem javasolt.

Szerózus cisztadenóma

Gyakorlatilag mindig jóindulatú, szoliter elváltozás, mindössze 10 malignus esetet írtak le az irodalomban. Jól körülírt, vastag fallal rendelkezik, az állománya mikrocisztás, "szivacszerű", centrálisan gyakran csillag alakú heget tartalmaz. Általában aszimptomatikus, vagy enyhe fájdalom, nagyobb tumorok esetén obstrukciós tünetek jellemzőek. Képkötő vizsgálattal jellegzetes, mikrocisztás szerkezetéből adódó lépesméz-szerű kép figyelhető meg. Aszimptomatikus, kisméretű tumorok esetében konzervatív terápia elfogadott, de képkötő vizsgálattal, illetve biopsziával az MCN lehetősége mindenképpen kizárandó, utóbbi malignus potenciálja miatt.

Szolid-pszepudopapilláris tumor (SPT)

Alacsony malignitású, szinte mindig fiatal nőkben előforduló tumor. A pankréaszban bárhol előfordulhat, gyakori cisztikus megjelenését a masszív degenerációs hajlam magyarázza. Klinikumára általában a jóindulatú pankréasztumorokra jellemző enyhe fájdalom, esetleg fogyás jellemző. Biológiai viselkedése indolens, nem agresszív, mindazonáltal lokális recidiva vagy távoli áttét előfordulhat. Éppen való kimetszése teljes gyógyulást jelent.

További tumorok, melyek ritkán cisztózus megjelenésűek lehetnek a cisztózus duktális adenokarcinóma, az acináris sejtes karcinóma illetve a cisztikus neuroendokrin tumorok.

A továbbiakban a szerzők részletesen kitérnek a cisztózus léziók diagnosztikus és kezelési protokolljaira, ezek közül az aspirációs citológiai vizsgálatok szerepét foglalnánk össze.

Az FNAB vizsgálatoknak nagy szerepe lehet a képkötő vizsgálattal bizonytalan dignitásúnak ítélt daganatok differenciál diagnosztikájában. Érdekes módon az irodalomban közölt tanulmányok már szinte kizárólag az endoszkópos technikát (EUS-FNAB) alkalmazzák. Az aspirációs technika egyik előnye, hogy a citológiai vizsgálat mellett lehetőség nyílik a kinyert folyadék laboratóriumi (amiláz, mucin, CA 19-9, CEA), vagy akár molekulár-pathológiai elemzésére is (K-ras mutáció meghatározás). Az önálló citológiai vizsgálat pontossága, főként szenzitivitása igen tág határok között változik a különböző felmérésekben (40-100%), ennek oka az, hogy az aspirátum gyakran csak a cisztabennéket tartalmazza, amely sejtszegény, vagy akár teljesen sejtmentes is lehet, jelentős számú fals-negatív diagnózist eredményezve. A pathológiai kontroll (biopszia helyének megválasztása stb) a mintavétel során jelentős mértékben javítja a biopátumok értékelhetőségét.

Crippa és munkatársai az elmúlt évben közzétették összefoglaló tanulmányukat a pankréasz mucinózus-cisztikus daganatairól (MCN), amely az USA illetve Európa 1-1 pankréaszsebészeti központjának (Harvard ill. Verona Egyetem) eseteit gyűjtötte össze (5) Az esetek kiválasztásakor a 2000-es WHO szövettani kritériumokat vették figyelembe, ún. az MCN kötelező szövettani komponense az ovárium-szerű stroma. A szerzők az epidemiológiai, tüneti és diagnosztikai tényezők mellett első sorban a prognosztikai jellemzőket vették górcső alá.

A 163 beteg döntő többsége nő volt (95%), az átlagos életkor pedig 45 év volt. A legjellemzőbb klinikai tünet a hasi fájdalom (60%) volt, kisebb arányban észleltek súlyvesztést (12%), kimerültséget (10%) illetve akut pankreatitiszre jellemző tüneteket (9%), a tumorok 27,5%-a tünetmentes volt. Nagyon jellemző az MCN-ra, hogy szinte kizárólag a hasnyálmirigy disztális részét (test vagy

farok) érinti (97%), és a tumorok mindegyike szoliter lézió volt. Definíciószerűen, a képalkotó ill. makroszkópos vizsgálat során az MCN nem mutat kapcsolatot a duktuszrendszerrel. Az esetek többségében disztális pankreatektomia történt lépeltávolítással (73%) illetve lép megtartással (17%), a fennmaradó esetekben atípusos rezekció, enukleáció illetve feji lokalizáció esetén pankreato-duodenektomia történt. A teljes műtéti szövődmenyráta 49%, a reoperációk aránya 3,5% posztoperatív mortalitás 0% volt. A szövettani vizsgálat után az eltávolított tumorok 72%-a benignusnak (mucinózus cisztadenoma), 10,5%-a borderline-nak, 5,5%-a in situ carcinomának és 12%-a invazív karcinomának (mucinózus cisztadenokarcinoma) bizonyult. Megjegyzendő, hogy egy elváltozáson belül is változhat a folyamat dignitása, így a patológiai feldolgozás során a tumor nagyságától függően reprezentatív mintavételt kell alkalmazni: a vizsgált esetekben átlagosan 16 metszetet vizsgáltak.

A tumor karakterisztikát és a dignitást összevetve, a malignus tumorok szignifikánsan nagyobbak voltak (átlagosan 8 cm vs 4,5 cm), illetve a cisztózus területen belül nagyobb arányban fordultak elő nodulusok vagy papillák (64% vs 4%).

A követési adatok szerint az invazív tumoros betegek 37%-nál történt tumor recidiva (csak diffúz infiltráció esetén, fokális invázió esetén recidiva nem fordult elő), máj illetve peritoneális metasztázisok formájában, megjegyzendő, hogy regionális nyirokcsomó áttétet egy esetben sem találtak. Az összesített 5 éves túlélés invazív MCN esetén 57%-nak adódott.

A tanulmányban összefoglalt klinikai és morfológiai jellemzők határozottan alátámasztják a MCN egyedi biológiai viselkedését az IPMN-hez és duktális karcinómához képest. A szerzők igen fontosnak tartották kihangsúlyozni az ováriális stroma, mint fő szövettani kritérium fontosságát: ennek hiányában korábbi tanulmányok az IPMN tumorok egy részét az MCN csoportba sorolták, torzítva ezzel a nemi és kormegoszlást, tumor lokalizációt és a dignitás-megoszlást. Jelen vizsgálat bizonyította, hogy az MCN tumorok döntő része benignus, az invazív típus idősebbekben, nagyobb méretű tumorok képében jelentkezik, valószínűleg korábbi, évtizedeken át fennálló mucinózus cisztadenoma talaján. Az invazív MCN biológiai viselkedése teljes mértékben hasonló az ováriális megfelelőjéhez: intraperitoneálisan vagy hematogén úton terjed, regionális nyirokcsomó áttétet nem ad, szemben az invazív IPMN tumorokkal és duktális karcinómával. Sebészi eltávolítás esetén prognózisa jóval kedvezőbb, mint a duktális karcinómáké.

A szerzők a MCN kezelési stratégiájában minden esetben a sebészi rezekciót tartják kívánatosnak. Bár a 6 cm-nél kisebb, nodulust vagy papillát nem tartalmazó tumorok esetén a malignitás gyakorlatilag kizárható, a betegek átlagosan fiatal-középkorú volta, ezzel egyidejűleg a lassú malignus átalakulás veszélye miatt, egyszerűbb az azonnali eltávolítás, mint az élethosszig tartó, körülményes és igen drága betegkövetés. Idős, magas műtéti rizikójú betegeknél jöhet szóba a malignitási jelek hiányában a nem-sebészi követési stratégia.

Schnelldorfer és munkatársai a Mayo Klinika 13 éves beteganyagában előforduló IPMN esetek kliniko-patológiai elemzését végezték el (6). A nemi megoszlás egyenlő volt, az átlagos életkor 66 évnél adódott. A leggyakoribb tünet a hasi fájdalom (56%), súlyvesztés (14%) és sárgaság (13%) voltak, a betegek 23%-nál találtak akut vagy krónikus pankreatitisznek megfelelő eltéréseket, a tumorok 22%-a tünetmentes volt. A radiológiai jelek alapján 38% volt főági (main branch type), illetve 42% mellékági (branch duct type), a fennmaradó részük kevert típus volt. A tumorok döntő része a fejre lokalizálódott (75%), 37% ill. 32%-ban a test és/vagy a farok volt érintett, 17%-ban pedig a teljes szerv. Preoperatív FNAB vizsgálat az esetek 44%-ban történt, a végső szövettani diagnózis alapján a citológia szenzitivitása 78%, specificitása pedig 88% volt. A lokalizációtól függően 55%-ban történt pankreato-duodenektomia, 24%-ban disztális pankreatektomia, 20%-ban teljes pankreász eltávolítás, 1-1 esetben pedig centrális pankreatektomia illetve lokális excízió. A posztoperatív szövődmenyráta 37%, a műtéti mortalitás 1,7% volt.

A végső szövettani diagnózis alapján az esetek 42%-ában benignus, 18%-ában borderline tumor, 10%-ában in situ, 30%-ában pedig invazív karcinoma igazolódott. A main duct típuson belül jóval magasabb volt az invazív karcinómák aránya (64% vs 18%). A benignus tumorok 15%-a, az

invazív karcinómák 5%-a multifokálisnak bizonyult. Az invazív IPMN esetek 25%-a volt IA, 8%-a IB, 27%-a IIA, és 38%-a IIB stádiumú Regionális nyirokcsomó metasztázis 38%-ban volt jelen.

Az invazív és a nem-invazív IPMN esetek 5 éves túlélési aránya 31% illetve 94% volt. Az invazív IPMN esetek követése során 58%-ban észleltek távoli metasztázist illetve recidivát, ugyanakkor a nem-invazív tumoroknál is 8%-ában történt recidiva, annak ellenére, hogy ezen betegek közül csak egynél volt pozitív a rezekciós felszín az eredeti műtétnél.

Összefoglalásként, jelen tanulmány bizonyította, hogy az IPMN kétféle típusa jelentősen eltérő prognózisú: a main duct típus jóval nagyobb arányban malignus, mint a branch duct típus. A választandó kezelési stratégia a részleges pankréász eltávolítás, mely során különösen fontos fagyasztásos vizsgálattal ellenőrizni az éppen való kimetszést. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy R0 rezekciókor is számolni kell a recidiva lehetőségével még benignus tumornál is, mivel valószínűleg egyes esetekben egymástól független tumorgócok alakulhatnak ki a duktusz rendszeren belül. A szerzők nem ajánlják a teljes pankreatektómiát, az ezzel bekövetkező életminőség-romlás nem áll arányban a recidiva veszélyével, amely gondos követéssel menedzselhető. Kis méretű, panaszokat nem okozó branch duct IPMN esetén szóba jöhet nem-sebészi követés, különösen emelkedett műtéti rizikójú betegeknél. Az invazív IPMN prognózisa enyhén kedvezőbb a duktális karcinómáénál, bár ez nem a biológiai viselkedés különbözőségének köszönhető, hanem annak, hogy az IPMN esetek korábban okoznak obstrukciós tüneteket, így a műtetre kerülő esetek tumor stádiuma alacsonyabb. A stádium-hatást kiküszöbölve a kétféle invazív tumortípus prognózisa egyezővé válik.

Az IPMN csoporton belül a prognózist nagymértékben befolyásolja a lokalizáció: a main duct típus malignitási aránya jóval meghaladja a branch duct típusét, ezért utóbbinál kis méret és tünetmentesség esetében gyakran választják a nem-sebészi követést. Több retrospektív vizsgálat is alátámasztotta ugyanakkor, hogy a pankréász cisztás neoplasztikus folyamatai mellett gyakrabban alakul ki duktális adenokarcinóma az átlag populációhoz képest.

Uehara és munkatársai vizsgálatukban (7) 60 beteget követtek (átlagos életkor: 65 év, férfi-nő arány: 53%-47%), akiknél sebészi beavatkozást nem igénylő, benignus branch duct IPMN állt fenn. A követéses vizsgálatba csak azok a betegek kerültek be, akiknél a lézió nem mutatott képzőképző vizsgálattal malignitási jelet (intramurális nodulus), illetve a pankréásznedv citológia negatív volt.

Az átlagosan 87 hónapos követés alatt 7 betegnél fejlődött ki invazív karcinóma (11,7%), akik közül 5 esetben (8%) az IPMN-től teljesen független duktális karcinómát észleltek. Az adatok alapján számolt éves incidencia duktális karcinómára vonatkoztatva 1,1%, amely meghaladja az átlag populációban észlelt értéket. Érdekes módon, a betegek rendszeres követése (CT, MR, ERCP, citológia) ellenére csak előrehaladott stádiumban került felismerésre a malignus daganat (3 esetben III. stádium, 2 esetben IVA stádium), és sebészi rezekció csak 2 esetben történt.

Az eredmények alapján egyértelmű, hogy bár a branch duct típusú IPMN kedvező prognózisú tumor – jelen vizsgálatban csupán 2 esetben (3%) vált invazív tumorrá –, ebben a populációban nagyobb eséllyel kell számolni metachron duktális karcinóma kialakulásával. Ezen jelenség biológiai háttere még pontosan nem tisztázott, valószínűleg a két tumorfajtában bekövetkező genetikai változások (pl. K-ras mutáció) részben megegyezhetnek.

A szerózus cisztadenoma (SCA) benignus tumor, aszimptomatikus esetben elegendő a betegek nem-sebészi követése. Ennek feltétele azonban, hogy biztos különbséget lehessen tenni az SCA és a potenciálisan malignus egyéb cisztikus elváltozások (MCN, IPMN) között. Jelen tanulmányban az FNAB vizsgálat eredményességét vizsgálták ezen differenciáldiagnosztikai probléma eldöntésében. Belsley és munkatársai vizsgálatukban (8) retrospektíven analizálták 21 hisztológiailag igazolt, illetve 7 képzőképzővel követett SCA eset FNAB mintáját, valamint további 2 esetét, melyeket preoperatív SCA-nak tartottak, de végleges szövettan IPMN-t illetve cisztikus endokrin tumort igazolt.

Az SCA mintákra a nyákmentes, tiszta háttér jellemző igen kevés sejtes elemmel. Preoperatív mindössze 1 esetben találtak az SCA-ra jellemző monomorf, világos citoplazmájú epiteliális sejteket,

a keneteket retrospektíve áttekintve pedig további 4 esetben, összesen tehát mindössze 24%-ban voltak jelen diagnosztikus sejtes elemek. Nagyobb arányban észlelték az SCA mintákban hemosziderin tartalmú makrofágokat (56%). A szövettanilag IPMN-nak illetve NET-nak bizonyult 2 esetben a kenetek csupán ép duktuszham sejteket tartalmaztak. A cisztatartalom CEA szintje az esetek döntő részében alacsony volt ($<5\text{ ng/ml}$), egy esetben viszont emelkedett értéket detektáltak. A szerzők áttekintettek további 110, szövettanilag igazolt mucinózus daganat (MCN és IPMN) esetét is, melynek során azt találták, hogy 50-50%-ban hiányoztak a sejtes elemek vagy a mucinózus háttér, 43%-ban egyik sem volt jelen. Hemosziderin tartalmú makrofágokat ugyanakkor csak az esetek 2%-ában találtak.

A makroszkópos morfológiát figyelembe véve, a mikrocisztás SCA igen jellegzetes megjelenésű, a multiszeptált szerkezet, esetleges centrális heggel 92-96%-os biztonsággal megítélhető képalkotó eljárással. Komoly differenciáldiagnosztikai probléma a makrocisztás forma, mely gyakorlatilag nem különíthető el az MCN-től illetve egyes IPMN típusoktól, és mint jelen tanulmány kimutatta, ilyen esetekben az FNAB is korlátozott értékű. Az FNAB során nyert minták csak alacsony arányban, benignus szerózus hám jelenléte (24% SCA esetén) vagy neoplasztikus nyáktermelő hám jelenléte (50% mucinózus tumor esetén) esetén diagnosztikusak egyértelműen. Bár nem elfogadott diagnosztikus kritérium, a szerzők azt találták, hemosziderin tartalmú makrofágok jóval nagyobb arányban vannak jelen SCA mintákban (56% vs 2%). Megjegyzendő, hogy EUS FNAB során (transzkután mintavétel során is) a minta ép intesztinális sejtekkel kontaminálódhat, melyek tévesen benignus cisztahám benyomását kelthetik.

Egy további, SCT-vel kapcsolatos vizsgálatban a szerzők ezen tumor morfológiai klasszifikációját foglalták össze, elsősorban a képalkotó (CT) jellegzetességekre kitérve, saját intézetük eseteit elemezve (9). 52 beteg került operációra akiknél a végső szövettani diagnózis SCT volt. Minden esetben benignus tumorról volt szó. A makroszkópos morfológiát tekintve 42% tartozott a mikrocisztás típusba (cisztaméret $<3\text{ mm}$), 58% pedig a makrocisztás típusba. A mikrocisztás tumorokon belül 1 eset ún. szolid megjelenésű volt, ezen elváltozást 1 mm-nél kisebb ciszták alkották. A makrocisztás csoport 50-50%-ban állt többrekeszű (multilokuláris) illetve egyetlen üregből álló (unilokuláris) daganatokból. A szerzők a perioperatív CT diagnózisokat és a végső szövettani diagnózist vetették össze. A klasszikus mikrocisztás típus diagnosztikus pontossága 81%, a multilokuláris típusé 87,5%, az unilokuláris típusé 36% volt. Az eredeti CT diagnózisok között MCN szerepelt a legnagyobb számban, továbbá IPMN és 1-1 esetben cisztikus rák illetve pszeudociszta fordult elő. A képalkotó vizsgálat mellett végzett FNAB vizsgálat pontosíthatja a diagnózist, nyák jelenléte a mintában mucinózus tumor mellett szól, ugyanakkor sok esetben a citológia sem nyújt perdöntő eredményt. Éppen ezért, a szerzők az SCT unilokuláris illetve szolid eseteiben mindig a sebészi eltávolítást javasolják, mivel ilyen esetekben a lézió pontos természetét csak szövettani vizsgálat döntheti el. Aszimptomatikus mikrocisztás illetve multilokuláris SCT esetén elegendő a nem-sebészi kontroll.

A harmadik, SCT-vel foglalkozó tanulmányban a szerzők egy pankreász sebészeti központ SCT eseteit elemezték, különös tekintettel a nem rezekált SCT tumoros betegek követési adataira (10). A betegek 69%-a volt nő, az átlagos életkor 61,5 év volt. A betegek több mint felének semmilyen tünetet nem okozott a tumor. A vizsgált időszak első 5 évében minden beteg rezekcióra került, az utóbbi 5 évben viszont az aszimptomatikus esetekben nem végeztek műtétet, mivel az irodalmi adatok alapján egyértelmű volt ezen elváltozások benignus természete. Korábbi tanulmányok azt is kimutatták, hogy a 4 cm alatti SCT-k éves növekedési tendenciája elhanyagolható, kevesebb, mint 1 mm évente. Tumor miatti halálozás sem az operált, sem a nem-operált csoportban nem fordult elő. A nem-operált csoportban a követési idő során nem észlelték a tumor malignizálódására utaló jeleket.

Az eredmények alapján a differenciáldiagnosztikailag nem problémás mikrocisztás SCT-nál 4 cm alatti tumorméret és tünetmentesség esetén elfogadott a nem sebészi kontroll. Az oligocisztás formát nehezebb elkülöníteni a mucinózus tumoroktól, kérdéses esetekben a rezekció elvégzendő.

A pankreász cisztózus elváltozásainak citológiai vizsgálata sokszor problémás, mivel a kenetek igen sejtszegények vagy teljesen sejtmmentesek lehetnek. Ilyen esetekben a kinyert anyag makroszkópos jellemzői sok esetben nagyobb diagnosztikus értékkel bírhatnak, hiszen a kenetek feldolgozása során a jellegzetes tulajdonságok eltűnhetnek.

Lee és munkatársai 3 nem daganatos cisztózus pankreász lézió “makroszkópos” citológiai jellemzőit tekintették át 8 eset ismertetése kapcsán (11).

A mintákat a makroszkópos megjelenés alapján 3 csoportba sorolták:

- **Sárgászöld pépes anyag:** 2 beteg esetében észleltek ilyen megjelenésű aspirátumot. Az egyik anamnézisében epekő okozta akut pankreatitisz, a másikéban krónikus pankreatitisz szerepelt. Az első esetben peripankreatikus, a másodikban farokban elhelyezkedő lézióról volt szó, a minta makroszkópos sajátosságai miatt Hall féle bilirubin festést végeztek, mely pozitív lett az egyébként sejtmmentes keneteken. További beavatkozást nem végeztek, a kontrollvizsgálatokon a ciszták változatlanok voltak. A diagnózis mindkét esetben biloma volt.

- **Barnásfehér kenőcsös anyag:** 1 betegnél találtak hasonló elváltozást: egy krónikus HBV és HIV fertőzött férfi esetében igazoltak 2,5 cm-es pankreász farki cisztózus képletet. Az EUS-FNAB vizsgálat során nyert anyag nagy része az alkoholos fixálás következtében elveszett, ezért az utolsó kenetet levegőn szárították és oil Red festéssel kezelték, mely pozitívítást mutatott a sejtmmentes keneten. Az anyag mikrobiológiai tenyésztése negatív volt. Annak ellenére, hogy a citológia malignitást nem igazolt, az emelkedett szérumszint miatt disztális pankreatektómiát végeztek. A szövettani vizsgálat limfoepiteliális cisztát igazolt, melyben a laphám bélés mellett nagy mennyiségű faggyúmirigy volt. A kontrollvizsgálatok során derült ki, hogy a CEA emelkedést primer májtumor, valószínűleg CCC okozta, amely a korábbi vizsgálatok során nem került felfedezésre.

- **Szerózus, tiszta, áttetsző-borostyánszínű folyadék:** 3 limfoepiteliális és 2 pszeudociszta esetében nyertek ilyen aspirátumot. Minden esetben elvégezték a folyadék CEA és amiláz meghatározását, melyek nem voltak emelkedettek. Sejtmmentes kenetek esetében mindkét lézió szóba jöhet, hiszen a pszeudociszta tartalom nem aktív folyamat esetén teljesen lobsejt-mentes lehet. Az anamnesztikus adatok döntöttek a lézió mibenlétét illetően.

Összefoglalásként, cisztózus léziók aspirációs citológiai vizsgálata során sokszor csak sejtmmentes anyag nyerhető, melynek jellegzetes makroszkópos megjelenése alapján egyéb kiegészítő vizsgálatok rendelkezhetők (labor, mikrobiológia, speciális festések), melyek az anamnesztikus adatok együttes értékelésével elvezethetnek a helyes diagnózishoz.

AZ ENDOKRIN PANKREÁSZ PATOLÓGIÁJA

Bár a pankreász neuroendokrin daganatai viszonylag ritkák, differenciáldiagnosztikai jelentőségű nagy, mivel prognózisuk jóval kedvezőbb a duktális karcinómáénál. Az alábbiakban ezen tumorcsoporttal kapcsolatos újdonságokat foglaljuk össze.

Chetty és munkatársai áttekintő tanulmányukban, a gasztroentero-pankreatikus neuroendokrin tumorok klasszifikációjával, szövettani morfológiájával, immunhisztokémiájával és molekuláris patológiájával foglalkoznak (12).

Klasszifikáció

A korábbi nevezéktannal szemben, mely a “karcinoid” elnevezést alkalmazta minden neuroendokrin karakterű tumorra a lokalizációjától és a klinikai viselkedésétől függetlenül, a 2000-es WHO egységes, 3 szintű nevezéktant honosított meg. A jól differenciált neuroendokrin tumor és karcinóma morfológiailag nem elkülöníthető entitások, mindkettőre a jellegzetes neuroendokrin sejtkep és struktúra jellemző. A patológiai differenciálás a méreten, az invázió mértékén, a proliferációs indexen, a hormonális aktivitáson és a metasztázis státuszon alapul. A neuroendokrin tumor benignus, vagy bizonytalan klinikai viselkedésű, a karcinómára az elhúzódó, lassú progresszió jellemző. A harmadik kategória a differenciálatlan neuroendokrin karcinóma, mely morfológiailag és prognózisában is megfelel a tüdő kissejtes karcinómájának.

Morfológia

A jól differenciált NE tumorok jellegzetes szövettani szerkezettel bírnak, mely lehet szolid vagy fészkés, trabekuláris, gyriform, glanduláris illetve tubulo-acináris és ezek kevert formái. Ritka változat a cisztikus, papilláris illetve az ún. angiomatoid típus. A sejtekre eozinophil, granulált citoplazma és ún. "salt and pepper" megjelenésű sejtmag jellemző. További jelenségek lehetnek az intranukleáris inklúzió, psammoma test, hyalin globulusok és az innterstiális amyloid. Különálló, jellegzetes szubtypusok a világossejtes és a rhabdoid forma. A pankreászban adenokarcinómát utánzó duktuláris NET is előfordulhat, melyben a duktális komponens nem a tumor része, ezeket a tumorsejtek által körülvevő pankreász duktuszok reaktív proliferációja hozza létre.

Immunhisztokémiai panel

A klasszikus neuroendokrin markerek a chromogranin (szekretoros granulum) és a synaptophysin (preszinaptikus vezikulum). A NET tumorokban a lokalizációtól függően lehet a különböző hormonális fehérjéket/oligopeptideket kimutatni. A hormonális aktivitás klinikai hiánya nem zárja ki azt, hogy a tumorban immunhisztokémiaileg ki lehessen mutatni a terméket.

Az utóbbi időben újabb antitestek is megjelentek a diagnosztikában:

A neuroendokrin szekretoros protein 55 (NSP 55) a chromogranin családdhoz tartozik, a pankreász NET és a pheochromocytoma expresszálják, a gasztrointesztinális NET-ra nem jellemző.

A szomatosztatin receptorok terápiás szereppel is bírnak, így ezek kimutatása prediktív értékű a GEP NET esetében.

A CDX-2 nem neuroendokrin marker, az intesztinális eredetű NET azonosítására alkalmas.

A hisztidin dekarboxiláz a legtöbb NET-ban kimutatható, legnagyobb arányban azonban a pankreászban jellemző.

A xenin specifikus duonedalis NET marker.

A citokeratin 19 önálló prognosztikai szereppel bír a pankreász NET-ben, fokozott expressziója kedvezőtlen prognózist jelent.

Molekuláris genetika

Ezideáig nem sikerült feltárni olyan egységes genetikai változásokat, melyek a NE tumorokban általánosan jelen lennének. Úgy tűnik a gasztrointesztinális NET esetében a CpG island methylator fehérjének van döntő szerepe, míg a pankreász NET esetén a kromoszóma instabilitásnak. Több kutatás is bizonyította, hogy a jól ismert onkogének és tumor szupresszor gének (src, ras, mys, fos, jun, p53, rb, valamint DNS mismatch repair gének) nem játszanak szerepet a GEP NET molekuláris patogenezésében. A GEP NET-k 4 genetikai szindrómához kapcsoltnak is kialakulhatnak: ezek a MEN1, a VHL, az NF1 és a tuberosus sclerosis. A MEN1 gén mutációját a sporadikus NET-ok 20-40%-ban is leírták. A B-katenin és a wnt jelátviteli út abnormalitása jellemző a gasztrointesztinális NET-ban, a pankreatikusban viszont nem fordul elő. Újabb kutatások a növekedési faktorok (TGF-B, IGF1, VEGF, PDGF) jelentőségét is vizsgálják a GEP NET kialakulásában.

Chatzipantelis és munkatársai a pankreász neuroendokrin tumorok (NET) citológiai vonatkozásairól közöltek átfogó tanulmányt (13). A NET pankreász daganatainak csupán 1-2%-át alkotja, így viszonylag ritkán kerül a citopatológus látókörébe. Hormonálisan aktív daganat esetén a jellegzetes klinikai tünetek általában pontos preoperatív diagnózishoz vezetnek, ilyenkor az FNAB vizsgálatnak csak megerősítő szerepe van. A pankreász NE tumorainak ugyanakkor 20-40%-a hormonálisan inaktív, ezekben az esetekben a citológiai mintavétel elsődleges fontossággal bír, hiszen egy jól differenciált NE daganatnál a megfelelő sebészi eltávolítás kedvezőbb eredményekkel bír még előrehaladottabb stádium esetén is, mint a hasonló stádiumú duktális karcinómánál.

Jelen tanulmányban a szerzők retrospektíven elemzik 48 pankreász NET-ből származó FNAB mintákat citomorfológiai és immunhisztokémiai szempontok szerint. A betegek átlagos életkora 52,6 év, a férfi-nő arány 58%-42% volt. Genetikai szindróma (MEN1, von Hippel Lindau, von Reckling-

hausen) 6 esetben (12%) volt bizonyított. A tumor észlelésekor 15 esetben (31%) igazoltak egyidejűleg metasztázist.

A mintavétel minden esetben endoszkópos ultrahang vezérelt módon történt. Direkt keneteket illetve sejtblokkot készítettek immunhisztokémiai vizsgálat céljára. A keneteket Pap szerint festették. A készítmények döntő részben sejtdúsak voltak, a tumorsejtek egyesével, illetve ritán laza kohezív csoportokban illetve rozettaszerű struktúrákban helyezkedtek el. A citomorfológiára a monoton, plazmasejt-szerű megjelenés volt jellemző, a sejtmagban "salt and pepper" mintázatú kromatinállománnyal. 10 esetben fokozott polimorfíát, osztódó alakokat, többmagvú tumorsejteket illetve nekrozist írtak le, ezen esetek szövettanilag mind karcinómának bizonyultak. Immunhisztokémiai vizsgálat 40 esetben történt, a neuroendokrin markerek (chromogranin A, synaptophysin, NSE) minden esetben pozitivitást mutattak. Szövettani diagnózis 35 esetben állt rendelkezésre: 33 dagannat NET-nak bizonyult (20 jól differenciált NE tumor, 8 jól differenciált NE karcinóma, 5 differenciálatlan NE karcinóma), 2 esetben viszont duktális adenokarcinóma lett a végső diagnózis. Ezek alapján a preoperatív FNAB diagnosztikus pontossága 94% volt.

A jellegzetes citomorfológia és immunhisztokémia/immuncitokémia miatt pontos preoperatív citológiai diagnózis adható NET tumorok esetén. Bár általánosságban elmondható, hogy ezen tumoroknál a dignitást pusztán citomorfológiára alapozva nem lehet meghatározni, a feltűnő polimorfia, osztódások illetve nekrosis fel kell vesse karcinóma lehetőségét.

Jól differenciált NET citomorfológiai képét utánozhatja SPT, acináris sejtes karcinóma, pancreatoblastoma, lymphomák illetve a kevésbé duktális karakterű, differenciálatlan adenokarcinómák. Immuncitokémiai reakciók kérdéses esetekben pontos differenciálást tesznek lehetővé. Fontos kiemelni, hogy krónikus pankreatitiszben illetve körülírt pankréasztumорок környezetében esetenként olyan fokú szigetsejtes hiperplázia lehet jelen, mely citológiai keneten jól differenciált NET képét utánozhatja, tehát a képalkotó és a klinikai kép összevetése a citológiával mindig külön figyelmet érdemel.

Salla és munkatársai esettanulmányukban neuroendokrin differenciációt mutató anaplasztikus tumor citológiai leírását tette közzé (14). Az anaplasztikus karcinómák a pankréasztumорок 2-7%-át alkotják. Szövettanilag orsósejtes, pleomorph óriássejtes és kereksejtes változata ismert, az oszteoklaszt-óriássejtes forma külön entitásként szerepel a WHO klasszifikációban. Neuroendokrin differenciáció immunhisztokémiai sok duktális karcinómában kimutatható, de általában csak a tumorsejtek néhány százalékában. Jelen közlemény az első eset, melynél citológiai készítményben detektáltak neuroendokrin differenciációt anaplasztikus pankréász karcinómában.

44 éves, korábban egészséges nő hasi fájdalom, fél éve tartó fogyás miatt jelentkezett az orvosnál. A CT vizsgálat egy 5 cm-es, lobulált, heterogén denzitású pankréász farki tumort írt le. EUS-FNAB vizsgálatot végeztek, a keneteken diszkohezív illetve kisebb szabálytalan csoportokban megjelenő, nagy, irreguláris magvú tumorsejtek, nagy számban többmagvú, polimorf tumor-óriássejtek illetve monomorfabb megjelenésű orsósejt-csoportok voltak azonosíthatók. Sejtblokkon végzett immunhisztokémiai vizsgálat egyidejű duktális-neuroendokrin marker expressziót (CK7 valamint chromogranin A, synaptophysin, NSE) igazoltak. Bár egyes tanulmányok azt találták, hogy a duktális adenokarcinómában megjelenő neuroendokrin differenciáció némileg javítja a prognózist, ezen fenotípus az anaplasztikus karcinóma esetében nem gyakorol hatást az igen gyors progresszióra.

Kenney és munkatársai hipoglikémiát okozó nem-daganatos pankréászlezió esetét ismertetik (15). A nem exogén eredetű hiperinzulinémiás hipoglikémiának leggyakoribb oka az inzulinóma, ritkán azonban körülírt tumor nélkül, diffúz B-sejtes túltengés áll fenn.

Egy 45 éves nő újonnan kialakult súlyos hipoglikémia miatt került kivizsgálásra. Részletes képalkotó vizsgálatokkal sem sikerült körülírt pankréasztumort igazolni. A pankréász diffúz inzulin túltermelését szelektív artériás kalcium stimulációval igazolták: ennek lényege, hogy a hasnyálmirigyet ellátó artéria ágakba külön-külön juttattak inzulin elválasztást serkentő kalciumot, ezzel egyidejűleg mérték az inzulinértéket a máj vénás vérében. Az a. mesenterica sup. által ellátott terület kivételével

minden régióban emelkedett inzulin termelést mértek. Az eredmények, és a konzervatíván nem kezelhető állandó hipoglikémiás rohamok miatt szubtotális pankreatektómia mellett döntöttek. Az aprólékos patológiai feldolgozást követően diffúz, a disztális pankréaszban kifejezettebb nesidioblastosist igazoltak. Az immunhisztokémiai vizsgálat azt mutatta, hogy a szigetsejtek döntő része B-sejt volt. A műtétet követően a beteg állapota javult, a hipoglikémiás epizódok gyógyszer szedése nélkül is megszűntek.

Az eset arra hívja fel a figyelmet, hogy kisméretű, klinikailag nem detektálható inzulinóma és nesidioblastosis elkülönítése igen nehéz lehet. A diagnózis helyességén sok múlik, mivel a sebészi megoldás az első esetben egyszerű enukleáció, a második esetben szubtotális pankreatektómia.

A hiperinzulinémiát okozó nem daganatos pankréaszléziókhöz hasonló állapot állhat glukagonoma szindróma hátterében is. A glukagontermelő daganatoknak eddig három csoportja volt ismert:

- 1. szoliter, benignus, bizonytalan természetű vagy malignus,
- 2. incidentális, klinikailag hormonális aktivitást nem mutató mikrotumorok (<0,5 cm), illetve
- 3. multiplex mikro- és makrotumor MEN-1 szindrómában.

Henopp és munkatársai egy új, negyedik entitást írnak le 4 eset kapcsán (16), melyek közös morfológiai megjelenése megegyezik a 3. csoporttal, ugyanakkor familiáris MEN-1 vagy VHL szindróma nem igazolódott.

A leírt esetek 2 biopsziás és 2 boncolási anyagból származnak. Az első esetben ismétlődő pankreatitiszek, a másodikban disztális pankréasztumor gyanúja miatt történt operáció. A boncolásnál észlelt esetek közül az első véletlen lelet egy ALL-ban elhunyt betegnél, a második pedig egy glukagonoma szindróma szövődményeiben elhunyt betegnél kapcsán feltárt eltérés. Az első két esetben többszörös makrotumor is jelen volt a mikrotumorok mellett, előbbiek okozták a betegek klinikai tüneteit. A boncolt esetekben csak mikrotumorokat tártak fel. A mikrotumorok száma 50-600 között volt. Az elváltozások egységesen neuroendokrin marker és glukagon pozitivitást mutattak immunhisztokémiai reakcióval, a WHO kritériumok szerint mindegyik mikro- és makrodaganat benignusnak bizonyult. Megjegyzendő, hogy a tumoros elváltozások mellett szigetsejtes hiperplázia is jelen volt, az A-sejtek dominanciájával.

Az élő betegeken végzett mutáció-analízis nem igazolta sem a MEN-1, sem a VHL gén, sem pedig az újabban leírt, szintén MEN-1 szindrómát okozó p27 gén eltérését, az elhunyt betegek családi anamnézise negatív volt.

A szerzők a leírt entitás elnevezésének a glukagon sejtes adenomatózist javasolták, utalva a jelentkező tumorok benignus voltára. Érdekes tény, hogy a kialakuló nagyszámú hormontermelő daganat ellenére a négy betegből csak egyénél alakult ki klinikai hormonaktivitás.

Érdekes módon, az A-sejtes adenomatózis jelenségét leíró előbbi közleményt megelőzően csupán néhány hónappal született az alábbi esetközlés (17), melyről csak később derült ki, hogy "külön" entitást képvisel.

Run és munkatársai egy 60 éves nő esetét ismertették, akinél incidentálisan észleltek 3 cm-es pankréasz feji daganatot. FNAB vizsgálat synaptophysin pozitív neuroendokrin daganatot igazolt. A laborvizsgálatok extrém magas glukagon szintet mutattak. Pankreato-duodenektómiát végeztek. A daganat makroszkóposan jól körülírt, lobulált volt, éppen távolították el. Mikroszkóposan jól differenciált neuroendokrin daganat mutatkozott alacsony proliferációs rátával, invázió nélkül, így a méret alapján bizonytalan természetű NE tumornak felelt meg. Meglepő módon a tumorsejtekben glukagont nem lehetett kimutatni. A hormon túlprodukcióért a környező, tumormentes állományban talált A-sejtes nesidioblastosis, hiperplázia és egy glukagon termelő mikroadenoma volt felelős. Az észlelt diffúz eltérés magyarázta a beteg posztoperatívén is fennálló hiperglukagonémiáját. Az emelkedett hormonszint miatt szomatosztatin receptor antagonistá terápiát kezdtek, melynek hatására a glukagon enyhén emelkedett szinten stabilizálódott. Újabb NE tumor a követési idő alatt nem fejlődött ki.

Bár a fenti kórtörténet erősen felkeltette a gyanút MEN1 vagy VHL szindróma irányában, ezt

igazoló eredmény nem született a kivizsgálást követően. Az eset jó példája a neuroendokrin tumorok és nem-tumoros elváltozások szoros kapcsolatának, melynek biológiai háttere igen kevésbé tisztázott.

RITKA DAGANATTÍPUSOK, ÚJ ENTITÁSOK

A szolid pszeudopapilláris tumor (SPT) alacsony malignitású, leggyakrabban a fiatal korosztályt érintő tumor, erős női predominanciával. A szerzők 62 SPT esetet elemeznek, abból a szempontból, hogy különböznek-e a gyermekkori és a felnőtt SPT sajátosságai, különös tekintettel a biológiai viselkedésre (18).

A 62 esetből 15 volt fiatalabb mint 14 év. A nemi arány 11,4:1 volt a nők javára. A felnőtt csoportban az átlagos életkor 36 év volt (18-63 év). A gyermekenél a tumor általában tapintható terime képében jelentkezett, míg a felnőtteknél tünetmentesen, incidentális leletként. A malignitási kritériumok közé tartozott a mély invázió, perineurális terjedés, és metasztázis jelenléte. Ezek alapján az esetek 14,5%-a tartozott a malignus SPT kategóriába, leggyakoribb jellemző a perineurális invázió volt, 1 esetben májmetasztázist, 2 esetben peritoneum inváziót igazoltak. Az összes klinikai jellemzőt vizsgálva, nem adódott olyan paraméter, mely a tumor dignitását szignifikánsan meghatározta volna. Minden esetben teljes tumoreltávolítás történt, az infiltratív tumorok esetében radikális, a szomszédos szerveket is érintő rezekcióval. Egyetlen esetben történt adjuváns kemoterápia, a májmetasztázissal rendelkező 13 éves lánynál. A követési idő alatt két esetben tumor recidivát. Az első, egy 25 éves beteg volt, akit pankréász farki tumorról operálták, amely beszűrte a hashártyát is. A beteg elutasította a kemoterápiát. A hashártyai tumorgóc növekedése miatt reoperálták, melyet követően tumormentessé vált. 16 évvel később májmetasztázis alakult ki, melyet rezekáltak, ezután további tumor recidiva nem alakult ki. A másik esetben egy 8 éves betegnél priméren rupturált SPT-t észleltek, melynek operációja után hashártyai gócok alakultak ki. Ezek rezekciója után további recidiva nem jelentkezett.

A vizsgálat eredményei alátámasztották, hogy az SPT még kiterjedt esetben is tökéletesen gyógyítható sebészi rezekcióval. A dignitást csak szövettani vizsgálat döntheti el, klinikailag a benignus és malignus SPT között nem lehet különbséget tenni.

Az SPT-t alacsony malignus potenciállal bíró daganatként tartják számon, ezért az elsőként választandó terápia a sebészi eltávolítás. Igen kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy kezeletlen esetekben hogyan viselkedik a tumor hosszú távon.

Alábbi cikkben a szerzők egy 18 éves nő esetét ismertetik, akinél rutin hasi UH vizsgálat során 4,5 cm-es pankréász feji tumort észleltek (19). A tumor szolid szerkezetű, jól körülírt volt, kivezetőcső tágulatot nem okozott. A kezelőorvosok műtétet javasoltak, de ezt a beteg és családja elutasították. Ekkor FNAB vizsgálatot végeztek a tumor pontosabb identifikálására, mely morfológiailag és immunhisztokémiailag is alátámasztotta a SPT diagnózisát. A beteget ezután évente kontrollálták. A képalkotó vizsgálatok a tumor méretének fokozatos csökkenését mutatták: 10 éves követés után az eredeti 45 mm-ről 10 mm-re zsugorodott a lézió.

Elviekben, amennyiben lehetőség lenne preoperatív biosziával elkülöníteni a magas és alacsony malignus potenciálú SPT-at, ez lehetővé tenné az utóbbiak nem-sebészi követését. Mivel jelenleg nem ismeretes olyan marker, mellyel e két csoport különválasztható lenne, az SPT esetén továbbra is a sebészi rezekció a választandó terápia.

Az acináris sejtes karcinóma (ACC) a primer hasnyálmirigy-tumorok igen ritka szövettani típusa, az irodalmi adatok szerint kevesebb, mint 1%-ukat teszik ki. Ritkasága miatt korlátozottak a daganat viselkedésével és prognózisával kapcsolatos ismeretek, ugyanakkor az egyedi közlésekben és a kisebb betegszámú felmérésekben némileg kedvezőbb túlélési adatokat tapasztaltak a ductális adenokarcinómához (DAC) képest.

Jelen tanulmány szerzőinek célja az volt, hogy az egyik legnagyobb USA beli rákregiszter adatait feldolgozva statisztikailag releváns adatokat kapjanak az ACC epidemiológiai és prognosztikai vonatkozásairól (20).

Az 1988 és 2003 közötti 15 éves időszakban 672 ACC és 58526 DAC adatait dolgozták fel. Az ACC csoportban az átlagos életkor és a nők aránya alacsonyabb volt (56,7 vs 70,2 év, illetve 46,4% vs 51,6%). A tumor kiterjedését tekintve, a betegség észlelésekor az ACC nagyobb arányban volt a pankréásra lokalizált (14,7% vs 8,4%) valamint kisebb arányban adott távoli metasztázist (46,4% vs 53,1%), mint a DAC. Az ACC lokalizációja körülbelül egyenlő arányban oszlott meg a pankréász fej és test-farok között (28%-33%), míg a DAC jelentős feji dominanciát mutatott (52%-16%).

Az ACC csoportban a fiatalabb életkorból és az alacsonyabb klinikai tumorstádiumból adódóan jóval magasabb volt a rezekciók aránya (39% vs 11%). Meglepő módon ACC esetén jóval nagyobb arányban került sor a primer tumor rezekciójára a klinikailag észlelt távoli áttét észlelése ellenére (28% vs 10%). Ezt a szerzők az ACC eltérő makroszkópos megjelenésével magyarázták: az ACC jóval sejt-dúsabb, stroma tartalma pedig minimális a DAC-hoz képest, valamint kevésbé infiltratív növekedésű, így intraoperatívén kevésbé tömött, jobban körülírt daganatot észlel a sebész, amely DAC-tól eltérő, kedvezőbb prognózisú tumor (pl neuroendokrin daganat) gyanúját kelti, melyet nagyobb arányban rezekálnak, mint a klasszikus duktális karcinómát. Valószínűleg részben ennek köszönhető, hogy a potenciálisan rezekálabilis esetekben (lokoregionális tumor kiterjedés) ACC esetén jóval nagyobb arányban történt rezekció, mint DAC esetén (69% vs 27%).

A túlélési adatokat tekintve az ACC csoportban szignifikánsan kedvezőbb eredmények születtek. Az összesített 1-, 2-, és 5 éves túlélés 78%, 67% és 43% ACC-ban, 20%, 8% és 4% DAC-ban. Rezekciót követően 92%, 88% és 72% a túlélési arány ACC esetében, illetve 72%, 40% és 33% DAC esetében. Amennyiben rezekció nem történt ugyanezen adatok 69%, 52% és 22%, illetve 15%, 6% és 2%. Pankréásra lokalizált tumor esetén a rezekció 85%-os 5 éves túlélési arányt biztosít ACC-ben, míg DAC-ban csupán 33%-ot.

A tanulmány által nyert adatok nagy betegszámon bizonyították az ACC eltérő biológiai viselkedéséből adódó kedvezőbb prognózist, lokalizált tumor esetében pedig a sebészi rezekció gyakorlatilag kuratív voltát. Nem álltak ugyanakkor rendelkezésre adatok az ACC kemo-radioterápiás érzékenységével kapcsolatban, így e téren további vizsgálatok szükségesek.

Az intraduktális tubuláris tumor (ITN) a duktuszokat érintő, a PanIN-hoz és az IPMN-hoz képest jóval ritkább daganatos elváltozás, jóindulatú (adenoma, ITA) és rosszindulatú (karcinoma, ITC) formája ismert. Az ITN nemrégén leírt entitás (AFIP), a jelenlegi WHO 2000 osztályozás még nem is tartalmazza. Terada és munkatársai az ITC egy szokatlan megjelenésű, intesztinális típusú esetét ismertették (21).

67 éves férfi hasi fájdalom miatt került kivizsgálásra. ERCP vizsgálat a teljes Wirsung egyenletlenségét és tágulatát mutatta, a biopszia atípusos tubuláris struktúrákat igazolt, ezért teljes pankréász eltávolítás történt. Makroszkóposan a teljes fő kivezetőcsövet tumorszövet töltötte ki, mely nyákot nem tartalmazott. Mikroszkóposan a tumor csak a duktuszra lokalizálódott, invazív komponens nem volt jelen. A tumorszövetet szabályos, jól differenciált tubuláris képletek alkották, nyáktermelés jelei nélkül. Elszórtan helyesejtek voltak jelen. Egyes fókuszokban kifejezett atypia, ill. karcinómás komponens volt észlelhető. Immunhisztokémiai reakciókkal a tumorsejtek mind pankreato-biliáris, mind intesztinális jellemzőket mutattak: CK7, 8, 18, 20 valamint CDX-2 pozitivitás is észlelhető volt, a MUC apomucin profil (MUC1 negatív, a MUC2, 5AC és 6 pozitív) inkább intesztinális karakterű volt. Ezen jellemzők alapján a tumor az ITN eddig ismeretlen formájának, intesztinális típusnak felelt meg. A biológiai viselkedés benignusnak bizonyult, a betegnél recidíva vagy metasztázis nem jelentkezett.

Összefoglalásként, az ITN legfontosabb differenciáldiagnózisa az IPMN. A két entitás közötti legfontosabb különbség a struktúra (tubuláris vs papilláris) illetve a nyáktermelés (nincs vs fokozott intralumináris és citoplazmatikus nyák). Fontos megjegyezni, hogy újabban leírták, hogy mindkét tumortípusnak megfelelő léziók előfordulhatnak mind a külső, mind az intrahepatikus epeutakban is.

A következőkben Königsrainer és munkatársai esetközleményét ismertetjük, melyben az ITN szokatlan hisztológiai megjelenésű és biológiai viselkedésű esetét mutatták be (22). A 24 éves férfi

hasi diszkomfort miatt került kivizsgálásra, melynek során nagyméretű, cisztikus tumort észleltek a pankreász farokban. Disztális pankreatektómiát végeztek, a szövettani vizsgálat jól differenciált, cisztózus tubulo-papillaris adenokarcinómát igazolt. 5 hónappal később lokális recidíva alakult ki a peripankreatikus szövetekben és a nagycepleszben, ekkor részleges tumoreltávolítást végeztek majd adjuváns kemoterápiát indítottak (gemcitabin, FU). A kemoterápia ellenére a tumor gyorsan recidivált, és a hasüreg felső részét teljesen elfoglalta. Mindezek ellenére a betegnek a nyomási tüneteken kívül semmilyen fizikális panasz nem volt. A kemoterápia hatástalansága és a jó fizikális állapot miatt további radikális sebészi kezeléshez folyamodtak: multiviszcerális rezekció történt a gyomor, a duodenum, a pankreászfaj és a haránt vastagbél eltávolításával valamint részleges hashártya-eltávolítással. Intraoperatív hipertermiában intra-abdominális kemoterápiát is alkalmaztak (mitomycin). Posztoperatív szövődemény nem jelentkezett. A szövettani vizsgálat az eddigiekkel egyező, low-grade adenokarcinómát igazolta, mely szerózus jellegű, tubulo-papillaris struktúrákból állt. További 7 hónap múlva újabb recidíva jelentkezett, mely a nyelőcső-vékonybél anasztomózist érintette, ezután parciális tumor rezekció történt, majd palliatív kemoterápia. A történt beavatkozások ellenére a beteg továbbra is jó általános állapotban van, áttét továbbra sem jelentkezett.

A szerzők ezen szokatlan szövettani megjelenésű, lokálisan agresszív, nem metasztatizáló tumort a korábban, japán szerzők által leírt intraduktális tubuláris karcinóma egy variánsának tartották.

A duktális adenokarcinóma (DAC) prekursor léziója a duktusok intraepitheliális neopláziája (PanIN). A DAC-nak számos szövettani szubtípusa ismert, ugyanakkor ez a fenotípusos heterogenitás nem jelent meg eddig a PanIN klasszifikációban.

Albores-Saavedra és munkatársai abból a hipotézisből indultak ki, hogy a különböző DAC szubtípusokhoz különböző morfológiájú PanIN rendelhető (23). Korábbi tanulmányaikban már leírták a PanIN onkociter és intesztinális szubtípusát, ebben a közleményben a habos-sejtes PanIN jellemzőit foglalták össze.

A vizsgált 7 habos sejtes DAC közül 3-ban észlelték habos-sejtes PanIN jelenlétét. A tumorsejtekre széles, világos, habos megjelenésű citoplazma, és kicsi, hiperkróm sejtmag jellemző. Az intraduktális komponens sejtszelei hasonlóak voltak az invazív tumorsejtekhez, és a klasszikus PanIN-hoz hasonló mikropapillaris struktúrákat alkottak. Immunhisztokémiai festéssel CK 7, CEA, MUC1 pozitívnak bizonyultak, mely pankreatobiliáris eredetet bizonyít, az intesztinális markerek (CK20, CDX2) negatívak voltak. A citoplazmatikus nyák PAS, alciankék és mucikármín festéssel is kimutatható volt.

Az eredmények azt bizonyítják, hogy a duktális adenokarcinómára jellemző speciális fenotípusos sajátosságok az invazívvá válás előtt, már az intraduktális PanIN stádiumban is megjelennek.

CITOLÓGIA

Az alábbiakban két kauzisztika révén szeretnénk rávilágítani a pankreászdaganatok citológiai vizsgálatának differenciáldiagnosztikai vonatkozásaira.

Yan és munkatársai primer pankreász stromális tumor (GIST) esetét ismertették (24).

A GIST elsődlegesen az üreges gasztrointesztinális szervek tumora, de kis számban előfordulhatnak a retroperitoneumban, a mesenteriumban vagy a csepleszben. A primer pankreász GIST extrém ritka, eddig 2 esetet közöltek a duodenumban. A pankreászfajra lokalizálódó GIST esetén legtöbbször tévesen, a duodenumból kiinduló daganatot tartják primer pankreász GIST-nak.

Jelen közleményben egy valódi primer pankreász eredetű, EUS FNAB vizsgálatral igazolt GIST esetet ismertetnek. Egy 47 éves férfi ismétlődő hányás miatt került kivizsgálásra, melynek során egy 2,5 cm-es pankreász feji léziót igazoltak. Az EUS vizsgálat egyértelműen kimutatta, hogy a képlet nem áll összefüggésben a duodenumfallal. EUS vezérelt FNAB vizsgálatot végeztek, a mintából sejtblokk készült. A szövettani vizsgálat köteges szerkezetű orsósejtes populációt mutatott, az immunhisztokémiai reakció diffúz c-kit pozitivitást eredményezett. A végleges szövettani vizsgálat szerint a tumor az alacsony rizikócsoporthoz tartozott.

A pankreásztaji orsósejtes tumorok differenciáldiagnózisába a leiomyoma, schwannoma, GIST, fibromatosis, inflammatorikus pszeudotumor és a normál bélhali simaizom elemek tartoznak. A c-kit pozitívitas immuncitokémiai vizsgálattal a GIST mellett szól, de tumor pontos kiindulási helyét sokszor csak a végleges szövettani vizsgálat határozhatja meg.

A hasnyálmirigyben észlelt cisztikus eltérések differenciál diagnosztikájában elsősorban az első fejezetben tárgyalt klasszikus cisztikus epitheliális tumorok (SCT, MCN, IPMN, SPT) illetve a primer szolid daganatok cisztikus variánsai (DAC, NET, ACC) jönnek szóba. Metasztatikus cisztikus megjelenésű daganat a pankreászban gyakorlatilag nem fordul elő.

Jelen közleményben a szerzők egy cisztózus megjelenésű primer lágyrészdaganat esetét ismertették (25).

A 46 éves férfi fokozódó felső hasi fájdalom miatt fordult orvoshoz. A CT vizsgálat 9,5 cm-es, jól körülírt cisztózus tumort írt le a pankreász test-farok határán. EUS-FNAB vizsgálatot végeztek, a citológiai vizsgálat malignitásra gyanús sejteket írt le, a folyadék CEA és amiláz tartalma alacsony volt. Disztális pankreatektómiát végeztek lépeltávolítással. Makroszkóposan a tumor jól körülírt volt, állománya sárgás, rugalmas, cisztózus szerkezetű. A disztális pankreászban atrófia nem volt jelen. Mikroszkóposan jellegzetes orsósejtes, változó sejtsűrűségű (Antoni A és B szerkezetű) tumorszövetet észleltek. Mitotikus aktivitást nem volt detektálható. Az immunhisztokémiai reakció egyértelműen igazolta a schwannoma diagnózist (S-100 pozitív, c-kit negatív).

Az eset kapcsán a szerzők aláhúzták annak fontosságát, hogy a klasszikus epitheliális cisztikus tumorokon kívül egyéb eredetű, hasonló megjelenésű tumorokat is számításba kell venni a pankreász régiójában. A diszkusszió külön kitért schwannoma FNAB diagnózisának nehézségére is: egy korábbi tanulmányban egyéb lokalizációjú schwannomák esetében 9 esetből mindössze 1 esetben adott a citológiai vizsgálat definitív diagnózist. Ez arra vezethető vissza, hogy a schwannomára nem jellemző típusos lokalizáció (így a citopatológus sokszor számításba sem veszi a differenciáldiagnosztikai lehetőségek között), a nyert minta pedig általában sejtszegény a gyakran jelen levő degeneratív-cisztózus területek miatt, illetve a karakterisztikus orsósejtes komponens mellett epitheloid sejtek vagy lobsejtek kerülhetnek előtérbe a keneteken.

AUTOIMMUN PANKREATITISZ

Az alábbiakban az autoimmun pankreatitisszel kapcsolatos 3 tanulmányt ismertetjük. Az AIP igen ritka, de igen nagy klinikai fontossággal bír, hiszen ez az egyébként gyógyszeresen kezelendő kórkép szinte minden eset tumorként kerül felismerésre és kezelésre.

Detlefsen és munkatársai az AIP-t kiváltó sejtmédiátorok szerepét vizsgálták (26). Az autoimmun pankreatitiszre periduktális limfoplazmociter beszűrődés jellemző, melyet fibrózis követ. A fibrózis kialakulásáért az aktivált stellate sejtek felelősek, melyek TGF-B és PDGF hatására miofibroblasztá válnak. Alkoholos krónikus pankreatitiszben a ductális hámsejtek illetve a makrofágok a citokinek fő forrásai. Jelen vizsgálat célja a fibrogenézisben szerepet játszó fehérjék immunhisztokémiai identifikálása volt az AIP különböző stádiumaiban.

Az eredmények azt mutatták, hogy az AIP különböző fokozataiban a limfoplazmociter beszűrődés intenzitásával egyenes arányban nő az aktivált makrofágok és miofibroblasztok mennyisége. Mindkét sejttípus expresszálta a különböző profibrotikus citokineket és receptoraikat, a makrofágok főképp a TGF-B1 előalakját, a miofibroblasztok és a ductális hámsejtek a PDGF-B-t és citokin receptorokat expresszálják. Ez a fajta kölcsönhatás a különböző sejtpopulációk között a leginkább az AIP 3. stádiumában van jelen, melyet a masszív periduktális limfoplazmociter beszűrődés és kezdődő fibrózis jellemez. A 4. stádiumban a fibrózis dominál, a gyulladásos elemek száma csökken, ezzel párhuzamosan csökken a vizsgált citokinek és receptoraik expressziója is. A makrofág-eredetű TGF-B1 in vitro körülmények között serkenti a miofibroblasztok kollagén termelését. Experimentális pankreatitisz modellben csökkenthető volt a fibrózis mértéke anti-TGF-B1 antitesttel, mely szintén ezen citokin kulcsszerepét támasztja alá. A másik fő profibrotikus citokin, a PDGF-B a miofibroblasztokban és a ductális hámsejtekben termelődik, mindkét sejttípuson megtalálható ennek receptora is, mely bizonyítja egy jelentős autokrin mechanizmus fennállását a fibrózis folyamatában.

Az AIP lokalizált formája gyakran utánoz tumoros folyamatot, mivel a képalkotó vizsgálatokkal szolid elváltozásnak tűnik, és feji lokalizáció esetén sárgaságot okoz. A szerzők két esetet ismertetnek, mindkettőben multifokális AIP volt jelen, melyek többszörös tumoros elváltozást utánoztak (27).

Az első beteg egy 62 éves férfi volt, az anamnézisében nem szerepelt autoimmun betegség. A CT vizsgálat két független gócot írt le a fejben és a farokban. PET CT vizsgálattal mindkét "tumor" kifejezett halmozást mutatott. MR-kolangiopankreatográfia szűkületeket mutatott a gócnak megfelelően a disztális szakaszok dilatációjával. Ezen eredmények alapján műtét mellett döntöttek, melynek során a disztális lézióból mintát vettek, ez krónikus gyulladást és fibrózist mutatott, amit a feji tumor okozta obstrukciós pankreatitisznek tartottak, ezért Whipple műtét történt.

A második beteg egy 64 éves férfi volt, akinél szintén kettős elváltozást igazoltak a testben illetve a farokban. Ennél a betegnél disztális pankreatektómiát végeztek. Mindkét esetben a szövettani vizsgálat AIP-t igazolt. A második esetben, a két góc közötti, a képalkotó vizsgálattal épnek leírt parenchyma helyét teljesen fibrotikus, az AIP 4. stádiumának megfelelő terület alkotta.

Az esetek arra irányítják rá a figyelmet, hogy az AIP lokalizált formáját igen sokszor tumornak diagnosztizálják, amely miatt rezekcióra kerül sor egy szteroiddal megfelelően kezelhető betegnél. A lokalizált forma lehet multifokális is, illetve diffúz AIP esetén a különböző stádiumot képviselő területek különálló gócként jelentkezhetnek képalkotó vizsgálattal.

Az utolsó közleményben a szerzők olyan beteg esetét ismertették, akinél egyszerre állt fenn AIP és DAC, melyek társulása igen szokatlan (28). Általában az AIP lokalizált formája okoz gondot tumort utánzó megjelenése miatt, valójában azonban daganat igen ritkán társul ehhez az eltéréshez.

A 80 éves férfinél hirtelen jelentkezett sárgaság háttérben észleltek pankreász feji kivezetőcső szűkületek meghatározható tumortest nélkül. Pankreászfej rezekciót végeztek. A szövettani vizsgálat AIP-re jellemző periduktális limfoplazmociter beszűrődést és fibrózist igazolt, valamint diffúzan infiltráló, kifejezett perineurális inváziót mutató alacsonyan differenciált adenokarcinómát mutatott ki.

Az eset arra nézve tanulságos, hogy amennyiben a preoperatív diagnosztikus eltérések nem maradéktalanul jellemzőek AIP-ra, nem szabad elvetni a tumor lehetőségét és rezekciót kell végezni, amennyiben lehetséges.

Irodalom:

1. Sipos B.: Pancreatic intraepithelial neoplasia. Revisited and updated. *Pancreatology*. 2009;9:45-54.
2. Colby JKL *et al.*: Progressive metaplastic and dysplastic changes in mouse pancreas induced by cyclooxygenase-2 overexpression. *Neoplasia*. 2008;10:782-796.
3. Vonlaufen A *et al.*: Pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells: an unholy alliance. *Cancer Res*. 2008;68:7707-7710.
4. Garcea G *et al.*: Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology*. 2008;8:236-251.
5. Crippa S *et al.*: Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity. Lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008;247:571-579.
6. Schnelldorfer T *et al.*: Experience of 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Arch Surg*. 2008;143:639-646.
7. Uehara H *et al.*: Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008;57:1561-1565.
8. Belsley NA *et al.*: Serous cystadenoma of the pancreas – Limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer Cytopathol*. 2008;114:102-110.
9. Lee SE *et al.*: The morphological classification of a serous cystic tumor (SCT) of the pancreas and

- evaluation of the preoperative diagnostic accuracy of computed tomography. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15:2089-2095.
10. *Zanini N et al.*: Serous cystic tumors of the pancreas – when to observe and when to operate? *Dig Surg*. 2008;25:233-240.
11. *Lee-Ching Zhu, Verena Grieco.*: Diagnostic value of unusual gross appearance of aspirated material from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic and peripancreatic cystic lesions. *Acta Cytol*. 2008;52:535-540
12. *Chetty R et al.*: An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:1285-1289.
13. *Chatzipantelis P et al.*: Endoscopic ultrasonographic guided-fine needle-aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors. A study of 48 cases. *Cancer Cytopathology*. 2008;114:255-262.
14. *Salla C et al.*: Neuroendocrine differentiation of anaplastic carcinoma of pancreas in a case report diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Pancreas*. 2009;38:103-105. Letters to the editor.
15. *Kenney B. JOP*: Adult nesidioblastosis. Clinicopathological correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *Journal of the Pancreas*. 2008;9:504-511.
16. *Henopp t et al.*: Glucagon cell adenomatosis: A newly recognized disease of the endocrine pancreas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:213-217.
17. *Run Yu et al.*: Nesidioblastosis and hyperplasia of A-cells, microglucagonoma and nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas. *Pancreas*. 2008;36:428-431.
18. *Lee SE et al.*: Clinical features and clinical outcome of solid pseudopapillary neoplasm – Differences between adults and children. *Arch Surg*. 2008;143:1218-1221.
19. *Nakahara K et al.*: Solid pseudopapillary tumor of the pancreas showing a remarkable reduction in size over the 10 year follow-up period. *Inter Med*. 2008;47:1335-1339.
20. *Wisnoski NC et al.*: 672 patients with acinar cell carcinoma of the pancreas: a population-based comparison to pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2008;144:141-148.
21. *Terada T.*: Intraductal tubular carcinoma, intestinal type of the pancreas. *Pathology Int*. 2009;59:53-58.
22. *Königsrainer I et al.*: Intraductal and cystic tubulopapillary adenocarcinoma of the pancreas – A possible variant of intraductal tubular carcinoma. *Pancreas*. 2008;36:92-95. Letters to the editor
23. *Albores-Saavedra J et al.*: The foamy variant of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2008;12:252-259.
24. *Yan BM et al.*: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by EUS guided FNA. *JOP. Journal of the Pancreas*. 2008;9:192-196.
25. *Tafe LJ et al.*: Cystic pancreatic schwannoma in a 46-year-old man. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2008;12:296-300.
26. *Detlefsen S et al.*: Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:986-995.
27. *Kajiwar M et al.*: Autoimmun pancreatitis with multifocal lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15:449-452.
28. *Witkiewicz AK et al.*: Synchronous autoimmune pancreatitis and infiltrating pancreatic ductal adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Human Pathology*. 2008;39:1548-1551.