

# Mikrocystický serózný cystadenóm pankreasu – kazuistika zriedkavého nádoru

MUDr. Kristína Giertlová<sup>1</sup>, prof. MUDr. Ľudovít Danihel, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Matej Bendžala, PhD.<sup>2</sup>,  
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.<sup>2</sup>, MUDr. Ľudovít Danihel, ml.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ústav patologickej anatómie LF UK a UNB, Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou, Bratislava

<sup>2</sup>I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

<sup>3</sup>III. chirurgická klinika LF UK a UNsP Milosrdní bratia, Bratislava

**Cieľ:** Cystické lézie pankreasu sa stávajú vďaka rozšírenejšiemu používaniu moderných zobrazovacích metód čoraz častejším nálezom. Presná diagnostika zriedkavejších nádorových cystických lézií a ich diferencovanie od častejších nenádorových procesov je rozhodujúca pre ďalší manažment pacienta.

**Prípad:** V kazuistike opisujeme prípad 76-ročnej pacientky s incidentálnym nálezom suspektného tumoru tela pankreasu prostredníctvom zobrazovacích vyšetrení. Presná diagnostika suspektného neoplastického procesu bola stanovená až po pitve, a to vďaka použitiu špeciálnych histologických farbení a imunohistochemickému vyšetreniu, ktoré viedli k diagnóze mikrocystického serózneho adenómu pankreasu.

**Záver:** Korelácia klinického nálezu a histopatologického vyšetrenia je rozhodujúca z hľadiska cieľenej terapie, ale aj prognózy týchto lézií, keďže rôzne cystické nádory vykazujú odlišný malígný potenciál.

**Kľúčové slová:** serózný cystadenóm pankreasu, cystické lézie pankreasu, pankreatické cystické neoplázie, diferenciálna diagnostika, imunohistochemické vyšetrenie

## Microcystic serous cystadenoma of pancreas – case study of rare tumor

**Purpose:** Thanks to the widespread use of modern imaging techniques, cystic lesions of pancreas are becoming more frequent incidental findings. Correct diagnosis of rare neoplastic cystic lesions and their differentiation from more common non-neoplastic processes is crucial in management of these patients.

**Case:** In this case study we present 76 year old female patient, who was, thanks to the use of imaging techniques, incidentally diagnosed with suspect neoplastic lesion of the body of the pancreas. The final diagnosis of serous cystadenoma was identified after autopsy, with the use of special histologic staining methods and immunohistochemistry methods.

**Conclusion:** Correlation of clinical findings and histopathological examination of tissue samples is critical for the assignment of correct therapeutic measures and assessment of prognosis of these lesions, since various types of pancreatic cystic tumors show different malignant potential.

**Key words:** serous cystadenoma of pancreas, cystic pancreatic lesions, pancreatic cystic neoplasm, differential diagnosis, immunohistochemistry

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(2): 129–131

## Úvod

Vďaka rozšírenejšiemu používaniu senzitivných zobrazovacích metód dochádza k čoraz častejšej diagnostike nádorových aj nenádorových cystických lézií pankreasu (1, 2). Incidentálny nález pankreatických cýst sa opisuje podľa použitej zobrazovacej techniky u 2 až 3 % pacientov pri CT (počítačová tomografia) a až u 15 % pacientov pri MRI (magnetická rezonancia) vyšetrení, pričom nálezy stúpajú s vekom pacientov. Zo všetkých zachytených cystických lézií je približne štvrtina až polovica nádorového pôvodu (3, 4, 5).

Pankreatické cystické neoplázie (PCN) sa napriek vyššej zachytnosti stále radia medzi pomerne zriedkavé tumory, pričom tvoria len 10 – 15 % všetkých nádorov pankreasu (1, 2). PCN tvoria heterogénnu skupinu nádorov s rôznymi demografickými, morfológickými a histologickými

charakteristikami a takisto sa vyznačujú rôznym potenciálom malígnej transformácie (6). Medzi PCN sa zaraďujú štyri hlavné typy nádorov, pričom približne v 50 % sa v resekátoch diagnostikuje intraduktálny papilárny mucinózny nádor (IPMN), v 25 % mucinózny cystický nádor (MCN), v 15 % serózný cystický nádor (SCN) a najmenej častým je solídny pseudopapilárny tumor (SPN) diagnostikovaný v 3 % resekátov. Mucinózne nádory (MCN, IPMN) majú vysoký malígný potenciál, zatiaľ čo SPN má nízke riziko malígnej transformácie a malígný variant SCN bol doteraz popísaný len výnimočne (1, 2, 6).

Nález cýst v oblasti pankreasu predstavuje z klinického hľadiska diferenciálno-diagnostický problém pre možný výskyt malígnych cystických tumorov, ale najmä vysokomalígnych solídnych nádorov so sekundárnymi cystickými zmenami (2). Rozlíšenie medzi jednotlivými druhmi lézií

môže byť náročné, no prostredníctvom vhodných zobrazovacích metód a následného histologického a imunohistochemického vyšetrenia je možné ich diferencovanie a následný správny manažment pacienta (1, 6).

## Kazuistika

76-ročná pacientka bola hospitalizovaná pre zhoršujúce sa renálne parametre pri chronickom obličkovom ochorení na podklade diabetickej nefropatie a hypertenznej nefroangiosklerózy, s prechodom do štádia G5 podľa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Pacientka neudávala žiadne subjektívne ťažkosti gastrointestinálneho charakteru. Brucho bolo objektívne mäkké, nebolestivé a bez hmatateľnej rezistencie. Laboratórne markery pankreatického poškodenia boli negatívne.

**Obrázok 1.** Sonografický obraz cystického ložiska v tele pankreasu



V rámci prípravy na dialýzu pacientka podstúpila sonografické vyšetrenie brucha, ktoré odhalilo v oblasti tela pankreasu tumorózne ložisko zmiešanej echogenity s cystickými zložkami a s cievny komponentom, rozmerov 60 x 47 x 30 mm (obrázok 1). Následne bolo pacientke realizované natívne CT vyšetrenie, ktoré potvrdilo v pankrease hypodenzné, dobre ohraničené ložisko rozmerov 60 x 50 x 35 mm, denzity tekutiny (10 -20 HU). Vzhľadom na nemožnosť podania kontrastnej látky pre zlé renálne parametre nebola možná bližšia špecifikácia ložiska. Retroperitoneálne a mezenterické lymfatické uzliny neboli zväčšené. Po šesťdňovej hospitalizácii, pred diferenciálno-diagnostickým doriešením ložiska v pankrease, pacientka za príznakov renálneho zlyhania exitovala.

Následná pitva potvrdila v tele pankreasu ostro ohraničený tumorózny útvar oválneho tvaru, na reze bledobéžovej farby so sivobelavými jemnými pruhmi, medzi ktorými sa nachádzali početné drobné cystické dutinky s priemerom 1 – 3 mm vyplnené čírou tekutinou. Jedna tretina ložiska bola prekrvácaná (obrázok 2). Zvyšné tkanivo pankreasu bolo bez nápadnej patológie.

Histologicky boli vzorky z ložiska tvorené početnými drobnými cystickými dutinami oddelenými pruhmi väzivového tkaniva s jemnou kapilárnou sieťou, pričom časť dutín bola vyplnená erytrocytmi. Cysty boli vystlané jednou vrstvou prevažne kubických, monomorfných buniek so svetlou eozinofilnou cytoplazmou s centrálnymi malými okrúhlymi jadrami bez zreteľných mitóz a nekroz (obrázok 3). Okolité tkanivo pankreasu nebolo zmenené.

Vzorky tkaniva boli v rámci diferenciálnej diagnostiky podrobené vyšetreniu použitím špeciálnych farbiacich metód a imunohistochemických metód. Bunky vystielajúce cystické dutiny vykazovali ložiskovú PAS pozitivitu, ktorá sa strácala po natrávení diastázou, poukazujúc tak na prítomnosť glykogénu v ich cytoplazme. Pri farbení na hlien (alcianová modrá) nebola v nádorovom tkanive zistená produkcia hlienových látok. Imunohistochemické vyšetrenie dokázalo v bunkách vystielajúcich cystické priesto-

**Obrázok 2.** Makroskopický nález nádoru pankreasu pri pitve



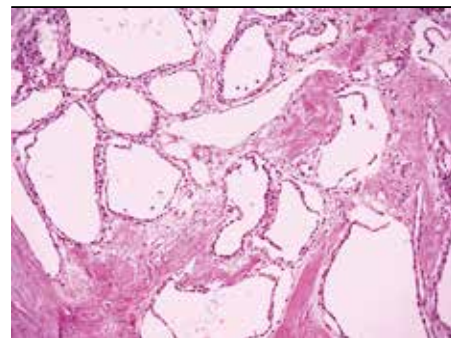
ry expresiu cytokeratínov (AE1/3) (obrázok 4), a, naopak, negativitu vimentín, čo poukázalo na epitelový pôvod nádoru. Markery neuroendokrinnnej aktivity synaptofyzín a chromogranín boli negatívne. Proliferačný marker Ki67 vykazoval menej ako 5 % pozitivitu, čo poukazuje na nízky proliferatívny potenciál nádoru. Na základe vykonaných vyšetrení bola stanovená diagnóza mikrocystického serózneho cystadenómu pankreasu (mikrocystický adenóm).

#### Diskusia

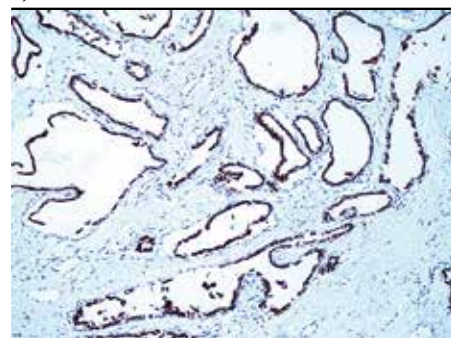
Serózny cystadenóm (SCA) pankreasu je benígny nádor vychádzajúci z centroacinarých buniek zaraďujúci sa medzi relatívne zriedkavé tumory, pričom tvorí len 1 – 2 % všetkých pankreatických nádorov (2, 6, 7). Priemerný vek pacientov v čase diagnózy je 60 rokov, s prevahou postihnutia žien (3 : 1). Pacienti s SCA sú väčšinou asymptomatickí, pričom možné klinické prejavy zahŕňajú nešpecifickú abdominálnu bolesť, nauzeu, vracanie, chudnutie, zriedkavo obštrukčný ikterus, prípadne prítomnosť hmatateľnej intraabdominálnej masy (6, 8). Nádor tvorí dobre ohraničenú, oválnu masu, väčšinou lokalizovanú v oblasti tela, prípadne chvostu pankreasu. Tumor je pomaly rastúci a v čase diagnózy dosahuje priemernú veľkosť 6 cm. Rezná plocha má typický špongiovitý vzhľad s početnými tenkostennými cystami, ktoré sú charakteristicky usporiadané okolo centrálnej väzivovej jazvy hviezdicového tvaru. V niektorých prípadoch môžu byť prítomné degeneratívne zmeny ako prekrvácanie tkaniva, makrocystická degenerácia a v 20 % prípadoch ložiská kalcifikácií v oblasti centrálnej jazvy (1, 2, 8).

WHO (World Health Organisation) klasifikácia rozlišuje päť histologických typov SCA, a to mikrocystický serózny cystadenóm, makrocystický (oligocystický) serózny cystadenóm, solídny serózny adenóm, VHL (von Hippel-Lindau) asociovaný serózny cystadenóm a zmiešanú serózno-neuroendokrinnú neopláziu. Všetky

**Obrázok 3.** Nádorové tkanivo, hematoxilín-eozín. Zväčšené 100-krát



**Obrázok 4.** Expresia cytokeratínov v epitelových bunkách nádoru. Zväčšené 100-krát



varianty majú rovnakú cytologickú a imunohistochemickú charakteristiku nádorových buniek. Rozdiel medzi mikrocystickým a makrocystickým adenómom je vo veľkosti dutín, pričom častejší je mikrocystický serózny adenóm s veľkosťou cýst do 2 cm. Solídny serózny adenóm je typický usporiadaním buniek v hniezdach, pričom menej ako 10 % objemu nádoru je cystického charakteru, prípadne cystická zložka môže úplne chýbať (7). Popisuje sa aj asociácia SCA s VHL syndrómom, ktorý je prítomný až u 90 % týchto pacientov. Nádory u pacientov s týmto syndrómom sú zväčša multifokálne a vyskytujú sa už v mladšom veku. Pri VHL-asociovaných, ale aj pri väčšine sporadických SCA boli opísané mutácie VHL génu lokalizovaného na 3. chromozóme, prípadne strata heterozygotnosti v lokuse VHL génu a takisto zvýšená expresia VEGF (vascular endothelial growth factor) (1, 10). SCA je benígny nádor s dobrou prognózou a veľmi nízkym rizikom malignej transformácie. Maligný variant tohto nádoru označujeme ako serózny cystadenokarcinóm, pričom ide o vzácny tumor, ktorý bol v literatúre doteraz opísaný len v 29 prípadoch. Serózny cystadenokarcinóm je zvyčajne väčší, môže byť lokálne agresívny a na stanovenie jeho diagnózy je podľa definície potrebná prítomnosť vzdialených metastáz, ktoré sú väčšinou lokalizované v pečeni, lymfatických uzlinách a na peritoneu (7, 9).

Väčšina prípadov SCA je odhalených náhodne u pacientov podrobujúcich sa zobra-

zovaciemu vyšetreniu z inej indikácie. Na EUS (endoskopická sonografia) sa typicky zobrazuje nešpecifické hypoechogénne ložisko s prítomnými cystickými priestormi charakteru medového plástu. CT nález charakterizuje ostro ohraničené lobulizované ložisko s hypoechogénnymi štruktúrami. CT a EUS vyšetrenia nemusia vždy odhaliť cystický charakter nádoru, a to ak ide o mikrocystický podtyp. MRI vyšetrenie umožňuje lepšie znázornenie aj drobných cýst, ktoré sa typicky zobrazujú hyperintenzívne v T2 a väčšinou hypointenzívne v T1 váženom obraze. Angiografické vyšetrenie väčšinou zobrazí hypervaskulárnu léziu. Patognomickým je zobrazenie centrálnej jazvy, ktorá je však prítomná len v 30 % prípadov. Keďže nádor nerastie infiltratívne a nekomunikuje s pankreatickým vývodovým systémom, hlavný pankreatický duktus nie je dilatovaný, a jeho dilatácia by mala nabádať na prítomnosť možného malígneho nádoru namiesto SCA. Makrocystický variant sa môže prezentovať malým množstvom väčších cýst, prípadne jednou veľkou cystou, vďaka čomu môže byť zamenený za MCN, IPMN alebo pseudocystu. Solídny variant môže na EUS a CT pripomínať SPN, neuroendokrinný tumor alebo dukálny adenokarcinóm (10, 11, 12).

K stanoveniu definitívnej diagnózy môže pomôcť vyšetrenie cystickej tekutiny získanej EUS-FNA (endoskopická sonografia s tenkoihlovou aspiráciou). Cytologické vyšetrenie takto získaných vzoriek má vysokú špecifitu na určenie malignity, ale keďže sú aspiráty často nízko celulárne, senzitivita tohto vyšetrenia je nízka. Cytologické vyšetrenie prítomnosti hlienu dokáže diferencovať mucinózne lézie. Biochemická analýza aspirátu môže pomôcť rozlíšiť lézie nejasného pôvodu, a to vyšetrením amyláz, ktorých hodnota je vo všeobecnosti nízka pri SCN (< 4,25  $\mu$ kat/l) a zvýšená pri pseudocystách a nádoroch komunikujúcich s vývodovým pankreatickým systémom, ako sú IPMN. Nápomocné môže byť aj vyšetrenie CEA (carcinoembryonic antigen), kedy hodnota < 5 ng/mL podporuje diagnostiku seróznej lézie a hodnota nad 400 ng/mL je špecifická pre mucinózne nádory, treba však brať do úvahy možnosť zvýšenej hladiny CEA v aspiráte z infikovaných pseudocýst (13, 14, 15).

Konečnú diagnózu možno potvrdiť až biopsickým vyšetrením resekátu, ktorý je tvorený cystickými dutinami vystlanými monomorfnými bunkami so svetlou, PAS pozitívnu cytoplazmou a typickým imunoprofilom nádorových

buniek svedčiacich o ich epiteliálnom pôvode (epiteliálny membránový antigén, cytokeratíny) bez positivity neuroendokrinných markerov (chromogranín, synaptofyzín) (2, 7). V prípade potvrdenia serózneho cystadenómu, vzhľadom na jeho benígny charakter s veľmi nízkym malígnym potenciálom, sa odporúča dispenzarizácia a kontrola progresie tumoru zobrazovacími technikami v pravidelných intervaloch, s následnou resekciami v prípade vzniku klinických príznakov alebo rýchlej progresie veľkosti nádoru. Resekcia SCA je považovaná za kuratívnu (4, 5, 10).

V rámci diferenciálnej diagnostiky je vzhľadom na rôzny manažment pacientov potrebné odlišiť jednotlivé typy cystických lézií pankreasu. V prvom rade je potrebné odlišiť nádorové a nenádorové cysty a v rámci nádorových cystických lézií odlišiť primárne cystické nádory od vysokomaligných solídnych nádorov so sekundárnou cystickou zložkou. Pri cystických tumoroch je najdôležitejšie odlišiť nemucinózne lézie od mucinóznych, ktoré majú potenciál malígne sa transformovať. Medzi najčastejšie cystické lézie pankreasu sa zaraďujú pseudocysty, ktoré patria medzi nenádorové cysty, zvyčajne sa vyvinú ako komplikácia akútnej, prípadne chronickej pankreatitídy a dosahujú veľkosť 2 – 20 cm. Cystická tekutina je bohatá na pankreatické enzýmy a zvyčajne sterilná. Tieto lézie sa znázorňujú zobrazovacími metódami ako typicky unilokulárne cysty s hrubšou stenou. V niektorých prípadoch môže byť cysta septovaná, vyplnená krvnými koagulami, nekrotickou drvinou alebo infikovaná, čo sa zobrazuje ako hyperechogénne ložiská – pseudocysta tak môže pripomínať MCN, kedy je potrebné doplniť vyšetrenie cystickej tekutiny (1). Po vylúčení pseudocýst je potrebné diferencovať mucinózne cystické lézie, medzi ktoré sa zaraďujú IPMN a MCN. Pri IPMN je ložisko lokalizované najmä v hlave pankreasu a je tvorené viacerými stredne veľkými cystami (5 – 20 mm), ktoré komunikujú s pankreatickými vývodovými cestami, čím spôsobujú dilatáciu pankreatického ductu. MCN je lokalizovaný najmä v tele a chvoste pankreasu a je tvorený väčšími cystami (1 – 2 cm), ktoré obsahujú hustý hlienovitý sekrét a nekomunikujú s pankreatickým vývodovým systémom. Zobrazovacími technikami sa pri malígnych variantoch MCN môžu zobraziť typické kalcifikácie po obvode tumoru. Po potvrdení mucinózne neoplázie sa odporúča vzhľadom na možnosť malígnej transformácie chirurgická resekcia (1, 4, 5).

## Záver

SCA tvorí asi 15 % nádorových cystických lézií pankreasu. Napriek tomu, že ide o benígny nádor s veľmi nízkym rizikom malígnej transformácie, jeho morfológia môže často pripomínať cystické lézie s malígnym potenciálom a spôsobovať tak diferenciálno-diagnostické problémy. Vyšetrenie prostredníctvom zobrazovacích metód doplnené cytologickým a biochemickým vyšetrením cystickej tekutiny dokáže väčšinou diferencovať malígne lézie. V prípade pochybností je možné definitívnu diagnózu stanoviť histologickým vyšetrením s použitím imunohistochemických metód.

## Literatúra

1. Brugge WR. Diagnosis and management of cystic lesions of the pancreas. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(4):375–388.
2. Odze RD, Goldblum JR. *Odze and Goldblum surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract, and pancreas*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
3. Laffan TA, Horton KM, et al. Prevalence of Unsuspected Pancreatic Cysts on MDCT. *American Journal of Roentgenology*. 2008;191(3):802–807.
4. Vege SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology*. 2015;148(4):819–822.
5. Buscaglia J, Clores M, et al. Multidisciplinary diagnostic and therapeutic approaches to pancreatic cystic lesions. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2014;7:81–91.
6. Farrell JJ. Prevalence, Diagnosis and Management of Pancreatic Cystic Neoplasms: Current Status and Future Directions. *Gut and Liver*. 2015;9(5):571–589.
7. Bosman FT. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010.
8. You L, et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of pancreatic cystic tumors. *Chin J Cancer Res*. 2016;28(5):519–527.
9. Dyke TIV, et al. Serous Cystadenocarcinoma of the Pancreas: Clinical Features and Management of a Rare Tumor. *Digestive Surgery*. 2016;33(3):240–248.
10. Zhang X-P. Current perspectives on pancreatic serous cystic neoplasms: Diagnosis, management and beyond. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;8(3):202–2011.
11. Garg N, et al. Differentiating Pancreatic Cystic Lesions. *Clinics in Oncology*. 2016;1:1088.
12. Katsourakis A, et al. Solid Serous Adenoma of the Pancreas: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Surgery*. 2016;2016:1–5.
13. Kowalski T, et al. Management of Patients With Pancreatic Cysts. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(8):649–657.
14. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the diagnosis and treatment of cystic pancreatic neoplasms. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(1):1–9.
15. Karoumpalis I. Cystic lesions of the pancreas. *Annals of Gastroenterology*. 2016;29(2):155–161.

## MUDr. Kristína Giertlová

Ústav patologickej anatómie  
LF UK a UNB

Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
k\_giertlova@yahoo.com

