

A pankreászdaganatok patológiája. A pankreászdaganatok pontos hisztológiai besorolása az adekvát onkológiai terápia alapja

BORKA KATALIN

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Borka Katalin, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai
Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93., tel.: +36-20-825-9660,
e-mail-cím: borka.katalin@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2021. július 12.

Elfogadva:

2021. augusztus 2.

Pankreászrák alatt szűkebb értelemben a pankreatikus duktális adenokarcinómát (PDAC) értjük, mely a pankreász rosszindulatú daganatainak 95%-át alkotja. A daganat nagyon rossz prognózist mutat, melynek egyik oka, hogy gyakran csak előrehaladott, már metasztatikus stádiumban kerül felismerésre. A másik ok, hogy bár az onkoterápia az elmúlt évtizedekben rohamosan fejlődött, e tumorok kezelésében nem tapasztalható szignifikáns javulás. A magyar és nemzetközi elemzések alapján a betegek számának emelkedésével számolhatunk a következő évtizedekben, így kiemelt jelentőséggel bír a medicina bármely szakterületén végzett kutatás, ami a korai diagnózist és a hatékonyabb kezelési stratégiák kialakítását szolgálja. Fontos azonban ismerünk az egyéb jó- és rosszindulatú exokrin és neuroendokrin eredetű daganatokat, a daganatmegelőző állapotokat is, hiszen a megfelelő kezelés alapfeltétele a pontos patológiai diagnózis. Az összefoglaló bemutatja a daganatok patológiai diverzitását, részletesen kitérve azok makroszkópos, mikroszkópos és immunhisztokémiai jellegzetességeire. *Magy Onkol* 65:206-213, 2021

Kulcsszavak: pankreászdaganatok, szövettani variánsok, pankreatikus duktális adenokarcinóma, daganatmegelőző állapotok

Pancreatic cancer in the narrower sense is defined as pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which accounts for 95% of malignancies of the pancreas. The tumor has a very poor prognosis, one of the reasons being that it is often only recognized at an advanced, already metastatic stage. Another reason is that although oncotherapy has developed rapidly in recent decades, there has been no significant improvement in the treatment of these tumors. Based on Hungarian and international analyses, we can expect an increase in the number of patients in the coming decades, so research in any field of medicine is of paramount importance for early diagnosis and the development of more effective treatment strategies. However, it is important to know the other benign and malignant exocrine and neuroendocrine tumors, the precursor lesions, as the basic condition for proper treatment is an accurate pathological diagnosis. The summary presents the pathological diversity of tumors, detailing their macroscopic, microscopic, and immunohistochemical characteristics.

*Borka K. Pathology of pancreatic tumors. *Magy Onkol* 65:206-213, 2021*

Keywords: *pancreatic cancers, histomorphological variants, pancreatic ductal adenocarcinoma, precursor lesions*

BEVEZETÉS

A pankréász eredetű daganatok nagyon széles spektrumú szöveti képet mutatnak, és ennek megfelelően a betegek prognózisa is nagyon eltérő. A Nemzeti Rákregiszter és a KSH adatai alapján az elmúlt 10 évben a betegség incidenciája 18, a mortalitása 15%-os emelkedést mutatott [1. táblázat]. A leggyakoribb rosszindulatú hasnyálmirigy-daganat a PDAC, mely az USA-ban a 3. leggyakoribb daganatos halálok és várhatóan 2030-ra az incidencia növekedésével a második helyre kerül [1]. Magyarországon is hasonló növekvő incidencia várható [2].

A pankréászdaganat onkoterápiája pontos beállításának alapfeltétele a tumor természetének specifikálása. A labor- és képalkotó diagnosztika mellett a pontos diagnózist a preoperatív vékonytű-aspirációs biopszia (1.a ábra) és a hisztológiai jellegzetességeket mutató vastagtű-biopsziás mintavétel, az intraoperatív aspirációs biopszia és/vagy fagyasztásos vizsgálat is segítheti, és az utóbbiak egyben befolyásolják a műtéti technika és az operáció kiterjesztésének megválasztását. A személyre szabott posztoperatív kezelés bázisa a reszekátum nemzetközileg standardizált makroszkópos feldolgozása, a teljes körű hisztológiai és molekulárpitológiai értékelés során meghatározott prognosztikai és prediktív faktorok.

A PANKREÁSZDAGANATOK OSZTÁLYOZÁSA

A pankréászdaganatok epiteliális és nem epiteliális differenciációt mutatnak, biológiai viselkedésüket tekintve benignus, premalignus és malignus daganatokat különíthetünk el. Az epiteliális daganatok exokrin, illetve endokrin eredetűek lehetnek, és az exokrin daganatokat tovább klasszifikálhatjuk duktális és acináris eredetű neopláziákra. A daganatok osztályozása a 2019-es WHO-beosztás alapján történik [2. táblázat] [3].

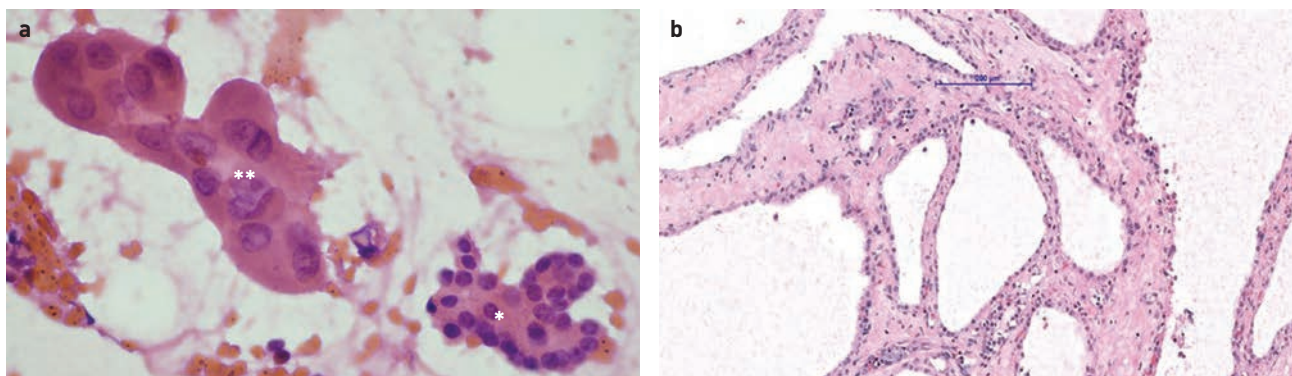
Benignus daganatok

A ritka, főként idősebb nőkben kialakuló szerózus cisztadenóma általában a pankréázt testben, -farokban alakul ki szoliter daganatként. A klinikai képalkotó vizsgálatokkal is jól észlelhető centrális, csillag alakú heggel rendelkező, 1 cm-nél kisebb cisztákból felépülő, jól körülírt, ún. mikrocisztás cisztadenóma a leggyakoribb variáns (1.b ábra), de megkülönböztetünk makrocisztás/oligocisztás, szolid és az egész szervre kiterjedő, ún. diffúz típust is. A cisztákat glikogént tartalmazó kuboidális, monomorf daganatsejtek bélelik, melyek inhibin-, MUC-6- és GLUT-1-ellenes antitesttel pozitívak. A VHL gén csírasejtes mutációjával rendelkező betegek 35–90%-ában e daganat alakul ki; amennyiben familiáris

1. TÁBLÁZAT. Incidencia- és mortalitási adatok (2009–2018) Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter és a KSH adatai alapján

Incidenia	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Férfiak	1201	1125	1146	1272	1337	1315	1407	1441	1419	1352
Nők	1204	1200	1138	1307	1427	1429	1504	1600	1391	1499
Összesen	2405	2325	2284	2579	2764	2744	2911	3041	2810	2851
Mortalitás	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Férfiak	897	863	942	950	943	958	946	1056	1084	1071
Nők	940	985	908	1053	1033	1041	1032	1122	1144	1082
Összesen	1837	1848	1850	2003	1976	1999	1978	2178	2228	2153

(A statisztikai adatokat köszönjük dr. Kenessey Istvánnak, a Nemzeti Rákregiszter vezetőjének)



1. ÁBRA. a. Vékonytű-aspirációs citológia: normális duktális epitélisejtek (*) és polimorf, hiperkróm magvú daganatsejtek csoportjai (**). b. szerózus cisztadenóma szöveti képe

2. TÁBLÁZAT. A pankreászdaganatok WHO-beosztása

BENIGNUS EPITELIÁLIS DAGANATOK ÉS DAGANATMEGELŐZŐ ÁLLAPOTOK

szerózus cisztadenóma
 makrocisztás [oligocisztás] szerózus cisztadenóma
 szolid szerózus adenóma
 Von Hippel–Lindau-szindrómával asszociált szerózus cisztikus neoplázia
 kevert szerózus-neuroendokrin neoplázia
 szerózus cisztadenokarcinóma
 glanduláris intraepiteliális neoplázia, low-grade
 glanduláris intraepiteliális neoplázia, high-grade
 intraduktális papilláris mucinózus neoplázia low-grade intraepiteliális neopláziával
 intraduktális papilláris mucinózus neoplázia high-grade intraepiteliális neopláziával
 intraduktális papilláris mucinózus neoplázia invazív karcinómával
 intraduktális onkocitás papilláris neoplázia
 intraduktális onkocitás papilláris neoplázia invazív karcinómával
 intraduktális tubulopapilláris neoplázia
 intraduktális tubulopapilláris neoplázia invazív karcinómával
 mucinózus cisztikus neoplázia low-grade intraepiteliális neopláziával
 mucinózus cisztikus neoplázia high-grade intraepiteliális neopláziával
 mucinózus cisztikus neoplázia invazív karcinómával

MALIGNUS EPITELIÁLIS TUMOROK

duktális adenokarcinóma
 koloid karcinóma
 poorly cohesive karcinóma
 pecsétgyűrűsejtes karcinóma
 medulláris karcinóma
 adenoskvamózus karcinóma
 epidermoid karcinóma
 nagysejtes karcinóma rabdoid fenotípussal
 differenciálatlan karcinóma
 differenciálatlan karcinóma oszteoklasztszerű óriássejtekkel
 acinussejtes karcinóma
 acinussejtes cisztadenokarcinóma
 kevert acináris-neuroendokrin karcinóma
 kevert acináris-endokrin-duktális karcinóma
 kevert acináris-duktális karcinóma
 pankreatoblasztóma
 szolid pszeudopapilláris neoplázia (SPN)
 szolid pszeudopapilláris neoplázia (SPN) high-grade diszpláziával

NEUROENDOKRIN NEOPLÁZIÁK

pankreatikus neuroendokrin mikroadenóma (<5 mm)
 neuroendokrin tumor, Grade 1, 2, 3
 neuroendokrin tumor, nem funkcionáló
 onkocitás, pleomorf, világossejtes, cisztikus
 funkcionáló neuroendokrin tumorok
 inzulinóma
 gasztrínóma
 VIPóma
 glukagonóma
 szomatostatínóma
 ACTH-t termelő tumor
 szerotonint termelő tumor karcinoid szindrómával vagy anélkül
 neuroendokrin karcinóma
 kissejtes neuroendokrin karcinóma
 nagysejtes neuroendokrin karcinóma
 kevert neuroendokrin nem neuroendokrin neoplázia (MiNEN)
 kevert acináris endokrin karcinóma
 kevert acináris neuroendokrin karcinóma
 kevert acináris endokrin duktális karcinóma

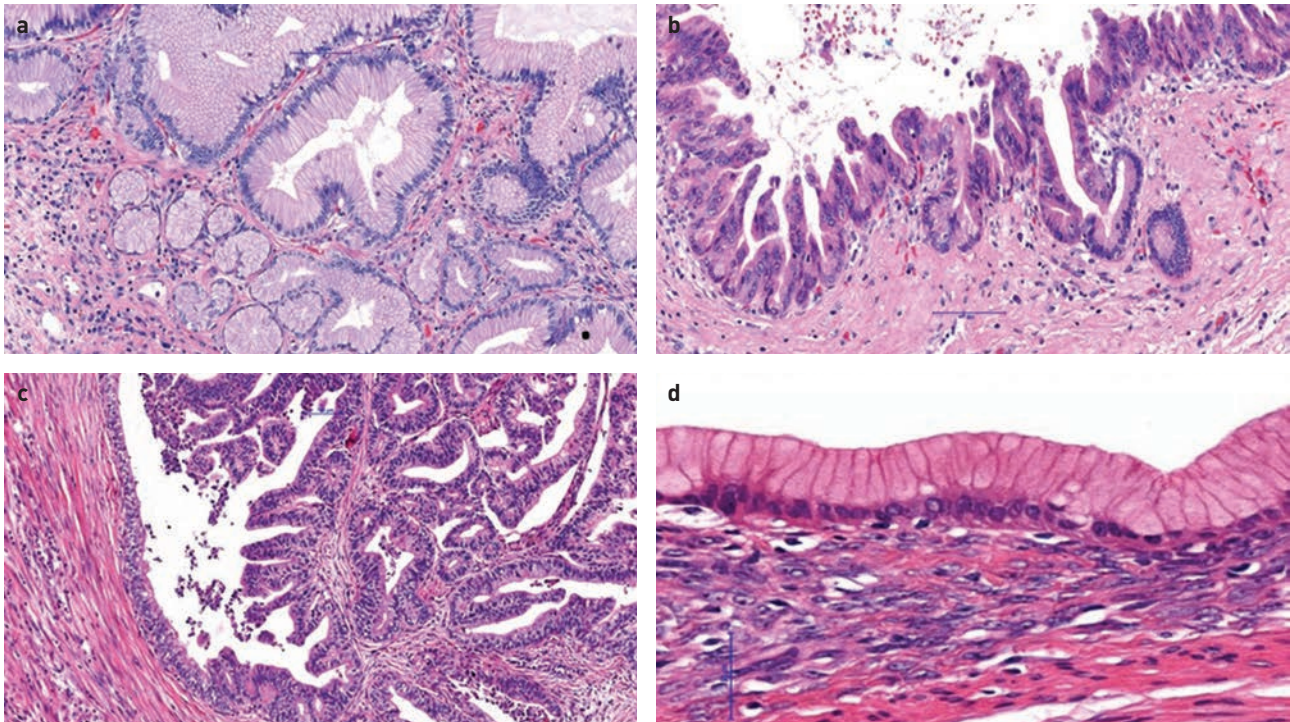
daganatként jelentkeznek, akkor multiplexek, a hasnyálmirigy egészét érintik. A lokálisan agresszív, a környező struktúrákat beszűrő, májjátétet adó szerózus cisztadenokarcinóma extrém ritka, 1-1 esetet közöltek csak az irodalomban [3].

Daganatmegelőző állapotok

A képkötő vizsgálatokkal nem látható, incidentálisan felismert, mikroszkópos prekursor elváltozás a pankreatikus/glanduláris intraepiteliális neoplázia (PanIN) és az atípusos lapos (flat) lézió (AFL). A PanIN kicsi (<0,5 cm), mucinózus papilláris intraepiteliális neoplázia, duktális fenotípust mutat és a molekuláris eltérések kumulálódásával párhuzamosan súlyosbodó diszpláziával a low- és high-grade PanIN jön létre (2.a,b ábra). A normális, tumormentes pankreászok 16%-ában low-grade, míg a duktális adenokarcinóma mellett 82%-ban high-grade PanIN észlelhető. A KRAS-mutáció a low- és high-grade PanIN elváltozásokban is nagyon gyakori, CDKN2A-, TP53- és SMAD4-mutáció csupán high-grade PanIN-ban látható, de jóval alacsonyabb mértékben, mint az invazív daganatokban. Az AFL reaktív strómával övezett, lapos, kuboidális, citológiai atípiát mutató sejtekből áll, jelenléte familiáris daganatra utal. Mindkét duktális premalignus elváltozás acináris sejtekből is kiindulhat acináris-duktális metaplázia (ADM) talaján, mely a karcinogenezis „metaplázia-diszplázia szekvenciáját” bizonyítja [4].

A PDAC makroszkópos prekursora az intraduktális papilláris mucinózus neoplázia (IPNM), a mucinózus cisztikus neoplázia (MCN) és az intraduktális tubulopapilláris neoplázia (ITPN). A férfiakban gyakrabban megfigyelhető IPNM 5 mm-nél nagyobb, fő duktuszban, mellékági duktuszokban vagy mindkettőben is kialakulhat, és a hisztomorfológiai és immunhisztokémiai profil alapján gasztrikus, intesztinális és pankreatobiliáris (2.c ábra) fenotípusú lehet. Az onkocitás IPNM a speciális biológiai sajátosságok miatt külön entitás, gyakran mutat high-grade diszpláziát, kiújulásra is hajlamos, a prognózis mégis kitűnő a sebészeti ellátás után. A főduktustípusú IPNM általában intesztinális, ritkábban pankreatobiliáris, gasztrikus vagy onkocitás típusú, míg a mellékági IPNM csaknem mindig gasztrikus megjelenésű. A citológiai atípiá alapján az IPNM-ek low- és high-grade csoportba sorolhatók. A KRAS-mutáció mellett a GNAS-mutáció is észlelhető, ellentétben a PanIN elváltozások többségével. A GNAS-mutációt szignifikánsan többször észleljük az intesztinális szubtypusban, míg a KRAS-mutáció a gasztrikus IPNM jellemzője. Hasonlóan a PanIN lézióhoz, a CDKN2A-, TP53- és SMAD4-mutáció predominánsan a high-grade IPNM-ben és az IPNM-hez asszociált invazív karcinómában gyakoribb [3, 4].

Az ITPN szintén a duktális rendszerben megjelenő premalignus lézió, viszont ritkán termel mucint és általában nem cisztikus. A tubuláris, néhol papilláris struktúrákat alkotó sejtek high-grade differenciációt mutatnak. Az ITPN-re nem jellemző a KRAS-, GNAS-mutáció, ellentétben az IPNM-ekkel, míg PIK3CA-mutáció gyakrabban fordul elő benne. Mindez



2. ÁBRA. Prekurzor elváltozások: a) low-grade PanIN: magas, mucint termelő, jól orientált, monomorf sejtek; b) high-grade PanIN: mikropapillaris struktúrákat alkotó, polaritásukat veszített, megnagyobbodott, irreguláris maggal és prominens nukleolusszal rendelkező sejtek; c) pankreatobiliáris, főduktusz típusú IPMN: a komplex papillákat atípusos, mucint termelő, megnagyobbodott maggal rendelkező daganatsejtek alkotják; d) mucinózus cisztikus neoplázia: a mucinózus hámmal bélelt ciszták falában ovariális stróma látható

aláhúzza azt a tényt, hogy a különböző immunhisztokémiai profilt mutató ITPN és az IPNM egymástól eltérő entitás [3. táblázat] (3, 4).

A mucinózus cisztikus neoplázia (MCN) többnyire középkorú nők disztális pankréaszában alakul ki. A multilokuláris nagy, vastag falú, néha meszesedést tartalmazó ciszták a ductuszrendszerrel összefüggést nem mutatnak. A low-grade tumorokat alkotó cisztákat egyrétegű mucinózus epitél béleli, mely alatt karakterisztikus, ún. ováriumszerű, immunhisztokémiai vizsgálattal ösztrogén- és progeszteron-receptor-pozitív stróma észlelhető [2.d ábra]. A high-grade elváltozásokban a papillaris struktúrák komplexitása és szolid

területek is láthatóak. A daganat KRAS-mutációt mutat, míg a GNAS-mutáció általában nem jellemző [3].

Az intraduktális papillaris mucinózus neoplázia (IPNM), a mucinózus cisztikus neoplázia (MCN) és az intraduktális tubulopapillaris neoplázia (ITPN) is asszociálódhat invazív daganattal [2. táblázat].

Malignus daganatok

Duktális adenokarcinóma (PDAC)

A PDAC a leggyakoribb pankréász eredetű malignus daganat (85–90%), többnyire a hasnyálmirigy feji régiójában alakul ki és a közös epevezeték obstrukcióját okozva fájdalomtalan

3. TÁBLÁZAT. Az IPMN és ITPN immunhisztokémiai profilja

Típus	MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CK20	CDX2
Intesztinális IPMN	-	+	+	+	+	+
Pankreatobiliáris IPMN	+	-	+	+	-	-
Gasztrikus IPMN	-	-	+	+	-	-
Onkociter IPMN	+	kehelysejtekben	kehelysejtekben	+	+/-	-
ITPN	+ (fokális)	-	-	+	-	-

IPMN: intraduktális papillaris mucinózus neoplázia, ITPN: intraduktális tubulopapillaris neoplázia, MUC1: mucin 1, MUC2: mucin 2, MUC5AC: mucin 5AC, MUC6: mucin 6, CK20: citokeratin 20, CDX2: caudal type homeobox 2

sárgasághoz [Courvoisier-tünet] vezet. A szolid, fehéressárga, rosszul körülírt daganatot többnyire késői, előrehaladott (2–4 cm, T2), regionális nyirokcsomóáttétet adó stádiumban diagnosztizálják (3.a ábra), a testben és farokban keletkező daganat már a környező struktúrákat (peripankreatikus zsírszövet, duodenum, gyomor, vena portae) is infiltrálja (3.a ábra). A betegek átlagéletkora 66 év, az átlagos 5 éves túlélés csak 7%.

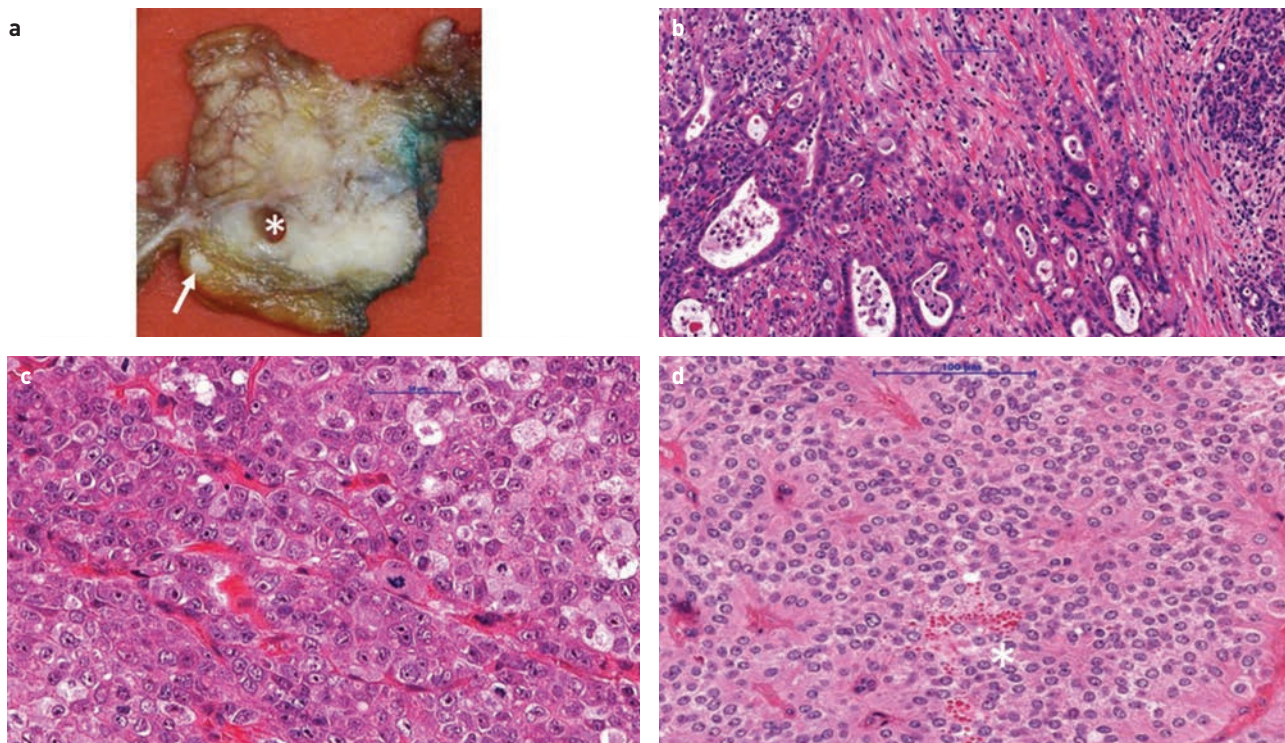
A pontos diagnózis érdekében nagyon fontos a precíz makroszkópos feldolgozás. A cirkumferenciális felszínek (retroperitoneális, processus uncinatus, arteria vena mesenterica superior) festéssel való jelölése mellett a transzszekciós felszínt is megfestjük, majd a speciment szuperior-inferior irányban longitudinálisan szeletelt metszésekkel vizsgáljuk. A nyirokcsomóstátusz megállapításához minimum 10 nyirokcsomó vizsgálata szükséges, így lehetőség van a pontos nyirokcsomóarány (daganatosan infiltrált/összes vizsgált nyirokcsomó) megadására. A cirkumferenciális, körkörös reszekciós felszín értékelésekor az 1 mm-es szabály követendő: valódi R0 (R0 wide) esetén a reszekciós felszínen tumorsejtek nincsenek jelen, illetve attól legalább 1 mm-re helyezkednek el. A reszekciós felszínhez 1 mm-nél közelebb lévő tumorsejtek esetén az R státusz R1-1 mm (R0 narrow). Nagy metaanalízisek alapján elmondható, hogy R0 reszekciós felszín esetén a betegek

szignifikánsan jobb túlélést mutatnak az R1-1 mm és R1 stádiumú betegekhez képest [4, 5].

Szövettanilag a daganat desmoplasztikus strómával övezett atípusos tubuláris mirigyekből épül fel, melyek közép- vagy kis duktusokra emlékeztetnek, szolid, kribiform struktúrák és néhány sejtéből álló sejtcsoportok is előfordulhatnak (3.b ábra). A prognosztikai jelentőséggel bíró grade-érték megadása a CAP- (College of American Pathologists) protokoll alapján történik [3].

Az adenokarcinóma diagnózisa H&E festés alapján lehetséges, kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatokra csak a primer pankreász-adenokarcinóma és metasztázis elkülönítésében van szükség. A PDAC a hámeredetet bizonyító citokeratinok (CK7, CK19, CK8 és néha CK20) mellett CEA, CA19-9, CA125, MUC1, MUC4, MUC5AC markereket is expresszál. Sokszor jelent nehézséget a daganatos mirigyek és az atrofias állományban jelen lévő, a stróma által összenyomott tumormentes duktusok elkülönítése. A diffúz p53-expresszió, a SMAD4-expresszió hiánya támogatja a karcinóma diagnózisát, CEA- és MUC1-ellenes antitesttel a tumoros mirigyek gyakran apikális és citoplazmatikus expressziót mutatnak, míg a reaktív mirigyekben csak apikálisan expresszálódnak [4].

Más daganatokhoz hasonlóan hasnyálmirigyrák esetén is nő a neoadjuváns kezelés jelentősége, főként a primeren



3. ÁBRA. Malignus daganatok: a) a ductus choledochust (*) infiltráló, a peripankreatikus zsírszövetben levő nyirokcsomóba áttétet adó (nyíl) PDAC; b) pankreatikus duktális adenokarcinóma: Grade 2-es differenciációt mutató adenokarcinóma infiltrációja desmoplasztikus strómában; c) acinus-sejtes karcinóma; d) szolid pszeudopapilláris neoplázia (*hialinglobulusok)

nem reszekálható vagy borderline reszekabilitású daganatok esetén. A jelenleg használt CAP TRG (tumorregressziós grade) rendszer a viabilis daganatsejtek és a terápiaindukált fibrózis kiterjedésén alapszik: 0) komplett válasz: nincs reziduális tumorsejt; 1) jelentős/közel komplett válasz: minimális reziduális tumor (egyes/kis tumorsejtcsoportok); 2) közepes/részleges válasz: tumorsejtek regresszió jelével (kifejezett fibrózis); 3) kicsi/nincs válasz: kiterjedt reziduális tumor regresszió jele nélkül. Nehézséget okoz a terápiaindukált fibrózis elkülönítése a daganatos neostrómától és a krónikus pankreatitisszel járó kötőszövet-szaporulattól [6].

A PDAC-nek számos morfológiai variánsa létezik. A „klasszikus” daganathoz hasonló patogenezissel rendelkezik az adenoszkvamózus, az anaplasztikus (differenciálatlan) karcinóma, a differenciálatlan karcinóma oszteoklaszt típusú óriássejtekkel, a mikropapillaris karcinóma, a pecsétgyűrűsejtes karcinóma és a nagy duktusz típusú karcinóma. A klasszikus adenokarcinómához képest rosszabb prognózissal rendelkező adenoszkvamózus karcinómáról akkor beszélhetünk, ha a laphámkomponens minimum 30%-ban van jelen a daganatban. Ugyancsak rosszabb túlélést mutatnak az anaplasztikus karcinómával diagnosztizált betegek is. A szolid struktúrákat vagy szigeteket alkotó, polimorf vagy multinukleáris daganatsejtek vimentin- és citokeratin-koexpressziót mutatnak. A differenciálatlan oszteoklaszt típusú óriássejtek hisztiociter eredetűek, CD68-pozitívak. A mikropapillaris karcinóma az emlő hasonló elnevezésű tumorára emlékeztetően EMA-ellenes immunhisztokémiai reakcióval ún. „inside out” mintázatú, MUC1- és E-kadherin-pozitív. A nagyon ritkán előforduló pecsétgyűrűsejtes karcinómában a pecsétgyűrűsejtek aránya több mint 50%. A klasszikus adenokarcinómákhoz hasonlóan rossz prognózisú, nagy duktusz típusú variáns dilatált duktuszokból épül fel, ezáltal utánozza a nem invazív cisztikus daganatokat. A koloid, medullaris és hepatoid karcinómában a fentiek-től eltérő molekuláris eltéréseket mutattak ki. A GNAS- és KRAS-mutációt is hordozó koloid (mucinózus) karcinóma többnyire high-grade intesztinális IPNM-mel asszociálódik, a betegek 5 éves túlélése jobb a PDAC-hez képest (50%). A szinciciális növekedési mintázatú, nekrotikus, pushing infiltrációs széllal bíró medullaris karcinóma a kolorektális daganatokhoz hasonlóan mikroszatellita-instabilitást (MSI) mutat. A hepatoid karcinómák a pankréaszban extrém ritkán fordulnak elő [4].

Acinussejtes karcinóma (ACC)

Az ACC a pankréasz malignus daganatainak kevesebb mint 1%-át alkotja. Többnyire a késői felnőttkorban jelenik meg, de 6%-ban gyermekkorban is előfordul. A tumor általában sporadikus, de Carney-komplex, Peutz-Jeghers- és Lynch-szindróma részeként, valamint csíravonalas FAP- és BRCA1-mutációt mutató betegekben kialakulhat. A daganat kialakulásában számos genetikai alteráció mellett a MYC, APC gén is patogenetikai jelentőséggel bír. A ritkán AFP-emelkedést okozó

daganat 60%-ban már a diagnóziskor távoli áttétet ad, az átlagos 5 éves túlélés 45%. A betegek 15%-ában metasztatikus zsírnekrózis, perifériás eozinofília, ízületi fájdalom alakul ki az emelkedett szérumlipáz miatt [1]. A puha, jól körülírt daganatban a normális acinussejtekre emlékeztető, megnagyobbodott monomorf maggal és prominens nukleolusszal, finoman granulált, eozinofil, PAS-diasztáz-pozitív citoplazmával rendelkező, acináris struktúrákat vagy sejtmézöket formáló tumorsejtek tripszin-, kimotripszin-, lipáz- és bcl10-pozitívak (3.c ábra). A bcl10-pozitivitás segít a neuroendokrin (NE) daganattól és adenokarcinómától való elkülönítésben. Ritka altípus a duktális vagy neuroendokrin karcinómával (MiNEN – ld. neuroendokrin daganatok) kevert daganat. A differenciáldiagnosztika során szolid pseudopapillaris neopláziától (SPN) és pankreatoblasztómától kell elkülönítenünk [1, 3].

Pankreatoblasztóma (PB)

A pankreatoblasztóma ritka acináris differenciációt mutató, szérum-AFP- és -lipázemelkedéssel járó gyermekkori daganat (átlagéletkor 5 év). Pankreatikus pannikulitist okozhat és Beckwith-Wiedemann-szindrómával való társulását is leírták. Az 5 éves túlélés kb. 50%. Az acinussejtes karcinómához hasonló szöveti szerkezetet mutató daganatban karakterisztikusan ún. szkvamoid fészkek láthatóak. A tumorban NE és duktális komponens is jelen lehet, valamint β -katenin magi expressziója is megfigyelhető. A differenciáldiagnosztika során NE neoplázia, szolid pseudopapillaris neoplázia, acinussejtes karcinóma és egyéb gyermekkori daganat (Wilms-tumor, hepatoblasztóma) áttéte jön szóba [1, 3].

Szolid papillaris neoplázia (SPN)

A pankréasz low-grade malignus daganatának, a szolid papillaris neopláziának (Franz-tumor) sejtes eredete jelen ismereteink szerint ismeretlen, kialakulásában a WNT/ β -katenin és a Notch szignáltranszdukciós útvonal játszik szerepet. A főként fiatal nők disztális pankréaszában kialakult daganat hasi diszkomfortérzés, fájdalom miatt végzett vizsgálatok során incidentálisan kerül felfedezésre, tumormarker-emelkedést nem okoz.

A szoliter, kerek, jól körülírt, tokkal rendelkező, nagyméretű (átlagos méret: 8–10 cm), bevérzett, nekrotikus daganat szolid és cisztikus területeket tartalmaz. A szolid, papillaris és pseudopapillaris struktúrákat kerek, ovális, elszórtan bizarr maggal, eozinofil, néha vakuolizált citoplazmával rendelkező sejtekben PAS-diasztáz-pozitív, ún. hialinglobulusok láthatók (3.d ábra). A stróma bevérzett, koleszterinkristályokat, meszes területeket, hisztiocitákat tartalmazhat. Immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzése minden esetben szükséges a pontos diagnózishoz. A duktális, neuroendokrin és acinussejtekre jellemző markerek együttes expressziója is mutatja, hogy a daganat hisztogenezise nem köthető egyik pankreatikus sejthez sem. A vimentin-, ciklin D1-, progesteronreceptor-, CD10-, CD99-, CD56-, klaudin 5- és 7-, α 1-antitripszin-pozitív

daganatokban a β -katenin aberráns magi és citoplazmatikus pozitivitása észlelhető, a CK 30–70%-ban pozitív, és fokális pozitivitás mutatható ki NSE- és szinaptofizin-ellenes antitesttel, viszont kromogranin A általában, a CEA és tripszin következetesen negatív. Az SPN elkülönítendő NE daganattól és az acinussejtes karcinómától. A betegek hosszú távú túlélése komplett sebészi reszekció esetén kiváló lokalizált, metasztatikus és recidív esetekben is. Metasztatikus (nyirokcsomó vagy bőr) hajlamra a nagyobb számú mitózis, magi pleomorfia utal [1, 3].

Neuroendokrin neoplázia

A neuroendokrin (NE) neoplázia a pankreász második leggyakoribb malignus daganata [5%]. A betegek átlagos életkora 58 év. A prognózist a pontos tipizálás, a grade határozza meg, összességében 42%-os 5 éves túléléssel számolhatunk [1].

A funkcionáló NE daganatok jól felismerhetők a klasszikus klinikai tünetek alapján, mely alapján megkülönböztetünk inzulinómát, gasztrinómát, VIPómát, glukagonómát, szomatostatinómát, ACTH-termelő tumort, enterokromaffin sejtes karcinoidot, szerotonintermelő tumort. A hormontermelést nem mutató elváltozások később kerülnek felismerésre és nem funkcionáló daganatként nevezzük őket [7].

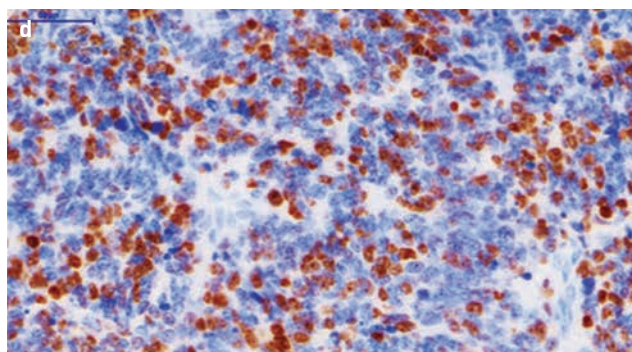
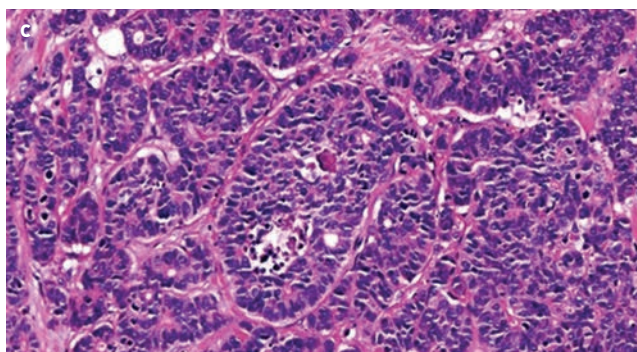
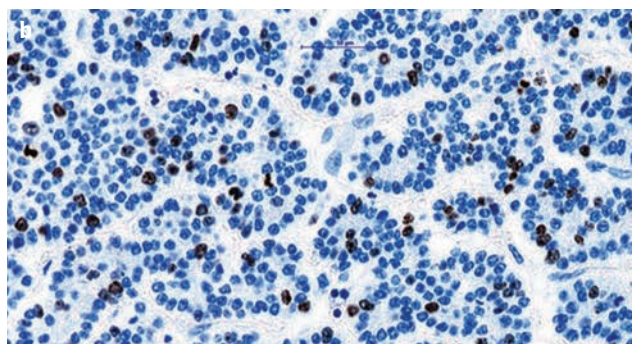
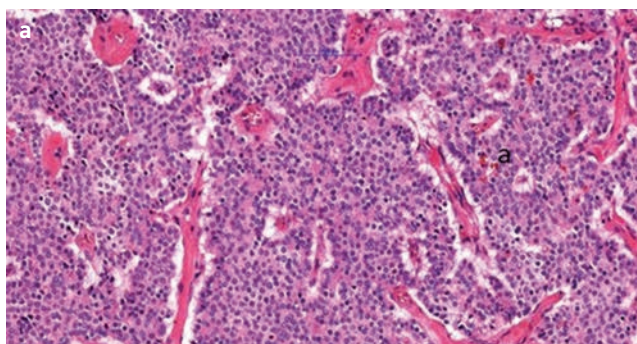
A betegség prognózisát és a terápiát meghatározó grade a mitotikus aktivitás és a Ki-67 proliferációs index alapján állapítható meg [4. táblázat]. A jól differenciált NE tumo-

4. TÁBLÁZAT. A NE daganatok grade értékének meghatározása

Módszer	Ki-67 index	Mitotikus index
Jól differenciált NE daganat		
Grade 1 NET	<3%	<2/10 NNL
Grade 2 NET	3–20%	2–20/10 NNL
Grade 3 NET	>20%	>20/10 NNL
Rosszul differenciált daganat		
Grade 3 NEC	>20%	>20/10 NNL

Mitózisszám: a legnagyobb proliferációs aktivitást mutató területen (hot spot) 50 NNL (nagy nagyítású látótér, 40-es objektív) vizsgálata szükséges. Ki-67 index: az ún. hot spot régiókban 500–2000 tumorsejt alapján adjuk meg. NET: neuroendokrin tumor; NEC: neuroendokrin karcinóma, NNL: nagy nagyítású látótér (×400)

rok (NET) grade 1, 2 és 3 csoportba sorolhatók [4.a,b ábra]. A grade 3-as NET-k 50%-nál alacsonyabb Ki-67 proliferációs indexet mutatnak, de e daganatok agresszívebbek, mint a grade 2-es NET-k. Az általában 50%-nál magasabb Ki-67 proliferációs indexet mutató, rosszul differenciált NE karcinóma (NEC) rapidan progrediál, rossz prognózisú daganat [4.c,d ábra] [7–9]. Fontos megjegyezni, hogy recidíva, metasztázis esetén ismételt biopsziás mintavétel javasolt, mivel előfordul ún. upgrading az újonnan megjelenő daganat



4. ÁBRA. Neuroendokrin daganat: a) NET szövettani megjelenése; b) jól differenciált neuroendokrin daganat (NET): Ki-67-ellenes antitesttel észlelt 10%-os proliferációs index Grade 1-es daganatra utal; c) kissejtes NEC típusos szöveti képe; d) kissejtes karcinóma diffúz magi pozitivitást mutat Ki-67-ellenes antitesttel (70%-os proliferációs index, Grade 3)

területén [10]. A jól differenciált daganatok puhák, vörös vagy fehér színűek, jól körülírtak és a típusos neuroendokrin morfológiát (granulált eozinofil citoplazma, diszpergált, ún. „salt and pepper” kromatin) mutató sejtek fészkeket, acinusokat, trabekuláris struktúrákat alkotnak. A rosszul differenciált daganatok a kis- vagy nagysejtes tüdődaganatra emlékeztető, polimorf sejtekből épülnek föl, melyek nekrozist is mutató sejtcsoportokat vagy diffúz irreguláris mezőket formálnak. Immunhisztokémiai vizsgálatokkal a NE-markerek (szinaptofizin, kromogranin-A) és a peptidhormonok (pl. inzulin, glukagon) expressziója támasztja alá a NE jelleget. A rosszul differenciált daganatokban csak a szinaptofizin fehérje expresszálódik, és a kissejtes tumorokban csupán elszórt sejtekben jelenik meg. A legtöbb (90%) NET sporadikusan jelenik meg, 10%-ban azonban a daganat familiáris megjelenésű [multiplex endokrin neoplázia 1-es típusa (MEN1), von Hippel–Lindau-szindróma (VHL), neurofibromatózis 1 (NF1), szklerózis tuberóza komplex (TSC), glukagonsejtes adenomatózis (GCA)]. Szindrómák részeként észlelt tumorban gyakran

megfigyelhető az ún. hiperplázia-neoplázia szekvencia, mely során a hiperplasztikus nodulus transzformálódik daganattá. Feltételezhető, hogy a sporadikus neuroendokrin tumorok is hasonló hiperplázia-neoplázia szekvencia talaján alakulnak ki. A NEC-k nem kapcsolódnak szindrómákhoz és más a karcinogenezisük is. A sporadikus NET-ben 45%-ban jellemző az ATRX vagy DAXX gén inaktiváló mutációja, a MEN1 gén szomatikus mutációja, valamint az mTOR útvonal is érintett lehet. A NEC-k, hasonlóan a PDAC-hoz, p53- és RB-pozitívak. MinNEN-ben [kevert (mixed) neuroendokrin nem neuroendokrin neoplázia] adenokarcinóma vagy acinussejtes karcinóma kombinálódik NE daganattal, és mindkét komponens aránya meghaladja a 30%-ot. A NET stádiumbeosztása az UICC TNM jól differenciált NE daganatok fejezetében leírtak alapján történik, míg NEC esetén ez megegyezik az adenokarcinómák beosztásával [11]. Differenciáldiagnosztikai szempontból a legfontosabb kórkép az acinussejtes karcinóma, a dedifferenciált adenokarcinóma és a pankreatoblasztóma [1, 3, 7].

IRODALOM

1. Hackeng WM, Hruban RH, Offerhaus GJA, et al. Surgical and molecular pathology of pancreatic neoplasms. *Diagn Pathol* 11:472, 2016
2. Menyhart O, Fekete JT, Györfy B. Demographic shift disproportionately increases cancer burden in an aging nation: current and expected incidence and mortality in Hungary up to 2030. *Clin Epidemiol* 10:1093–1108, 2018
3. Gill AJ, Klimstra DS, Lam AK, Washington MK. Digestive System Tumours. International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours series, 5th ed., vol. 1. Lyon 2019
4. Häberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 4:50, 2019
5. Munding J, Lüttges J, Esposito I, Tannapfel A. [Update of the S3 guidelines for pancreatic cancer. What is new for pathologists?] *Pathologe* 35:509–518, 2014
6. Verbeke C, Häberle L, Lenggenhager D, Esposito I. Pathology assessment of pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: Time to move on. *Pancreatology* 18:467–476, 2018
7. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, WHO/IARC Classification of Tumours, 4th Edition, Ed. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, vol. 10, WHO Press 2017
8. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* 31:1770–1786, 2018
9. Yachida S, Vakiani E, White CM, et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 36:173–184, 2012
10. Panzuto F, Cicchese N, Partelli S, et al. Impact of Ki67 re-assessment at time of disease progression in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. *PLoS One* 12:e0179445, 2017
11. UICC TNM classification of Malignant Tumors, 8th Edition, Ed. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C, Wiley Blackwell, 2016