

Doświadczenia własne w leczeniu lito-pseudobrodawkowatych nowotworów trzustki (SPN – *solid pseudopapillary neoplasms*)

Andrzej Cichocki¹, Grzegorz Nawrocki¹, Katarzyna Roszkowska-Purska²,
Mariusz Józwiak¹, Piotr Jackiewicz¹, Alberto Puerto Cardozo¹

Praca przedstawia jednośrodkowe doświadczenia w leczeniu lito- pseudobrodawkowatych nowotworów trzustki (SPN – solid pseudopapillary neoplasms) – rzadkich, potencjalnie złośliwych guzów nowotworowych. SPN trzustki charakteryzują się stosunkowo korzystnym rokowaniem. Podstawową metodą ich leczenia jest leczenie chirurgiczne. W materiale naszej Kliniki, ocenianym od 2003 r. do marca 2010 r., SPN rozpoznano u 6 pacjentek w wieku 19-28 lat. U wszystkich chorych guz pierwotny był zlokalizowany w ogonie trzustki. U pięciu bezobjawowych pacjentek jego średnica wynosiła od 5 do 10 cm. U jednej z chorych 4 cm guz dał mnogie przerzuty do wątroby i następne bóle w nadbrzuszu. Wszystkie pacjentki leczone obwodową resekcją trzustki, połączoną z usunięciem śledziony. Chora z przerzutami do wątroby, po 1,5-roczej obserwacji i wykluczeniu pozawątrobowej wznowy choroby, została poddana allogenicznemu przeszczepieniu wątroby. Wszystkie leczone chore pozostają w obserwacji w dobrym stanie ogólnym, wolne od choroby nowotworowej. Powyższy materiał przedstawiamy nie tylko z uwagi na stosunkowo dużą liczbę pacjentów z SPN, leczonych w krótkim czasie w jednym ośrodku onkologicznym. Szczególną cechą przedstawianej grupy jest wysoki odsetek przypadków bezobjawowych (83%).

Single center experience in the treatment of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas

The study presents a single center experience in the treatment of solid pseudopapillary neoplasms (SPN) – rare, potentially malignant tumors of the pancreas. The prognosis in pancreatic SPNs is relatively good, with surgical treatment being the method of choice. Between 2003 and March 2010, we had treated 6 women (age: 19-28) with SPNs. All tumors were situated in the pancreatic tail. In five asymptomatic patients, the tumor diameter ranged from 5 to 10 cm. In the sixth patient, multiple synchronous liver metastases led to epigastric pain. All cases were treated with distal pancreatic resection and splenectomy. 18-months follow-up of the patient with metastases showed no extrahepatic dissemination and she underwent allogenic liver transplantation. Up to this day all the patients are disease-free and remain in good clinical condition. The significant value of our paper is the high number of relatively young patients treated within a short period of time at one institution and the particularly high percentage of asymptomatic cases.

Słowa kluczowe: trzustka, lito-pseudobrodawkowate nowotwory, przeszczepienie wątroby

Key words: pancreas, solid pseudopapillary neoplasms, liver transplantation

Wstęp

Lito-pseudobrodawkowate nowotwory trzustki (*SPN – solid pseudopapillary neoplasms*) należą do chorób rzadko występujących i stanowią 1-2% wszystkich nowotworów trzustki. W doniesieniach z różnych ośrodków przedstawiane są zwykle wyniki leczenia pojedynczych przypadków, największe zaś grupy pacjentów liczą do 37 przypadków. Do 2009 r. opisano łącznie ponad 800

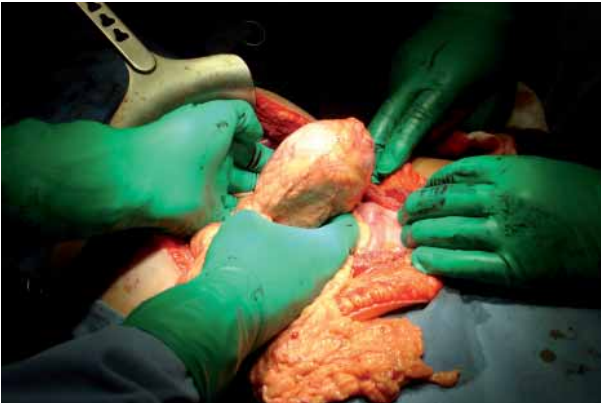
przypadków pacjentów z SPN. Zamiennie z powyższą, zalecaną nazwą, używane są inne nazwy tego nowotworu, np. guz Frantza czy guz Hamoudiego (od nazwisk dwóch patologów, którzy pierwsi zdefiniowali i opisali tę chorobę w 1959 r. i 1970 r.), *solid and cystic tumor of pancreas*, *solid and papillary neoplasm of the pancreas*, *papillary cystic tumor* [1-4].

Materiał własny

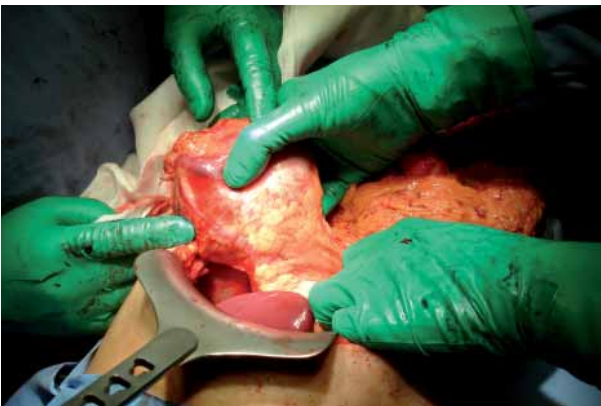
W materiale naszej Kliniki, ocenianym od 2003 r. do marca 2010 r., SPN rozpoznano u 6 pacjentek w wieku 19-28 lat (średnia wieku 23,2 lat). Ich stan ogólny był dobry, nie stwierdzano istotnej utraty masy ciała i objawów wyniszczenia. Wyniki badań morfologii krwi i badań biochemicznych pozostawały w granicach normy, nie stwierdzono podwyższenia poziomu markerów nowotworowych CEA i CA-19-9. U wszystkich chorych guz

¹ Oddział Chirurgii, Klinika Onkologiczna Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

² Zakład Patologii Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie



Ryc. 1. Śródoperacyjny obraz SPN ogona trzustki – 10-centymetrowy, ruchomy guz nienaciekający otoczenie



Ryc. 2. Stan po usunięciu śledziony i mobilizacji całego guza



Ryc. 3. Stan po wycięciu SPN ogona trzustki. Przekrój gruczołu zamknięty staplerem liniowym i pojedynczymi szwami

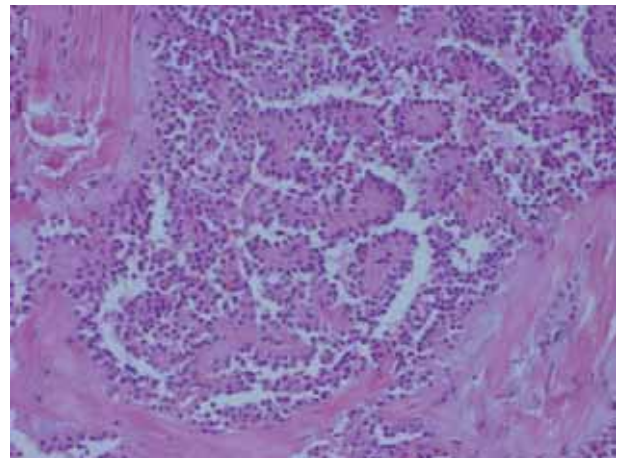
pierwotny był zlokalizowany w ogonie trzustki. U pięciu bezobjawowych pacjentek miał średnicę 5-10 cm. W szóstym przypadku jedynym objawem były niespecyficzne bóle w nadbrzuchu. Wystąpiły one u 28-letniej pacjentki, u której rozpoznano liczne, synchroniczne przerzuty w obu płatach wątroby, mimo iż zmiana pierwotna miała zaledwie 4 cm średnicy. Diagnostyka obrazowa przedoperacyjna we wszystkich opisanych przypadkach oparta była na ultrasonografii i/lub tomografii komputerowej brzucha. Jedną z chorych poddano dodatkowo endosonografii i badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Biopsję aspiracyjną cienkoigłową wykonano jedynie u chorej z uogólnioną chorobą nowotworową – na podstawie oceny materiału pobranego z przerzutu do wątroby wysunięto podejrzenie raka neuroendokrynnego.

Wobec obwodowego umiejscowienia choroby w trzustce, wszystkie chore leczono obwodową resekcją trzustki, połączoną

z usunięciem śledziony. Obraz śródoperacyjny 10-centymetrowego guza Franza i wybranych etapów zabiegu dystalnej pankreatektomii przedstawiono na kolejnych zdjęciach (Ryc. 1-3). U pięciu pacjentek przebieg pooperacyjny nie był powikłany i opuściły szpital w 6.-7. dobie po zabiegu. Jedna chora była reoperowana w 1. dobie po zabiegu z powodu krwawienia z kikuta trzustki i wypisana w 9. dobie pooperacyjnej.

W omawianej grupie sześciu nowotworów, ich wielkość (w największym wymiarze) wynosiła od 4,5 cm do 8,5 cm. Były to pojedyncze, dobrze odgraniczone, nie zawsze całkowicie otorebkowane guzy. Na przekrojach przedstawiały zrazikową, dość litą budowę żółtawej lub jasnobrązowej barwy, ze zmiennie występującymi polami wylewów krwi i drobnymi przestrzeniami torbielowatymi.

We wszystkich sześciu przypadkach utkanie mikroskopowe było typowe dla *solid pseudopapillary neoplasm* (Ryc. 4). W ich

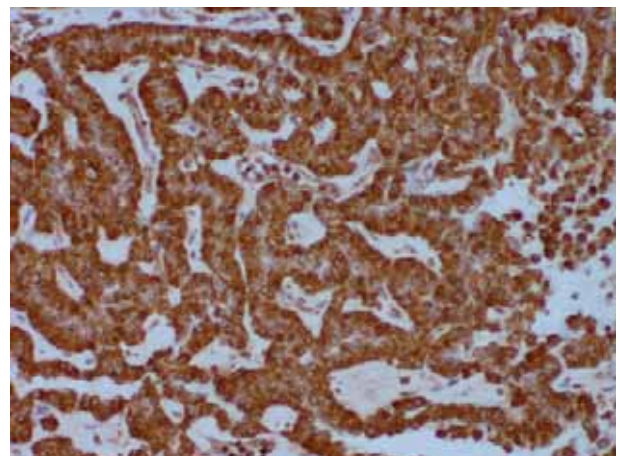


Ryc. 4. *Solid-pseudopapillary neoplasm* (barwienie HE X10)

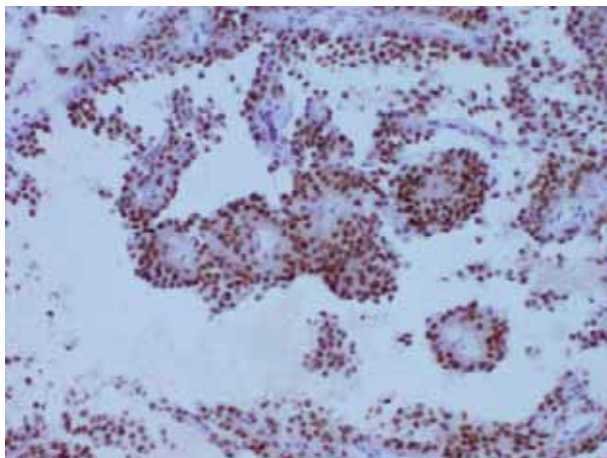
utkaniu nie uwidoczniło martwicy skrzepowej, a jedynie martwicę krwotoczną. Guzy te charakteryzowały się małą atypią komórkową i sporadycznym występowaniem prawidłowych figur podziału (0-2 / 10 d.p.w.). W dwóch przypadkach nowotwór miał „naciekający” charakter marginesów. W jednym przypadku opisano naciekanie pni nerwowych przez komórki nowotworowe oraz zatory w naczyniach krwionośnych.

W barwieniach histochemicznych we wszystkich opisywanych tu guzach SPN obserwowano obecność kwasochłonnych, PAS – dodatnich globulek w komórkach nowotworowych. Barwienie mucykarminem nie wykazywało produkcji śluzu w komórkach guzów.

Spośród wykonanych barwień immunohistochemicznych, we wszystkich przypadkach reakcje dla Vimentyny (Ryc. 5), NSE



Ryc. 5. Immunoreakcja dla Vimentyny



Ryc. 6. Immunoreakcja dla progesteronu (PGR)

(*neuron specific enolase*) i progesteronu (PGR) (Ryc. 6) były dodatnie. W pozostałych odczynach, takich jak cytokeratyny (CK), CEA (*carcinoembryonic antigen*), chromogranina A nie wykazano ekspresji antygenów na komórkach nowotworowych. Jedynie immunobarwienie dla S-100 w dwóch przypadkach było ogniskowo dodatnie.

Dla pięciu spośród opisanych pacjentek leczenie zakończyło się na etapie wypisu ze szpitala. Chora z przerzutami do wątroby została poddana ścisłej obserwacji. W osiemnaście miesięcy po resekcji trzustki przeprowadzono ponowne stopniowanie choroby badaniami obrazowymi i laparotomią zwiadowczą. Wobec faktu, iż nie uwidoczniło żadnego pozawątrobowego ogniska nowotworu, chora została zakwalifikowana do dalszego leczenia transplantacją wątroby. Decyzję tą podjęto wspólnie z zespołem Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, po wielu konsultacjach, w tym z ośrodkami zagranicznymi. Zabieg allogennego, ortotopowego przeszczepienia całej wątroby odbył się w marcu 2008 r., w 20 miesięcy od pierwotnego leczenia onkologicznego. Przebieg pooperacyjny nie był powikłany. Wszystkie chore pozostają w obserwacji naszego ośrodka. Są w dobrym stanie ogólnym i miejscowym, wolne od choroby nowotworowej.

Omówienie

SPN występuje w każdym wieku i u obu płci, jednak 80% z nich dotyczy kobiet, zwykle w końcu trzeciej i na początku czwartej dekady życia. Średnia wieku mężczyzn w chwili zachorowania jest o 10 lat wyższa. Sugerowanego wpływu hormonów żeńskich na powstawanie tego nowotworu dotychczas nie udowodniono [4]. W obrazie klinicznym dominują niespecyficzne bóle w nadbrzuchu i okolicy lędźwiowej oraz wzdęcia (80-90% przypadków). Inne dolegliwości i objawy, takie jak nudności, wzdęcia, utrata masy ciała są rzadsze. Żółtaczka i objawy wyniszczenia nowotworowego zdarzają się sporadycznie, mimo że do 40% tych guzów lokalizuje się w głowie trzustki. Choć średnica nowotworu w chwili rozpoznania wynosi zwykle 5-10 cm, to zdarzają się zmiany o wymiarze 20-25 cm. U 10-37% chorych przebieg jest całkowicie niemy klinicznie, a diagnostyka rozpoczyna się od przypadkowego rozpoznania guza lewego nadbrzusza badaniem przedmiotowym lub obrazowym. W badaniach USG, CT i MR brzucha SPN przedstawia się typowo jako duża, lito-torbielowata, najczęściej pojedyncza zmiana,

wywodząca się z mięszu trzustki lub przylegająca do niej. Obrazy mogą się różnić u poszczególnych chorych, w zależności od udziału utkania litego i płynnego w całkowitej masie guza. Ponadto, w kilkunastu procentach przypadków widoczne są wtórne zmiany o charakterze zwapnień i poszerzenie dystalnego odcinka przewodu trzustkowego. Poziomy markerów nowotworowych CA-125, CA 19-9 i CEA pozostają w normie [3-5]. W diagnostyce przedoperacyjnej podkreśla się przydatność punkcji cienkoigłowej (w tym pobranej pod kontrolą endosonografii); badanie śródoperacyjne mrożonych skrawków pozwala prawidłowo rozpoznać jedynie 50% SPN [2, 6, 7]. Badania kontrastowe dróg żółciowych i trzustkowych nie znajdują zastosowania, ponieważ nowotwór rozwija się poza nimi.

SPN to najczęściej pojedyncze, dobrze odgraniczone i otorebkowane guzy trzustki o średnicy od kilku do dwudziestu kilku cm. Na przekrojach mają budowę zrazikową, są jasnobrązowe, często z polami wylewów krwi, niekiedy z obecnością przestrzeni torbielowatych i ogniskowymi zwapnieniami.

W obrazie mikroskopowym najczęściej obserwuje się otorebkowane guzy z martwicą podtorebkową. W części centralnej widoczne jest utkanie lite, składające się z komórek monomorficznych, ze zmiennym włóknieniem podścieliska. Pola lite nowotworu zbudowane są z komórek tworzących struktury pseudobrodawkowate, otoczone włóknieniem i szklwieniem, ze zwapnieniami, a niekiedy kostnieniem. Komórki nowotworu są jasne, kwasochłonne, mają cechy wakuolizacji cytoplazmy. Nie stwierdza się cech atypii komórkowej. W obszarze guza można zauważyć sporadyczne figury podziału. Rzadko w utkaniu nowotworu obserwuje się inwazję naczyń. Ogniskowo widoczne są komórki piankowate i złoży do kryształach cholesterolu, z obecnością komórek olbrzymich typu około ciała obcego.

W komórkach nowotworowych barwienia histochemiczne wykrywają globulki PAS-dodatnie, diastazo-oporne. Barwienia na obecność śluzu są ujemne. W badaniach dodatkowych immunohistochemicznych, potwierdzających rozpoznanie, obserwuje się odczyn dodatkowy z markerami: *neuron specific enolase* (NSE), *vimentin*, *progesteron receptors* (PGR). Inne odczyny immunohistochemiczne są niespecyficzne: S-100 bywa dodatnie w części komórek nowotworu, cytokeratyny dodatnie są obserwowane w około 30% przypadków. Inne badania, jak chromogranina A, CEA, CA19 nie wykazują ekspresji antygenów charakterystycznych dla tego typu nowotworów.

W rozważaniach nad kryteriami złośliwości tego nowotworu, najbardziej istotną wydaje się ocena marginesów guza, zwłaszcza to, czy ma on charakter naciekający. Dodatkowo, obraz histopatologiczny powinien uwzględnić cechy atypii jądrowej komórek nowotworowych, stopień aktywności mitotycznej oraz ocenę naciekania pni nerwowych i inwazję naczyń krwionośnych.

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę przede wszystkim torbiele pozapalne, nowotwory śluzowe i gruczolaki surowicze (najczęściej torbielowate) oraz

raki gruczołowe trzustki (w tym – z uwagi na powolny przebieg – neuroendokryne), rzadziej wewnątrzprzewodowe nowotwory brodawkowe śluzowe, chłoniaki, niskozróżnicowane nowotwory neuroektodermalne [4]. SPN stanowi zaledwie 2,8- 3% wszystkich guzów trzustki o charakterze torbielowatym [8, 9].

SPN należy do powoli rozwijających się nowotworów trzustki. Autorzy zwracają często uwagę na przypadki o wieloletnim okresie bezobjawowego przebiegu, poprzedzającego interwencję medyczną [2, 8]. Opisano przypadek 18- letniej chorej, u której średnica guza zmniejszyła się podczas 10 lat obserwacji z 45 do 15 mm [9].

SPN trzustki charakteryzują się korzystnym rokowaniem, a podstawową metodą leczenia jest leczenie chirurgiczne. Niejednokrotnie, nawet duże zmiany udaje się usunąć radykalnie, a i wtedy nawroty należą do rzadkości. W leczeniu znajdują zastosowanie wszystkie rodzaje zabiegów resekcyjnych, wykonywanych na trzustce – od pankreatektomii, poprzez częściowe jej wycięcie, po rzadkie z racji choćby rozmiarów zmian wycięcia miejscowe [2-5]. Autorzy z Francji przestrzegają przed zastosowaniem laparoskopii w diagnostyce (biopsja) i leczeniu tego nowotworu. U wszystkich 3 leczonych tym sposobem dzieci, w wieku od 9 do 13 lat, doszło do miejscowej wznowy nowotworu [10]. W pojedynczych przypadkach choroby zaawansowanej miejscowo zaleca się rozszerzenie resekcji o przylegające narządy, zwykle poprzeczną, żołądek, sieć i żyły żyły wrotny. Wyniki leczenia są w takich przypadkach zachęcające [2-5].

Chemioterapia i radioterapia nie znajdują rutynowego zastosowania ani w neoadiuwantowym, ani w uzupełniającym leczeniu SPN. W pojedynczych przypadkach zaawansowanej choroby stosowano chemioterapię opartą na gemcytabinie lub 5-fluorouracylu z oxaliplatyną i irinotekaniem. Efektywność tego leczenia trudno ocenić, z uwagi na niewielką liczbę leczonych i powolny przebieg naturalny choroby. Jak się jednak wydaje, użycie do neoadiuwantowej chemioterapii gemcytabiny pozwala czasami uzyskać częściową remisję miejscową, co umożliwi przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego [3, 4, 10].

Częstość synchronicznych i metachronicznych przerzutów lito-pseudobrodawkowatych nowotworów trzustki do wątroby waha się w szerokim zakresie – od 0% do 15% [2-4]. W przypadku, gdy możliwa jest radykalna resekcja wątroby, przeżycia 10-letnie sięgają 90%, natomiast w grupie nieoperowanych chorych wynoszą 30% [11]. Niestety, w większości przypadków ten stopień zaawansowania choroby wyklucza możliwość radykalnego leczenia [3, 4, 11]. Dotychczas w 2 przypadkach zdecydowano się na przeszczepienie wątroby jako uzupełnienie uprzednio wykonanego zabiegu resekcji trzustki. Pierwszą transplantację przeprowadzono w Japonii u 14-latkę, z powodu synchronicznych przerzutów SPN do wątroby w 4 miesiące po dystalnej pankreatosplenektomii [11]. Drugą przeprowadzono w Chorwacji u 20-letniej kobiety z nawrotem nowotworu pod postacią mnogich przerzutów do obu płatów wątroby, w 3 latach po analogicznym, radykalnym zabiegu resekcyjnym [12]. Obie chore były

wolne od choroby nowotworowej w 24 miesiące od transplantacji.

Podsumowanie

Powyższy materiał przedstawiamy nie tylko z uwagi na stosunkowo dużą liczbę pacjentów z SPN, leczonych w krótkim czasie w jednym ośrodku onkologicznym. Szczególną cechą przedstawianej grupy jest wysoki odsetek przypadków bezobjawowych (83%). W trzech przypadkach diagnostykę obrazową brzucha rozpoczęto w związku z przebyłym urazem. Na szczególną uwagę zasługuje sposób leczenia chorej z uogólnioną chorobą – jest to trzeci opisany na świecie przypadek leczenia zaawansowanego lito-pseudobrodawkowatego nowotworu trzustki transplantacją wątroby.

Dr n. med. Andrzej Cichocki

Oddział Chirurgii

Klinika Onkologiczna

Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wawelska 5, 02-061 Warszawa

Piśmiennictwo

1. Solecki R, Kedra B, Czupryna A i wsp. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas – a rare malignant tumor of pancreas. *Przegl Lek* 2005; 62: 1570-2.
2. Peng CH, Chen DF, Zhou GW i wsp. The solid-pseudopapillary tumor of pancreas: the clinical characteristics and surgical treatment. *J Surg Res* 2006; 131: 276-82.
3. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J i wsp. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 950-7.
4. Reddy S, Wolfgang CL. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas. *Adv Surg* 2009; 43: 269-82.
5. Goh BK, Tan YM, Cheow PC i wsp. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas: an updated experience. *J Surg Oncol* 2007; 95: 640-4.
6. Solecki R, Kedra B, Czupryna A, i wsp. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas – rzadki guz nowotworowy trzustki. *Przegl Lek* 2005; 62: 1570-2.
7. Kibil W, Kulig J, Pach R. Solid and papillary neoplasm of the pancreas (SPNP) – rzadki guz nowotworowy trzustki rozpoznany w biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej – opis przypadku. *Nowotwory* 2009; 59: 453-5.
8. Sperti C, Berselli M, Pasquali C i wsp. Aggressive behaviour of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas in adults: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008;14: 960-5.
9. Carboni F, Lepiane P, Santoro R i wsp. Cystic pancreatic neoplasms: 12-year surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25:167-75.
10. Fais PO, Carricaburu E, Sarnacki S i wsp. Is laparoscopic management suitable for solid pseudo-papillary tumors of the pancreas? *Pediatr Surg Int* 2009; 25: 617-21.
11. Sumida W, Kaneko K, Tainaka T i wsp. Liver transplantation for multiple liver metastases from solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Pediatr Surg* 2007; 42: e27-31.
12. Kocman B, Jadrijević S, Skopljanac A i wsp. Living donor liver transplantation for unresectable liver metastases from solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 3787-90.

Otrzymano: 21 kwietnia 2010 r.

Przyjęto do druku: 17 maja 2010 r.