

Κυστικά νεοπλάσματα παγκρέατος

Τα κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος καλύπτουν ένα σημαντικό ποσοστό (10-15%) των κυστικών αλλοιώσεων του οργάνου και το 1% των παγκρεατικών νεοπλασμάτων.

Διακρίνονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες:

1. τα βλενώδη κυστικά νεοπλάσματα
2. τα ορώδη κυσταδενώματα
3. τα ενδοπορικά θηλώδη-βλενώδη νεοπλάσματα (IPMT, IPMN)
4. τα σπανιότερα κυστικά νεοπλάσματα (όπως ο θηλώδης κυστικός όγκος).

Ιστολογική ταξινόμηση των κυστικών νεοπλασμάτων της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος κατά ΠΟΥ (WHO)

Καλοήθεις όγκοι

1. Βλενώδες κυσταδένωμα
2. Ορώδες κυσταδένωμα
3. Ενδοπορικό θηλώδες-βλενώδες νεόπλασμα- αδένωμα (Intraductal Papillary-Mucinous Tumor – IPMT, IPMN)
4. Ώριμο κυστικό τεράτωμα

Οριακά κακοήθεις, αβέβαιη κακοήθης συμπεριφορά

1. Βλενώδες νεόπλασμα με σοβαρή δυσπλασία
2. Ενδοπορικό θηλώδες-βλενώδες νεόπλασμα με σοβαρή δυσπλασία (Intraductal Papillary- Mucinous Tumor – IPMT, IPMN)
3. Συμπαγής ψευδοθηλώδης κυστικός όγκος

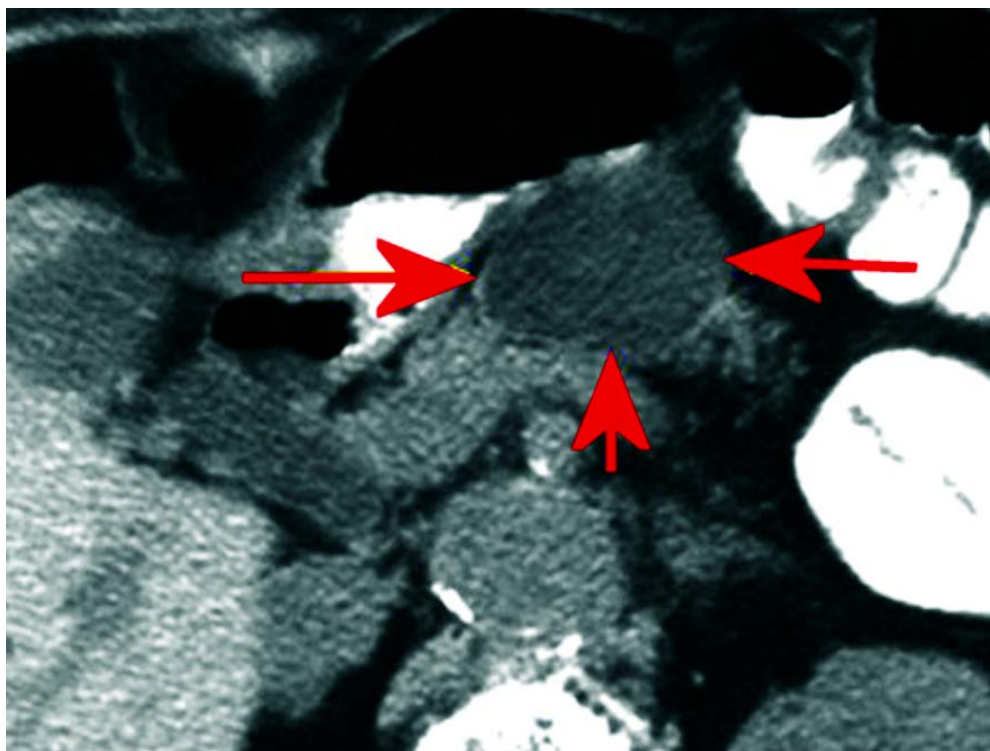
Βλενώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCN)

Οι όγκοι αυτοί αποτελούν το 20-40% των κυστικών όγκων του παγκρέατος και χωρίζονται σε τρεις παθολογοανατομικές οντότητες οι οποίες θεωρούνται ότι αποτελούν τα διαδοχικά στάδια μιας εξελικτικής διαδικασίας. Συγκεκριμένα, αυτά είναι το

1. βλενώδες αδένωμα (65% του συνόλου των βλενωδών νεοπλασμάτων),
2. βλενώδες νεόπλασμα με έντονη ατυπία κυττάρων (25%) και το
3. βλενώδες κυσταδενοκαρκίνωμα (10%).

Το βλενώδες αδένωμα αποτελεί καλοήθη βλάβη. Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν όμως ότι πρόκειται ουσιαστικά για προκαρκινική κατάσταση, η οποία περνάει εξελικτικά από το στάδιο της ατυπίας και καταλήγει στο πολύ επιθετικό βλενώδες αδενοκαρκίνωμα με βάση το μέγιστο βαθμό δυσπλασίας τους. Η παθολογοανατομική αυτή ταξινόμηση σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση και υποδηλοί ότι όλοι αυτοί οι όγκοι πρέπει να αντιμετωπίζονται ως προκαρκινωματώδεις και αν αφεθούν χωρίς χειρουργική θεραπεία έχουν πολύ κακή πρόγνωση λόγω της εξέλιξης τους σε κακοήθεια. Η ακριβής διάγνωση απαιτεί την εξέταση εκτενών δειγμάτων από το επιθήλιο των κύστεων-νεοπλασμάτων και απαιτεί πλήρη χειρουργική εξαίρεση και όχι μόνο απλή βιοψία. Το τοίχωμα των κύστεων-νεοπλασμάτων καλύπτεται από κυλινδρικό και αρκετές φορές θηλώδες βλεννοπαραγωγό επιθήλιο.

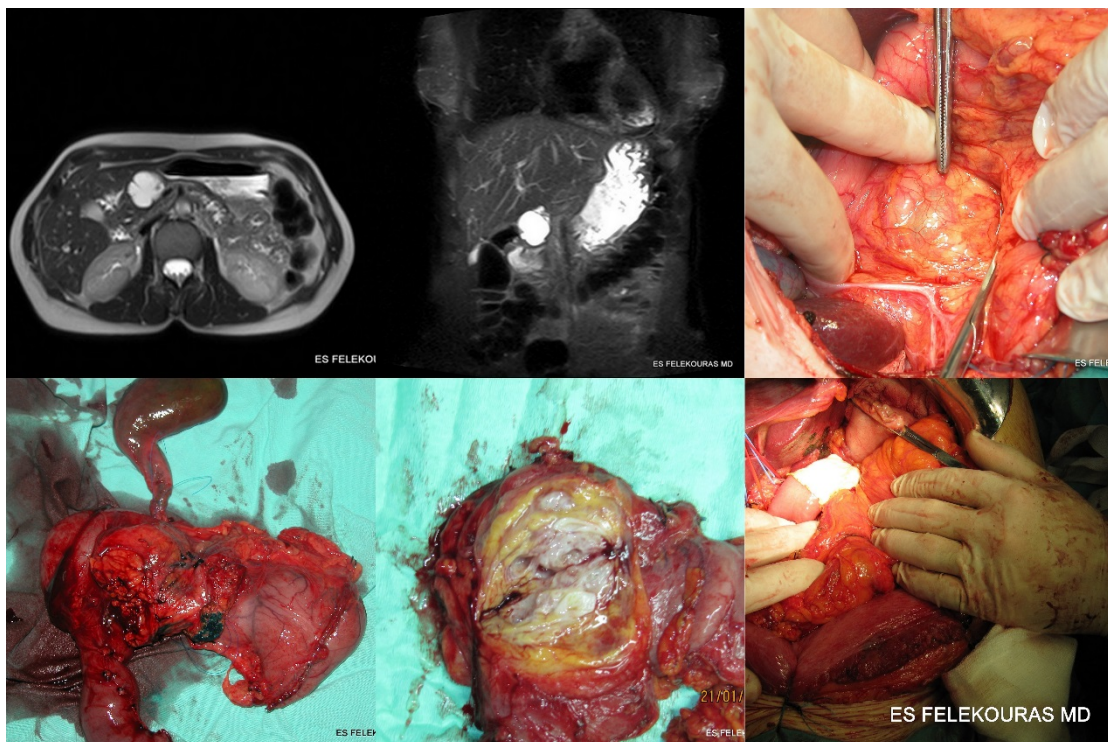
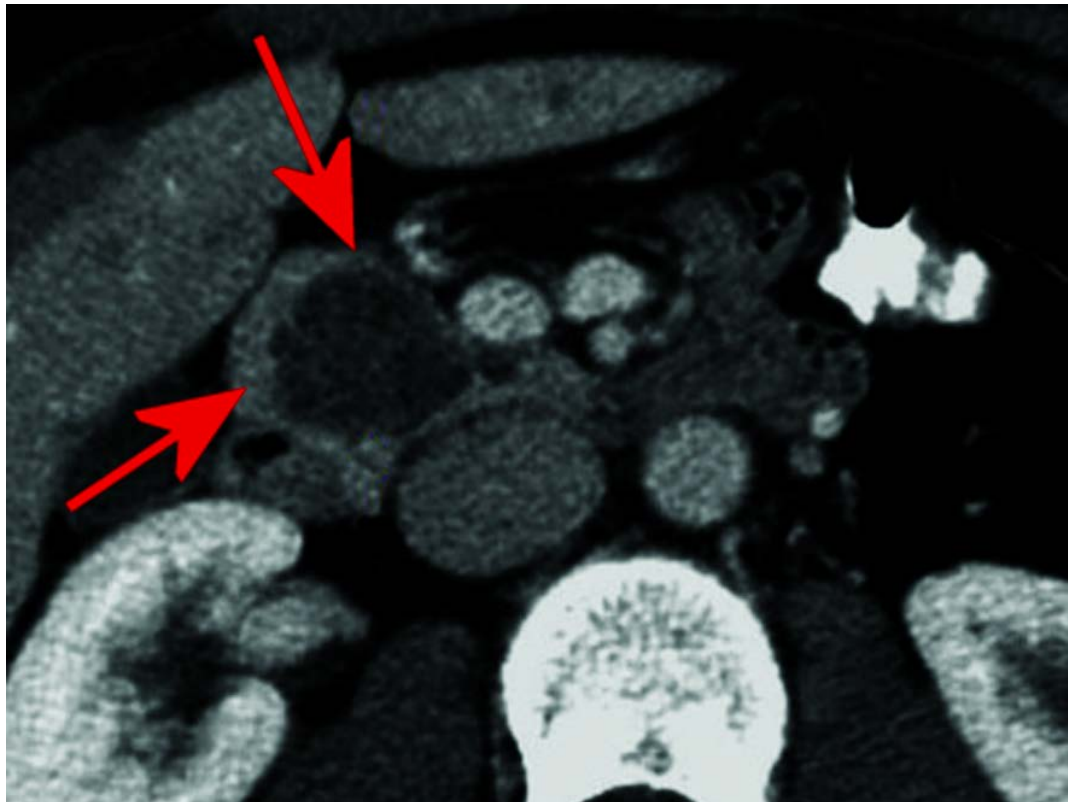
Μακροσκοπικά, παρουσιάζονται σαν μονήρεις κύστεις με πολλαπλά διαφράγματα και θηλώδεις προσεκβολές στο εσωτερικό τους, ενώ δεν αποκλείεται και η ύπαρξη πολλαπλών μικρότερων κύστεων. Δύο τύποι έχουν περιγραφεί, η μια μορφή περιέχει περιοχές που έχουν ιστολογική εμφάνιση όπως οι ωθήκες (ovarian-like stroma), σχεδόν πάντα απαντάται στις γυναίκες και σχεδόν πάντα εντοπίζεται στην ουρά του παγκρέατος, ενώ η άλλη πιο συχνή μορφή μπορεί να βρεθεί οπουδήποτε στο πάγκρεας με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα. Γενικά όμως αφορούν συνήθως γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών (>80%), εντοπίζονται δε κυρίως στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος (66%). Οι μελέτες απεικόνισης και για τους δύο τύπους (Εικόνα 1) συνήθως δείχνουν ότι αποτελούνται από μία ή περισσότερες πολύ μεγάλες κύστεις (δηλαδή, μακροκυστικά νεοπλάσματα), αν και οι μικροκυστικοί όγκοι μπορούν επίσης να εμφανιστούν. Είναι συχνά ασυμπτωματικοί όγκοι, μπορεί όμως να δώσουν συμπτώματα πίεσης παρακειμένων οργάνων όταν έχουν μεγάλο μέγεθος (φθάνουν και τα 25 cm σε διάμετρο). Οι μεγάλοι όγκοι είναι συχνότερα κακοήθεις από ότι οι μικρότεροι. Ως εκ τούτου, η θεραπεία αυτών των βλαβών είναι πάντα χειρουργική και συνίσταται σε πλήρη εξαίρεσή τους. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό απαιτεί περιφερική παγκρεατεκτομή με σπληνεκτομή, πλην όμως η εγχείρηση Whipple είναι η επέμβαση επιλογής για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος. Οι περιορισμένες εκτομές, όπως η εκπυρήνιση, δεν συνιστώνται εξ αιτίας του κινδύνου σχηματισμού συριγγίων και θετικών ορίων εκτομής. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι άριστα (>95%) για το καλόηθες ή ενδιάμεσου τύπου βλενώδες κυστικό νεόπλασμα και 50-75% για το βλενώδες κυσταδενοκαρκίνωμα.



Εικόνα 1: Ένα βλενώδες κυστικό νεόπλασμα διακρίνεται στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος στην ΑΤ, σε έναν ηλικιωμένο ασθενή χωρίς ιστορικό παγκρεατικής νόσου.

Τα ορώδη κυσταδενώματα (SCN)

Οι όγκοι αυτοί είναι το 20-40% των κυστικών παγκρεατικών νεοπλασμάτων, δεύτερα σε συχνότητα κυστικά νεοπλάσματα, αποτελούν δε κυστικά μορφώματα που εμπεριέχουν πολλαπλές μικρές κύστες (<2 cm) με καμιά φορά κεντρική αποπιτανωμένη ουλή (στο 10% των ασθενών) ενώ μακροσκοπικά θυμίζουν τσαμπί σταφυλιού. Η εμφάνιση τους με μεγάλες μονόχωρες κύστες δεν είναι σπάνια, για τους λόγους δε αυτούς δεν μπορούν να ξεχωρίσουν από τα MCN. Αφορούν κυρίως γυναίκες (80%) ηλικίας άνω των 60 ετών. Εντοπίζονται συνήθως στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος (50-70%), αλλά και διάσπαρτη εμφάνισή τους δεν είναι σπάνια. Όταν εντοπίζονται στην κεφαλή γίνονται πιο εύκολα συμπτωματικά, αλλά εμφανίζονται κατά κανόνα χωρίς συμπτώματα. Σε περιπτώσεις που λαμβάνουν μεγάλες διαστάσεις (μπορούν να φθάσουν και τα 25 cm σε διάμετρο), ενδέχεται να προκαλέσουν πιεστικά φαινόμενα (π.χ. αποφρακτικό ίκτερο από πίεση του χοληδόχου πόρου) παρόμοια με τα βλενώδη νεοπλάσματα. Τα ορώδη κυσταδενώματα είναι καλοήθεις βλάβες χωρίς δυνατότητα κακοήθους εξαλλαγής (Εικόνα 2). Έχουν περιγραφεί όμως σπάνιες περιπτώσεις (1%) κακοήθων ορωδών νεοπλασμάτων (ορώδη κυσταδενοκαρκινώματα). Οι κύστες επενδύονται με αποπεπλατυσμένο επιθήλιο με κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο, που δεν χρωματίζεται στο ιστολογικό παρασκεύασμα για βλέννη. Η ανεύρεση κυττάρων πλούσιων σε γλυκογόνο στην κυτταρολογική εξέταση είναι διαγνωστική ενός ορώδους κυσταδενώματος. Η χειρουργική εξαίρεσή τους έχει ένδειξη μόνο όταν προκαλούν πιεστικά φαινόμενα ή στην περίπτωση που δεν είναι δυνατή η διαφορική διάγνωσή τους από κακοήθεις βλάβες. Τότε η ενδεικνυόμενη επέμβαση είναι η Whipple ή περιφερική παγκρεατεκτομή (με ή χωρίς σπληνεκτομή), ανάλογα με την ανατομική τους θέση. Εναλλακτικά, τα ορώδη κυσταδενώματα μπορούν να παρακολουθηθούν ακίνδυνα αν είναι ασυμπτωματικά. Η παρακολούθηση εγκυμονεί βέβαια τον κίνδυνο της συνεχούς αύξησης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως η αιμορραγία, ο αποφρακτικός ίκτερος, η παγκρεατική ανεπάρκεια, ή η πυλωρική στένωση (gastric outlet obstruction). Γι' αυτούς τους λόγους, και λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια της παγκρεατικής εκτομής σε εξειδικευμένα κέντρα, υποστηρίζουμε τη χειρουργική εξαίρεση όλων των ορωδών κυσταδενωμάτων, αν η γενική φυσική κατάσταση του ασθενούς την επιτρέπει.

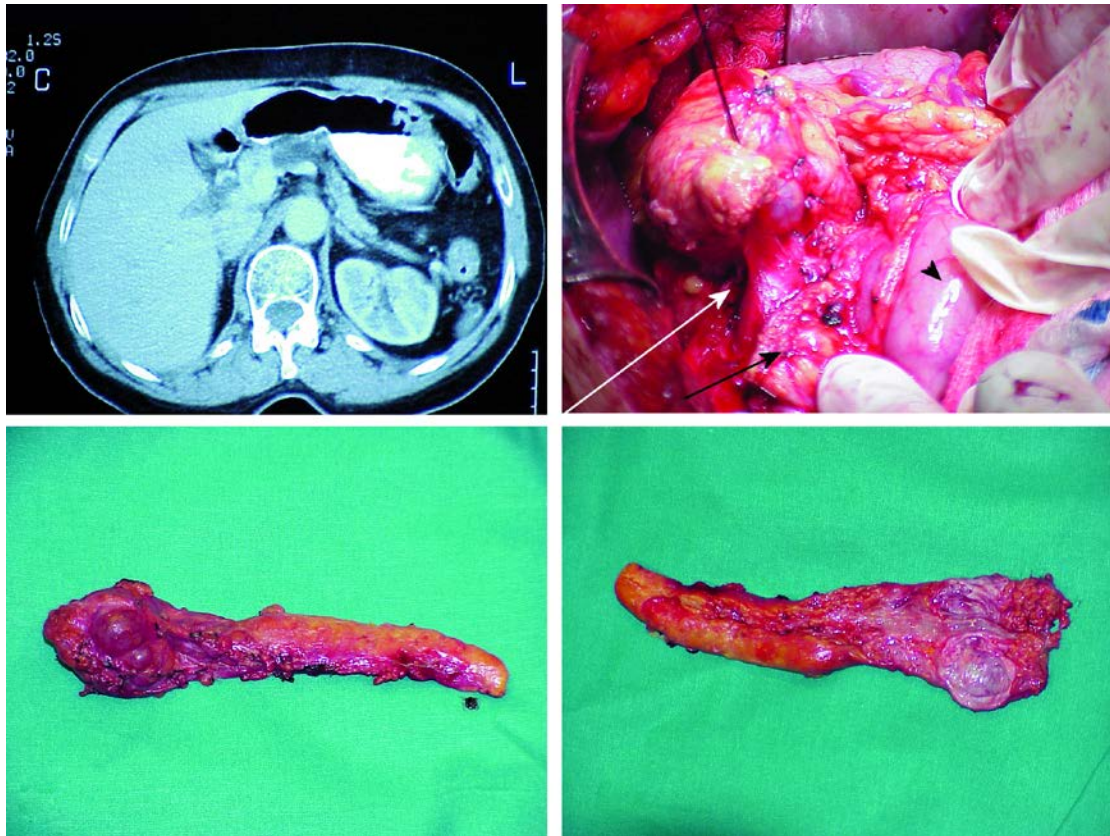


Εικόνα 2: Ορώδες κυσταδένωμα στο σώμα του παγκρέατος σε ΑΤ και κάτω επέμβαση Whipple για αντίστοιχο όγκο στην κεφαλή του παγκρέατος

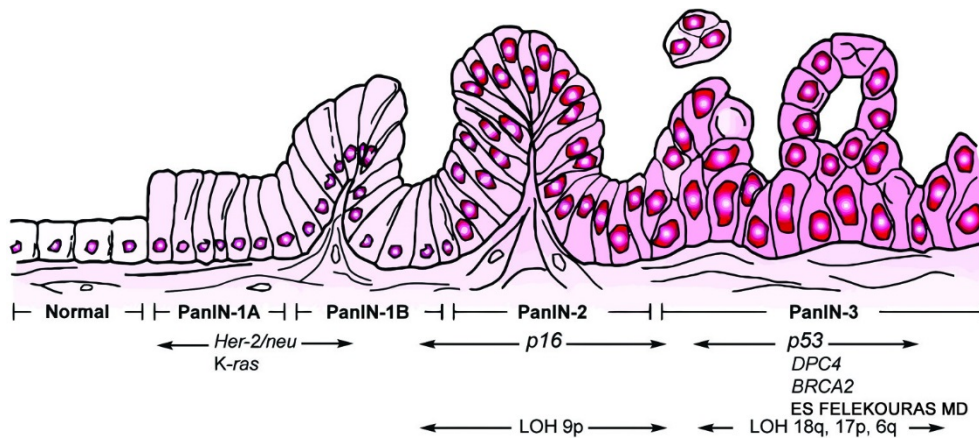
Τα ενδοπορικά θηλώδη-βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMT, προηγούμενη ονομασία βλεννώδης εκτασία των πόρων)

Τα νεοπλάσματα αυτά αποτελούν μια κατάσταση που είναι γνωστή και με άλλα ονόματα (Εικόνα 3). Ο τύπος αυτός του νεοπλάσματος, αν και περιγράφηκε πρώτα στην Ιαπωνία τη δεκαετία του 1980, αναγνωρίζεται τώρα παγκοσμίως όλο και συχνότερα. Είναι πιο συχνός στους άνδρες ηλικίας γύρω στα 60 έτη και χαρακτηρίζεται από διατεταμένο παγκρεατικό πόρο σε άλλοτε άλλη έκταση σε 2 μορφές (main duct variety και branch duct variety), με την παρουσία θηλωδών προσεκβολών στο εσωτερικό του οι οποίες παράγουν βλέννη (columnar mucin-producing cells). Οι όγκοι αυτοί εντοπίζονται σε όλο το πάγκρεας αλλά συνηθέστερα στην κεφαλή και προκαλούν – σε αντίθεση με τα άλλα κυστικά νεοπλάσματα – συχνά συμπτώματα. Η κλινική εικόνα θυμίζει έντονα αυτή της χρόνιας παγκρεατίτιδας (χρόνιο επιγαστρικό άλγος, στεατόρροια, απώλεια βάρους) μιας και η νόσος προκαλεί παγκρεατίτιδα όπως ανωτέρω ελέγχθη και συχνά η διαφορική διάγνωση δεν είναι εύκολη. Το γεγονός όμως ότι εμφανίζεται συνήθως 2 με 3 δεκαετίες αργότερα από τη χρόνια παγκρεατίτιδα και ότι κατά κανόνα δεν συντρέχουν οι προδιαθεσικοί παράγοντες αυτής (αλκοολισμός κ.λπ.) μπορεί να βοηθήσει στο διαχωρισμό της. Η οριστική της διάγνωση στηρίζεται στα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας αλλά και στην ERCP, η οποία μπορεί να δείξει εκροή βλέννης από το φύμα του Vater, μεγάλη διάταση του παγκρεατικού πόρου και ενδοαυλικές προσεκβολές. Η διάταση του παγκρεατικού πόρου είναι συχνά εντυπωσιακή και μπορεί να μιμηθεί τα MCN στην AT. Τα IPMT νεοπλάσματα θεωρείται ότι ακολουθούν τη διαδικασία εξέλιξης του αδενώματος σε καρκίνωμα, μπορεί δε να ταξινομηθούν σύμφωνα με την Pan-IN ταξινόμηση (Εικόνα 4) ενώ ιστολογικά μπορεί να υπάρχουν περιοχές μέσα σε έναν ενιαίο όγκο που κυμαίνονται από την υπερπλασία ως το καρκίνωμα. Η φυσική ιστορία των όγκων με ήπια ή καμία δυσπλασία δεν είναι γνωστή, αλλά εκείνων με σοβαρή δυσπλασία ή και καρκίνωμα in situ, είναι να διηθούν τοπικά και να δώσουν μεταστάσεις αν δεν εξαιρεθούν, αλλά η διαδικασία της εξέλιξης αυτής είναι πολύ αργή. Εκτομή με ιστολογικά θετικά χείλη (R1) για ήπια δυσπλασία (PanIN-1) πριν από την ανάπτυξη κακοήθειας θεωρείται γενικά θεραπευτική. Έτσι η νόσος είναι δυνητικά κακοήθης κατάσταση (30- 40% των περιπτώσεων είναι κακοήθης τη στιγμή της διάγνωσής της), για το λόγο δε αυτό πρέπει πάντα η θεραπεία να είναι χειρουργική. Απλούστερες επεμβάσεις όπως η σφικτηροτομή μπορεί να θεραπεύουν τη συμπτωματολογία αλλά δεν αγγίζουν το πρόβλημα της δυνητικής κακοήθειας των όγκων αυτών. Η παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή είναι η θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους ασθενείς, δεδομένης της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισής τους στην κεφαλή του παγκρέατος, αλλά και η περιφερική παγκρεατεκτομή όταν αυτή ενδείκνυται. Λόγω του ότι συχνά αφορά μεγάλο μήκος του παγκρεατικού πόρου, η ολική παγκρεατεκτομή θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως επέμβαση εκλογής. Διεγχειρητικές ταχείες βιοψίες είναι απαραίτητες για να επιβεβαιωθούν τα αρνητικά όρια εκτομής του (R0 εκτομή). Οι περισσότερες σειρές παρουσιάζουν απουσία υποτροπής και άριστα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης μετά από επαρκή παγκρεατική εκτομή.

Υπάρχει ακόμα ασάφεια στην διεθνή κοινότητα για την θεραπεία των όγκων που είναι < 2 cm και αυτών που είναι ασυμπτωματικοί. Σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει να είμεθα πολύ προσεκτικοί στο χειρισμό των ασθενών αυτών μια και είναι δυνητικά κακοήθεις όγκοι



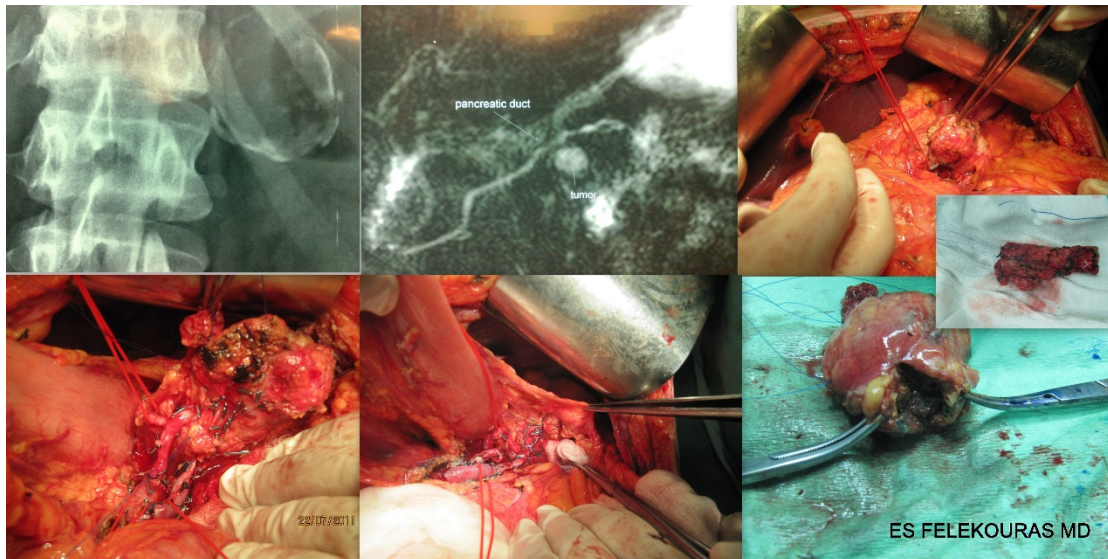
Εικόνα 3: Υφολική παγκρεατεκτομή για ενδοσκοπικό θηλώδες-βλενώδες νεόπλασμα IPMT με διατήρηση του σπλήνα. **A.** Η αξονική τομογραφία του ασθενούς. **B.** Παρασκευή της σπληνικής στη συμβολή της με την πυλαία φλέβα (λευκό βέλος), το δωδεκαδάκτυλο (μαύρη κεφαλή βέλους), η κεφαλή του παγκρέατος μετά τη διατομή του περιφερικού τμήματος του παγκρέατος (μαύρο βέλος). **Γ, Δ.** Το χειρουργικό παρασκεύασμα υφολικής παγκρεατεκτομής.



Εικόνα 4: Πρότυπο καρκινογένεσης στο πάγκρεας, που ταξινομεί τα νεοπλάσματα σε ελάχιστης, καμιάς (PanIN-1), μέτριας (PanIN-2) ή σοβαρής δυσπλασίας/καρκίνωμα in situ (PanIN-3). Η εξέλιξη αυτή συνδέεται με τη συσσώρευση συγκεκριμένων γενετικών αλλαγών.

Ο συμπαγής ψευδοθηλώδης όγκος του παγκρέατος (Solid-Pseudopapillary)

Ο όγκος αυτό είναι ένας σχετικά ασυνήθης όγκος, εμφανίζεται συχνά στις νέες γυναίκες και ακολουθεί μια καλοήγη πορεία. Όμως έχουν περιγραφεί και κακοήθεις τύποι. Οι όγκοι είναι συνήθως μεγάλες, στρογγυλές, και καλά οριοθετημένες μάζες με συμπαγή και κυστικά στοιχεία με αιμορραγικές περιοχές, και μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του παγκρέατος. Ιστολογικά, ο όγκος είναι συνήθως συμπαγής, αποτελείται δε από μονόμορφα ηωσινόφιλα ή διαυγή κύτταρα που παρουσιάζουν ψευδοθηλώδη αρχιτεκτονική. Η θεραπεία είναι η χειρουργική εξαίρεση, ενώ η τοπική εκτομή είναι συνήθως θεραπευτική, αν και η ελλιπής αφαίρεση μπορεί να οδηγήσει σε τοπική υποτροπή.



Εικόνα 5: Εικόνες από όγκο με συμπαγή ψευδοθηλώδη όγκο του παγκρέατος σε νεαρή ασθενή. Διακρίνονται εικόνες από επασβεστώσεις σε απλή ακτινογραφία λόγω των αιμορραγικών στοιχείων εντός του όγκου και εικόνες από την περιφερική παγκρεατεκτομή με διατήρηση του σπληνός.

Θεραπευτική προσέγγιση των κυστικών παγκρεατικών νεοπλασμάτων

Πρόσφατο ιστορικό παγκρεατίτιδας, παρουσία υγρού πλουσίου σε ένζυμα και επικοινωνία μεταξύ της κύστης και του παγκρεατικού πόρου υποδηλοί, όπως προαναφέραμε, ότι η κυστική βλάβη του παγκρέατος είναι ψευδοκύστη.

Τα ορώδη κυσταδενώματα διαγνωσμένα μετά από FNA του υγρού μπορούν να παρακολουθηθούν εάν οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Η σημαντικότερη πρόκληση είναι να διαφοροδιαγνώσει κανείς ασθενείς με ψευδοκύστες από ορώδη κυσταδενώματα ή άλλες κυστικές βλάβες του παγκρέατος με κακοήγη δυνατότητα. Ευρήματα όπως αυτά της εικόνας 6 μπορούν να μας οδηγήσουν στη διάγνωση ενός πιθανόν κακοήθους όγκου. Εντούτοις, αποτυχία να παρατηρηθούν αυτές οι διαφορές, δεν αποκλείει μια κακοήγη ή ενδεχομένως κακοήγη μάζα. Το μέγεθος των κύστεων πρέπει να τονίσουμε ότι δεν είναι σημείο κακοήθειας, μιας και μικρές κύστες (MCN ή IPMT) μπορεί να είναι από την αρχή κακοήθεις. Λόγω των αβεβαιοτήτων αυτών, όλες οι νεοπλασματικές κύστες πρέπει να εξαιρούνται (περιφερική ή ολική παγκρεατεκτομή ή Whipple) εκτός αν η διάγνωση ενός ορώδους κυσταδενώματος μπορεί να γίνει με βεβαιότητα. Επομένως, συνιστάται η

χειρουργική εξαίρεση για τις παγκρεατικές κύστεις που αυξάνονται κάτω από παρατήρηση, τις συμπτωματικές, ή αυτές που ανιχνεύονται σε ηλικιωμένους ασθενείς κατάλληλους για επέμβαση, μιας και οι κακοήθεις βλάβες ανιχνεύονται πιο συχνά σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς.

Διαφορική διάγνωση ψευδοκύστεων από τα κυστικά νεοπλασμάτα του παγκρέατος			
Χαρακτηριστικό γνώρισμα	Ψευδοκύστη	Κυστικό νεόπλασμα	
Γένος	Συχνότερα άρρεν	Συνήθως θήλυ	
Μέση ηλικία	30-40 έτη	60-70 έτη	
Κατάχρηση οινόπνευματος	Ναι	Όχι	
Ιστορικό παγκρεατίτιδας (οξεία ή χρόνια παγκρεατίτιδα)	Ναι	Όχι	
US ή AT ή EUS**	Μονήρης, κανένα στερεό συστατικό, όχι διαφραγμάτια, αποπιπνώσεις του τοιχώματος	Μονήρες ή πολλαπλά, στερεό συστατικό, σπάνια αποπιπνώση στο τοίχωμα	
ERCP	Επικοινωνία με τον παγκρεατικό πόρο στο 70%	Σπάνια επικοινωνία με τον παγκρεατικό πόρο	
Υγρά κύστεων • Αμυλάση • CEA* • CA 125 • CA 15.3 • CA 72.4 • Κυτταρολογική εξέταση	• Υψηλή • Χαμηλή • Χαμηλή • Χαμηλή • Χαμηλή • Φλεγμονώδη κύτταρα, ισιακύτταρα ή βλεννη, κακοήθη κύτταρα	• Χαμηλή • Χαμηλή ή υψηλή • Χαμηλή • Χαμηλή • Χαμηλή • Κύτταρα που περιέχουν γλυκογόνο	
Βιοψία τοιχώματος	• Κακκιώδης ιστός	• Επιθηλιακή επένδυση	
*CEA, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο. **Η διάκριση μεταξύ ψευδοκύστεων των κυστικών νεοπλασμάτων ίσως γίνεται σήμερα καλύτερα με το EUS, το οποίο είναι το μέγιστο μέρος των χαρακτηριστικών της κύστης.			
Χαρακτηριστικά των κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (σύνοψη)*			
	MCN	SC	IPMT
Φύλο	>80% θήλυ	>80% θήλυ	>50% άρρεν
Παρουσίαση	Μάζα, πόνος	Μάζα, πόνος	Παγκρεατίτιδα
Θέση	Σώμα και ουρά	Σώμα και ουρά	Κεφαλή
Ευρήματα AT • Διαφράγματα • Αποπιπνώσεις	• Ναι • Ναι	• Ναι • Ναι	• Όχι • Όχι
Ευρήματα ERCP			
• Μετατόπιση του παγκρεατικού πόρου	• Ναι	• Ναι	• Όχι
• Διάταση του παγκρεατικού πόρου	• Όχι	• Όχι	• Ναι
• Ελλείμματα πλήρωσης	• Όχι	• Όχι	• Ναι
• Επικοινωνία με παγκρεατικό πόρο	• Όχι	• Όχι	• Ναι
• Διατεταμένη θηλή με έξοδο βλεννης	• Όχι	• Όχι	• Ναι
Εν δυνάμει κακοήθης	Ναι	Όχι	Ναι
Θεραπεία	Χειρουργική εκτομή	Μπορεί να παρακολουθεί	Χειρουργική εκτομή
*MCN, βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα [†] SC, ορώδες κυσταδένωμα [†] IPMT, ενδοπορικό θηλώδες-βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα [†]			

Εικόνα 6: Χαρακτηριστικά των διαφόρων κύστεων του παγκρέατος που μας βοηθούν στην διαφορική μας διάγνωση

Το ΚΗΠΧ της κλινικής μας ελέγχει πολύ προσεκτικά αυτούς τους ασθενείς και γενικά συνιστούμε εξαίρεση στην πλειονότητα των ασθενών μας μια και οι επεμβάσεις αυτές σήμερα συνοδεύονται από χαμηλή νοσηρότητα και θνητότητα

