

©Borgis

*Michał Szymański¹, Stanisław Hać¹, Iwona Marek², Justyna Kostro¹, Krzysztof Graff¹, Joanna Pieńkowska³, Tomasz Gorycki⁴, Katarzyna Gwoździwicz⁴, Michał Studniarek⁴

Wszystkiemu winna dokładna diagnostyka... Analiza częstości występowania transformacji nowotworowej w grupie pacjentów operowanych z powodu guzów torbielowatych w materiale własnym Kliniki

All about diagnostic... Invasive transformation analysis within patients operated
with initial diagnosis of pancreatic cystic neoplasm

¹Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Zbigniew Śledziński

²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Krystian Adrych

³II Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: dr hab. med. Edyta Szurowska

⁴Zakład Radiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Michał Studniarek

Słowa kluczowe

trzustka, nowotwory torbielowate, rak trzustki, transformacja nowotworowa

Keywords

pancreas, cystic neoplasms, pancreatic cancer, neoplastic transformation

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Michał Szymański
Klinika Chirurgii Ogólnej,
Endokrynologicznej i Transplantacyjnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk
tel.: +48 (58) 349-30-10
mszymanski@uck.gda.pl

Streszczenie

Wstęp. Torbielowate guzy trzustki stanowią wyzwanie dla wielospecjalistycznego zespołu kwalifikującego pacjenta do leczenia. Prawidłowe rozpoznanie zmian o charakterze wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych trzustki z przewodu głównego (ang. *main-duct* IPMN) lub śluzowego nowotworu torbielowatego (MCN) stanowi klucz w doborze odpowiedniej strategii leczenia, gdyż ryzyko transformacji nowotworowej w tych grupach jest wysokie.

Cel pracy. Celem pracy jest analiza częstości transformacji nowotworowych u operowanych w 2016 roku.

Materiał i metody. Z grupy pacjentów z rozpoznaniem guza trzustki wybrano chorych zakwalifikowanych do resekcji z powodu nowotworu torbielowatego trzustki. Porównano rozpoznania przedoperacyjne z rozpoznaniami pooperacyjnymi.

Wyniki. W 2016 roku włączono do oceny 168 pacjentów z guzami trzustki o różnym charakterze. Do resekcji zakwalifikowano 55 chorych, wśród których 14 z powodu nowotworu torbielowatego. Uzyskano następujące wyniki przedoperacyjne: IPMN n = 6, MCN n = 6, IPMN z możliwą transformacją nowotworową n = 1, IPMN lub zmiana w przebiegu PZT n = 1. W mikroskopowym badaniu pooperacyjnym stwierdzono: IPMN n = 3, MCN n = 5, rak trzustki n = 3, PZT n = 1, IPMN z komponentą raka inwazyjnego n = 1, torbiel rzekoma n = 1.

Wnioski. Transformacja nowotworowa miała miejsce tylko u chorych z rozpoznaniem przedoperacyjnym IPMN. W przypadku nowotworów torbielowatych podejrzanych jako IPMN lub MCN zasadne jest wczesne postępowanie operacyjne zamiast podejścia polegającego na powtarzanych badaniach obrazowych.

S u m m a r y

Introduction. Cystic pancreatic tumors are real challenge for interdisciplinary team. The key issue is to recognize and qualify for surgery the main duct IPMN and mucinous cystic neoplasm (MCN) as the lesions with the highest malignancy potential.

Aim. The aim of the study is to analyze the frequency of malignant transformation within cystic pancreatic neoplasm operated on in 2016.

Material and methods. The group of patients with cystic pancreatic neoplasms was identified and the final pathology of the tumor was correlated with preoperative one.

Results. There were 168 patients with diagnosis of pancreatic tumor in 2016. After initial qualification 55 of them were operated. 14 patients have preoperative diagnosis of

cystic pancreatic neoplasm. Preoperative diagnosis was: IPMN n = 6, MCN = 6, IPMN with malignant transformation n = 1, IPMN or chronic pancreatitis CP n = 1. Postoperative pathology reveal: IPMN n = 3, MCN n = 5, pancreatic cancer n = 3, PZT n = 1, IPMN with malignant transformation n = 1, pancreatic pseudocyst n = 1.

Conclusions. The malignant transformation can be correctly discriminated in the group of cystic lesions with the routine use of interdisciplinary conference for patients qualification.

WSTĘP

Torbielowate guzy trzustki – TGT (ang. *cystic pancreatic lesions*) – stanowią istotne pole zainteresowania współczesnej medycyny, ich rozpoznawalność rośnie z roku na rok. Dzięki coraz dokładniejszym metodom obrazowania, rosnącej dostępności do badań oraz większej świadomości problemu w środowisku medycznym zmiany te stanowią codzienne wyzwanie dla współczesnego lekarza.

Według dostępnego piśmiennictwa częstość występowania zmian torbielowatych w trzustce bliska jest około 20%, z czego w większości są to zmiany o charakterze zapalnym lub pozapalnym, blisko 70% zmian to pseudotorbiele (1-3) powstające w przebiegu przewlekłego lub ostrego zapalenia trzustki. Nowotwory torbielowate stanowią około 1% wszystkich guzów trzustki (2). W badaniach autopsyjnych guzy torbielowate są diagnozowane u około 24% pacjentów (4).

Obraz kliniczny nowotworów torbielowatych nie jest jednoznaczny, a duża część pozostaje bezobjawowa. Zmiany te zgodnie z klasyfikacją WHO (2010) można podzielić na trzy podstawowe grupy: surowiczy gruczolak torbielowaty (ang. *serous cystic neoplasm*), śluzotwórczy gruczolak torbielowaty (ang. *mucinous cystic neoplasm* – MCN) i wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzotwórczy (ang. *intraductal papillary mucinous neoplasm* – IPMN) (5).

Diagnostyka tych często niewielkich zmian stanowi wyzwanie dla wielospecjalistycznego zespołu kwalifikującego pacjenta do odpowiedniego leczenia.

Prawidłowe rozpoznanie zmian o charakterze wewnątrzprzewodowych brodawkowatych nowotworów śluzowych trzustki z przewodu głównego (ang. *main-duct IPMN*) lub śluzowego nowotworu torbielowatego (MCN) stanowi klucz w doborze odpowiedniej strategii leczenia, gdyż ryzyko transformacji nowotworowej w przypadku main-duct IPMN wynosi 50-92% (6-8), a określenie ryzyka dla grupy MCN jest ściśle związane z wielkością guza, obecnością guzków przyściennych i wynosi od 12 do 36% (7-9). Zmiany o charakterze śluzotwórczym są związane ze zdecydowanie większym ryzykiem i właśnie ta grupa chorych wymaga szczególnego nadzoru.

Zabiegi resekcyjne zgodnie z przyjętymi założeniami powinny być wykonywane u pacjentów ze zmianami torbielowatymi z czynnikami ryzyka transformacji lub u pacjentów z dodatnim wynikiem badania histopatologicznego uzyskanego drogą biopsji przezskórnej lub pod kontrolą endosonografii (8).

Należy pamiętać, że ryzyko operacji może przewyższać, nawet znacząco, ryzyko wystąpienia transforma-

cji nowotworowej. W największym dotychczas badaniu oceniającym ponad 500 pacjentów z rozpoznaniem zmiany torbielowatej ryzyko transformacji dla zmiany wielkości mniejszej niż 3 cm wynosiło niecałe 3% (10), śmiertelność w zabiegach resekcyjnych z powodu raka trzustki w wiodących ośrodkach wynosi około 3%, a szansa rozwoju powikłań jest bliska 30% (11, 12). Dlatego właściwe ustalenie rozpoznania ma olbrzymie znaczenie nie tylko dla komfortu życia pacjenta, ale również odpowiedniego zaplanowania nadzoru, wyznaczenia kontrolnych badań i poinformowania pacjenta chorego o ryzyku operacji lub postawy wyczekującej.

CEL PRACY

Celem tej pracy jest analiza grupy pacjentów z przedoperacyjnym rozpoznaniem guza torbielowatego trzustki pod kątem częstości występowania nowotworów złośliwych w tej grupie, obecności dysplazji dużego stopnia lub histopatologicznych wykładników transformacji nowotworowej.

MATERIAŁ I METODY

Z grupy pacjentów z rozpoznaniem guza trzustki, będących pod nadzorem zespołu wielospecjalistycznego szpitala uniwersyteckiego (chirurg, gastroenterolog, radiolog) w 2016 roku, wybrano i przeanalizowano chorych kwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Kryteria włączenia do analizy obejmowały: pełnoletność, posiadanie przynajmniej jednego badania obrazowego pola trzustkowo-dwunastniczego, leczenie operacyjne, wynik badania mikroskopowego pooperacyjnego. Do ostatecznej analizy włączono 55 pacjentów.

Porównano rozpoznania przedoperacyjne z rozpoznaniem histopatologicznymi pooperacyjnymi. Oceniono podstawowe dane demograficzne, czas hospitalizacji, występowanie i stopień ciężkości powikłań.

WYNIKI

W 2016 roku zespół interdyscyplinarny sprawował nadzór nad 168 pacjentami z guzami trzustki o różnym charakterze. Pacjenci ci byli omawiani na interdyscyplinarnym konsylium chirurgiczno-gastroenterologiczno-radiologicznym. Oceniano i omawiano aktualne badania obrazowe oraz wyniki badań dodatkowych, aktualny stan pacjenta, zgłaszane dolegliwości. Spośród omawianych pacjentów 55 włączono do analizy, 14 z nich zakwalifikowano do zabiegów z powodu nowotworu torbielowatego. Pacjenci niezakwalifikowani do leczenia operacyjnego zostali objęci nadzorem

zespołu wielospecjalistycznego, zaplanowano kolejne badania obrazowe, zdyskwalifikowano z leczenia operacyjnego z powodu braku zmiany pierwotnej 8 kobiet, średni wiek 58 lat (min. 40; maks. 73), 6 mężczyzn w średnim wieku 58 lat (min. 20; maks. 78). Decyzję podjęto na podstawie badań obrazowych i laboratoryjnych (MRI n = 14, TK n = 14, EUS n = 6, biopsja cienkoigłowa pod kontrolą EUS n = 3, markery nowotworowe n = 14). W trakcie omówienia wysunięto rozpoznania wstępne przedstawione w tabeli 1.

W mikroskopowym badaniu pooperacyjnym stwierdzono następujące rozpoznania: IPMN n = 3, MCN n = 5, rak trzustki n = 3, PZT n = 1, IPMN z komponentą raka inwazyjnego n = 1, torbiel rzekoma n = 1. Raka trzustki stwierdzono u pacjentów zakwalifikowanych ze wstępnym rozpoznaniem IPMN typu I i III (n = 2; n = 1), stopień zaawansowania według klasyfikacji TNM oceniono jako: Adenocarcinoma T3N1Mx (n = 2), Colloid adenoca, T3N1Mx (n = 1), u jednego chorego rozpoznano IPMN, intestinal type, with associated invasive carcinoma, T1N0Mx (n = 1).

Tab. 1. Torbielowate guzy trzustki z podziałem na typy według oceny przed- i pooperacyjnej

Typ zmiany	Ocena przedoperacyjna (n = 14)	Ocena pooperacyjna (n = 14)
IPMN (typ I – 5, typ III – 1)	6	3
MCN (w tym jedno podejrzenie odrostu)	6	5
IPMN typu I z możliwą transformacją	1	1
IPMN typu I lub zmiana w przebiegu PZT	1	1
Rak trzustki	0	3
Torbiel rzekoma	0	1

IPMN (ang. *intraductal papillary mucinous neoplasm*) – wewnątrzprzewodowy brodawkowaty nowotwór śluzotwórczy; MCN (ang. *mucinous cystic neoplasm*) – śluzotwórczy gruczolak torbielowaty; PZT – przewlekłe zapalenie trzustki

Zmiana podejrzana jako odrost MCN oceniono w ostatecznym badaniu jako pseudotorbiel trzustki, u jednego chorego stwierdzono IPMN z dysplazją małego stopnia. Zmiana różnicowana pomiędzy PZT a IPMN typu I w ostatecznej ocenie została zaklasyfikowana jako zmiana w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki.

Średni czas hospitalizacji wynosił: 11 dni (min. 6, maks. 38), dla grupy ze zmianami złośliwymi – 15 dni (min. 6, maks. 38), dla pacjentów z guzami torbielowatymi – 9 dni (min. 8, maks. 12).

Za Clavien i Dindo przyjęto definicję „powikłania chirurgicznego” jako każde zaburzenie zwykłego przebiegu pooperacyjnego (13, 14). Zaobserwowano 7 powikłań (7/14; 50%), w tym stopnia I n = 2, II n = 3, IIIa n = 1. Powikłania III stopnia: konieczność drenażu klatki piersiowej z powodu płynu, IIIb (n = 1): konieczność reoperacji z powodu zacieku żółci. W grupie, w której odnotowano powikłania, średni czas hospitalizacji wynosił 14 dni (min. 9, maks. 38), w grupie, w której nie odnotowano powikłań – 8 dni (min. 6, maks. 10).

Ilość ponownych przyjęć (ang. *readmission rate*) w czasie 30 dni od daty wypisu wynosiła 2, kolejno po 6 i 8 dobach, powodem ponownej hospitalizacji były ropień wątroby, leczony metodami małoinwazyjnymi – drenażem przezskórnym pod kontrolą USG, oraz opóźnione opróżnianie żołądka (DGE) leczone skutecznie farmakologicznie.

DYSKUSJA

Badania obrazowe stanowią w chwili obecnej główne narzędzie diagnostyczne zmian torbielowatych. Należy podkreślić rolę przezbrzusznego badania ultrasonograficznego, będącego najczęściej wykonywanym przesiewowym badaniem jamy brzusznej. Diagnostyka zmian torbielowatych wymaga wykonania kilku badań w różnych technikach obrazowania, złotym standardem są badania tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego z cholangiografią, endosonografia (EUS) z możliwością pobrania materiału diagnostycznego oraz badanie endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej zarezerwowane tylko dla wybranych przypadków (8, 10, 15-17). Niezwykle istotna wydaje się być wzrastająca rola EUS nie tylko w kontekście różnicowania zmian podejrzanych o IPMN. Suzuki i wsp. (18) podkreślają nie tylko rolę różnicowania pomiędzy guzami produkującymi śluz (potencjalnie złośliwe) od zmian nieśluzowych wiążących się z bardzo małym ryzykiem transformacji, ale zwracającą uwagę na zmiany o charakterze granicznym z poszerzeniem przewodu trzustkowego w przedziale 5-9 mm i wskazując konieczność wykonania EUS z biopsją w tej zagrożonej grupie. Wzrasta rola markerów pobieranych ze zmian torbielowatych (18) ze szczególnym uwzględnieniem CEA mającego dobrą wartość predykcyjną oraz markera CA 72.4. Nowe pole dla badań diagnostycznych to przede wszystkim badania genetyczne wykrywające m.in. obecność mutacji KRAS i GNAS, ekspresję EGFR oraz pMAPK, mogących być odpowiedzialne za transformację nowotworową w grupie chorych z IPMN (19).

W grupie pacjentów (n = 6) objętych przedoperacyjnym badaniem EUS trafność rozpoznań przedoperacyjnych po zestawieniu ich z ostatecznym badaniem mikroskopowym wyniosła 83,3% (5, 6).

W światowym piśmiennictwie najwyższe ryzyko transformacji nowotworowej opisywane jest w grupie pacjentów z przedoperacyjnym rozpoznaniem IPMN z przewodu głównego (8, 9, 20, 21). Stwierdziliśmy, że w przeanalizowanym materiale transformacja nowotworowa miała miejsce tylko w grupie pacjentów z przedoperacyjnym rozpoznaniem IPMN, co pokrywa się z doniesieniami ze światowego piśmiennictwa (8, 9). Chorzy ci zostali zakwalifikowani do resekcji z powodu IPMN typu I (n = 3) oraz IPMN III (n = 1). U trzech pacjentów w badaniu pooperacyjnym wykryto raka inwazyjnego T3N1Mx, u jednego chorego guz IPMN z komponentą nowotworu złośliwego (IPMN, intestinal type, with associated invasive carcinoma, T1N0Mx). Obowiązujące wytyczne dotyczące

diagnostyki i postępowania (22) podkreślają rolę EUS w określaniu potencjału złośliwości w guzach torbielowatych, niemniej jednak jest to wciąż badanie o dość ograniczonej dostępności w Polsce, podobne doświadczenie podzielają autorzy pracy.

WNIOSKI

Oceniając zastosowane metody diagnostyczne (techniki radiologii – MRCP, CT, diagnostyki inwazyjnej – EUS, badań laboratoryjnych), nie by-

liśmy w stanie w pełni zróżnicować zmiany torbielowe od raka inwazyjnego. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że w przypadku nowotworów torbielowych podejrzanych jako IPMN lub MCN zasadne jest wczesne postępowanie operacyjne zamiast podejścia polegającego na powtarzanych badaniach obrazowych. Autorzy zgadzają się ze wzrastającą rolą EUS oraz badania biopsyjnego, natomiast nie powinny one wydłużyć ścieżki diagnostycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Basturk O, Coban I, Adsay NV: Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(3): 423-438.
2. Hutchins GF, Draganov PV: Cystic neoplasms of the pancreas: a diagnostic challenge. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 48-54.
3. Yoon WJ, Brugge WR: Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(1): 103-118.
4. Sahani D, Miller J, del Castillo CF et al.: Cystic Pancreatic Lesions: Classification and Management. *J Am Coll Radiol* 2009; 6(5): 376-380.
5. Chen, W: WHO classification of tumors. Pathology Outlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreaswho.html> (data dostępu: 20.09.2017).
6. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D et al.: Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 460-468.
7. Di Cataldo A, Palmucci S, Latino R et al.: Cystic pancreatic tumors: should we resect all of them? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (suppl. 2): 16-23.
8. Tanaka M, del Castillo CF, Adsay V et al.: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-197.
9. Kaimakliotis P, Riff B, Pourmand K et al.: Sendai and Fukuoka Consensus Guidelines Identify Advanced Neoplasia in Patients With Suspected Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(10): 1808-1815.
10. Bhosale P, Balachandran A, Tamm E: Imaging of benign and malignant cystic pancreatic lesions and a strategy for follow up. *World J Radiol* 2010; 2(9): 345-353.
11. Halloran CM, Ghaneh P, Bosonnet L et al.: Complications of pancreatic cancer resection. *Dig Surg* 2002; 19(2): 138-146.
12. Büchler MW, Friess H, Wagner M et al.: Pancreatic fistula after pancreatic head resection. *Br J Surg* 2000; 87(7): 883-889.
13. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2): 205-213.
14. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al.: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250(2): 187-196.
15. Pieńkowska J, Gwoździwicz K, Gorycki T, Studniarek M: Diagnostyka obrazowa torbielowatych guzów trzustki. *Post Nauk Med* 2015; XXVIII 8B): 30-37.
16. Jabłońska B: Pancreatic cysts: etiology, diagnosis and management. *Cent Eur J Med* 2014; 9(1): 92-107.
17. Thosani N, Thosani S, Qiao W et al.: Role of EUS- FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(10): 2756-2766.
18. Suzuki R, Thosani N, Annangi S et al.: Diagnostic yield of EUS-FNA-based cytology distinguishing malignant and benign IPMNs: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2014; 14(5): 380-384.
19. Kuboki Y, Shimizu K, Hatori T et al.: Molecular biomarkers for progression of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreas* 2015; 44(2): 227-235.
20. Gaujoux S, Brennan MF, Gonen M et al.: Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg* 2011; 212(4): 590-600.
21. Carpizo DR, Allen PJ, Brennan MF: Current management of cystic neoplasms of the pancreas. *Surgeon* 2008; 6: 298-307.
22. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T et al.: Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017; 17(5): 738-753.

otrzymano/received: 5.03.2018
zaakceptowano/accepted: 26.03.2018