

Az intraduktális papilláris mucinózus neoplázia (IPMN) jellegzetességei

NÉMETH KRISTÓF, BUDAI ANDRÁS

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

Levelzési cím:

Dr. Budai András, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest, Üllői út 93.
E-mail-cím: budai.andras@med.semmelweis-univ.hu,
tel.: +36 20 956 8040

Közlésre érkezett:

2021. szeptember 2.

Elfogadva:

2021. szeptember 20.

Az egyre inkább elöregedő nyugati társadalomban a 21. századi medicina legnagyobb kihívását a rákos megbetegedések megfelelő kezelése jelenti. Ezek közül is kiemelkedő jelentőségű a pankreatikus duktális adenokarcinóma (PDAC), mely a legmodernebb onkológiai kezelések ellenére is rendkívül kedvezőtlen prognózisú malignitás. A rossz túlélési mutatók hátterében a viszonylag késői stádiumban történő felismerés, a sebészi eltávolítás limitációi és az onkológiai kezelések nem megfelelő hatékonysága állnak. Jelentőségét tovább növeli egyre emelkedő incidenciája is. Ezen okok következményeként egyre erőteljesebb a törekvés az invazív daganatok korai felismerésére, aminek központi részét képezi a hasnyálmirigy daganatmegelőző állapotainak észlelése és megfelelő klinikai ellátása is. Ezek közül is kiemelkedő fontosságú az intraduktális papilláris mucinózus neoplázia (IPMN), mely a hasnyálmirigy leggyakoribb cisztikus prekancerózus állapota. Ezen összefoglaló tanulmányban ismertetjük a legfrissebb evidenciaalapú ismereteket az IPMN etiológiai faktorairól, epidemiológiai jellegzetességeiről, patomorfológiai megjelenési formáiról, illetve korszerű diagnosztikájáról és kezeléséről. *Magy Onkol* 65:223-230, 2021

Kulcsszavak: pankreatikus intraduktális neoplázia, daganatmegelőző állapotok, hasnyálmirigyrák, IPMN

In an increasingly aging Western society, the treatment of the malignant diseases became the greatest challenge of medicine in the 21st century. Among these, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is of particular interest which, in spite of modern oncology treatments, is a malignancy with an unfavorable prognosis. Underlying the poor survival rates, relatively late-stage recognition, limitations of surgical removal, and ineffective oncological treatments can be mentioned. Its importance is further enhanced by its growing incidence. As a consequence of these reasons, there is an increasing effort for the early detection of invasive tumors, the central part of which is the detection and clinical addressing of precancerous conditions in the pancreas. Of these, intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) has a paramount importance. In this review, we present the latest evidence-based knowledge of the etiological factors, epidemiological features, pathomorphological manifestations, most up-to-date diagnosis and treatment of IPMN.

*Németh K, Budai A. All you should know about intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). *Magy Onkol* 65:223-230, 2021*

Keywords: pancreatic intraductal neoplasms, precancerous conditions, pancreatic cancer, IPMN

BEVEZETÉS

Az IPMN a hasnyálmirigy egyik leggyakoribb cisztikus elváltozása, mely egy potenciális rákmegelőző állapot. Klinikai jelentősége abban rejlik, hogy a rendkívül gyakori pankreatikus intraepiteliális neopláziával (PanIN) szemben, mely csak szövettan alapján állapítható meg, képalkotó vizsgálatokkal is viszonylag könnyen detektálható. Ez idáig teljes mértékben nem felderített populációs gyakorisága mellett, sokáig tartó tünetmentessége és esetleges malignus transzformációjának nehéz megítélhetősége/észlelése jelentős mértékben nehezíti adekvát ellátását. Tovább árnyalja a képet, hogy a lézió egyetlen kuratív kezelési lehetőségét a nagy perioperatív mortalitással (5,12%) és morbiditással (48,7%) járó műtét jelenti, így a megfelelő indikáció felállításához részletes kivizsgálásra, széles körű ismeretekre és gondos mérlegelésre van szükség (1, 2). Ehhez elengedhetetlenül fontos a legújabb tudományos eredmények ismerete és a lézióval kapcsolatos információk folyamatos revíziója. A továbbiakban részletesen kitérünk az IPMN legfontosabb aspektusaira, mint az előfordulási gyakoriság, az etiológiai tényezők, diagnosztika, kezelés és patomorfológia.

AZ IPMN EPIDEMIOLÓGIAI JELLEGZETESSÉGEI

Az IPMN incidenciáját tekintve elmondhatjuk, hogy az életkor növekedésével párhuzamosan emelkedik (3). A nem szerepe a kialakulásában kérdéses. Egyes tanulmányok jelentős férfifélségről számolnak be (70%), míg mások gyakoriság tekintetében nem találtak jelentős különbséget a két nem között (férfi vs. nő, 49,1% vs. 50,1%) (4, 5). Prevalenciája a 70–79 éves korosztályban a legnagyobb (6). A gyakoriság becslésére mindössze egyetlen populációalapú epidemiológiai vizsgálat született az elmúlt 4 évtized során Khan és munkatársai jóvoltából, akik 1984 és 2005 között vizsgálták az IPMN előfordulását (3). Adataik szerint az IPMN életkor és nem szerint korrigált kumulatív incidenciája 2,04/100 000 fő/év körül alakul. A pontprevalencia 2005-ben 25,96 eset/100 000 fő, míg ha csak a 60 év feletti korosztályt vizsgálták, akkor ez a szám 99 eset/100 000 főre emelkedett (3). Az előfordulás pontos meghatározását tovább nehezíti, hogy a lézió sokáig tünetmentes, így nem kerül felismerésre sem. Ezt az a megfigyelés is alátámasztja, hogy gyakorisága az elvégzett hasi képalkotó vizsgálatokkal arányosan növekszik, így egyben megállapítható, hogy a diagnosztikus modalitások pontosságnövekedése és az elvégzett vizsgálatok száma több incidentális eset feltárását hozta magával (3). Az American Gastroenterological Association adatai szerint a 70 év felett elvégzett hasi MRI- (magnetic resonance imaging) vizsgálatok 25%-ában kerül leírásra incidentális pankreász-ciszta, melyek hátterében akár 82%-ban IPMN állhat (7, 8). A pontosabb adatokhoz azonban nagyobb méretű, hosszabb időszakot felölelő, populációalapú vizsgálatokra lenne szükség.

ETIOLÓGIAI TÉNYEZŐK SZEREPE PANKREÁSZNEOPLÁZIÁKBAN

Daganatos megbetegedések esetén a rizikófaktorok pontos ismerete kulcsfontosságú lehet a korai diagnózis felállí-

tásában. Az IPMN pontos etiológiai tényezői a mai napig nem tisztázottak, illetve a bizonyítottan rizikófaktoroként azonosítható okok száma is elenyésző. A kutatásokkal alátámasztott rizikótényezők többsége megegyezik a hagyományos pankreatikus duktális adenokarcinómáéval (PDAC). Kiemelendő ezek közül az idősebb életkor, a férfi nem, a krónikus pankreatitisz, a diabétesz mellitusz, valamint a familiárisan halmozott pankreász-adenokarcinóma (6, 9–12). Ugyanakkor a PDAC kialakulásában bizonyítottan fontos szerepet játszó környezeti rizikófaktorok, mint dohányzás, elhízás, alkohol, nem mutatnak összefüggést az IPMN megjelenésével. A dohányzás tekintetében ellentmondásosak a beszámolók; egyes vizsgálatok alapján fokozza a már meglévő IPMN malignus transzformációjának kockázatát, míg más kutatások szerint nem mutatható ki összefüggés az IPMN malignus transzformációja és a dohányzás között (13, 14). Ehhez kapcsolódóan azonban Carr és munkatársai megfigyelték, hogy a dohányosok esetén az IPMN fiatalabb életkorban jelenik meg (15). A diabétesz mellitusz kezelésére adott exogén inzulinbevitel kiemelt rizikófaktoroként szerepel az IPMN kialakulásában (10). Ugyancsak jelentős szerepet kaphatnak a protoonkogén és tumorszuppresszor géneket érintő genetikai szindrómák. Ezt látszik alátámasztani az a megfigyelés, miszerint a familiáris adenomatózus polipózisban (FAP) és a McCune–Albright-szindrómában szenvedő betegek között az IPMN előfordulási gyakorisága a populációs átlaghoz képest emelkedett (16–18). A BCRA1 és 2 mutációi, valamint a hereditér pankreatitisz inkább duktális adenokarcinóma kialakulására hajlamosítanak, az IPMN-hez kötődő szerepük ez idáig nem került feltárássra (19). Peutz–Jeghers-, illetve Lynch-szindrómában mind a PDAC, mind pedig az IPMN előfordulása szignifikánsan gyakoribb (17, 19, 20) (1. táblázat).

A KLINIKAI DIAGNOSZTIKA ELEMEI ÉS MENETE A TERÁPIÁS DÖNTÉSHOZATALIG

Az IPMN a betegek csupán felében okoz panaszokat, ám ezek megjelenése erősen korrelál az elváltozás invazív viselkedésével (21). Leggyakoribb tünete az aspecifikus hasi fájdalom, de ritkán sárgaság, fogyás vagy újkeletű diabétesz mellitusz is felvetheti az elváltozás gyanúját (4). A többi eset incidentálisan kerül leírásra, egyéb okból készült hasi képalkotó vizsgálatok során.

A radiológiai modalitások képezik az IPMN diagnosztika alappillért, mivel a megfelelő protokoll alkalmazása mellett a lézió felfedezésére, típusának differenciálására, a malignizálódási rizikó meghatározására és a műtéti indikáció felállítására is alkalmasak. A betegek megfelelő ellátásához, a képalkotó vizsgálatokon túl, többféle diagnosztikai eszköz együttes alkalmazása szükségeltetik, hiszen a megfelelő terápiás döntés meghozatala a gold standardnak számító szövettani vizsgálat híján rendkívül nehéz feladatot jelent. A kórfolyamat minél pontosabb nyomon követésében az MRI-nek, illetve az MRCP-nek (magnetic resonance cholan-

1. TÁBLÁZAT. Az IPMN és a PDAC kialakulásának ismert rizikófaktorai

	IPMN	IPMN malignizálódása	PDAC	
nem befolyásolható rizikófaktorok	genetikai	familiáris pankreászrák [10] FAP (APC-mutáció) [16] Lynch-szindróma [17] (MSH-2/MSH-6 mutáció) McCune-Albright-szindróma [18] (GNAS-mutáció) Peutz-Jeghers-szindróma [20] (STK11-mutáció)	p16-mutáció [64]	herediter mell- és ováriumrák [19] (BCRA1/2 mutáció) Peutz-Jeghers-szindróma [19] (STK11-mutáció) herediter pankreatitisz [19] (PRSS1-mutáció) familiáris atípusos melanóma [19] (p16-mutáció) Lynch-szindróma [19] (MSH-2/MSH-6 mutáció) I. típusú diabétesz mellitusz [65] „non-O” vércsoport [66]
	demográfiai	idős életkor [6] férfi nem [6]	-	idős életkor [9] férfi nem [9]
befolyásolható rizikófaktorok	környezeti	exogén inzulinhasználat [10]	dohányzás [13]	dohányzás [67] elhízás [68] alkohol [68]
	szerzett betegségek	krónikus pankreatitisz [10] II. típusú diabétesz mellitusz [10]	-	krónikus pankreatitisz [11] II. típusú diabétesz mellitusz [12] IPMN [25] MCN [69]

A táblázatban csoportba szedve láthatóak az IPMN és a PDAC kialakulásához, illetve az IPMN malignus elfajulásához bizonyítottan hozzájáruló rizikófaktorok. A táblázat bal oldalán az egyes rizikófaktorok csoportokra bontva láthatóak (IPMN: intra-ductális papilláris mucinózus neoplázia, PDAC: pankreatikus ductális adenokarcinóma, FAP: familiáris adenomatózus polipózis, APC: adenomatosis polyposis coli, MSH-2: mismatch repair protein-2, MSH-6: mismatch repair protein-6, GNAS: guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide, STK11: szerin-treonin kináz 11, PRSS1: szerine proteáz 1, HNPCC: hereditary nonpolyposis colorectal cancer, MMP: matrix metalloprotease, MCN: mucinózus cisztikus neoplázia)

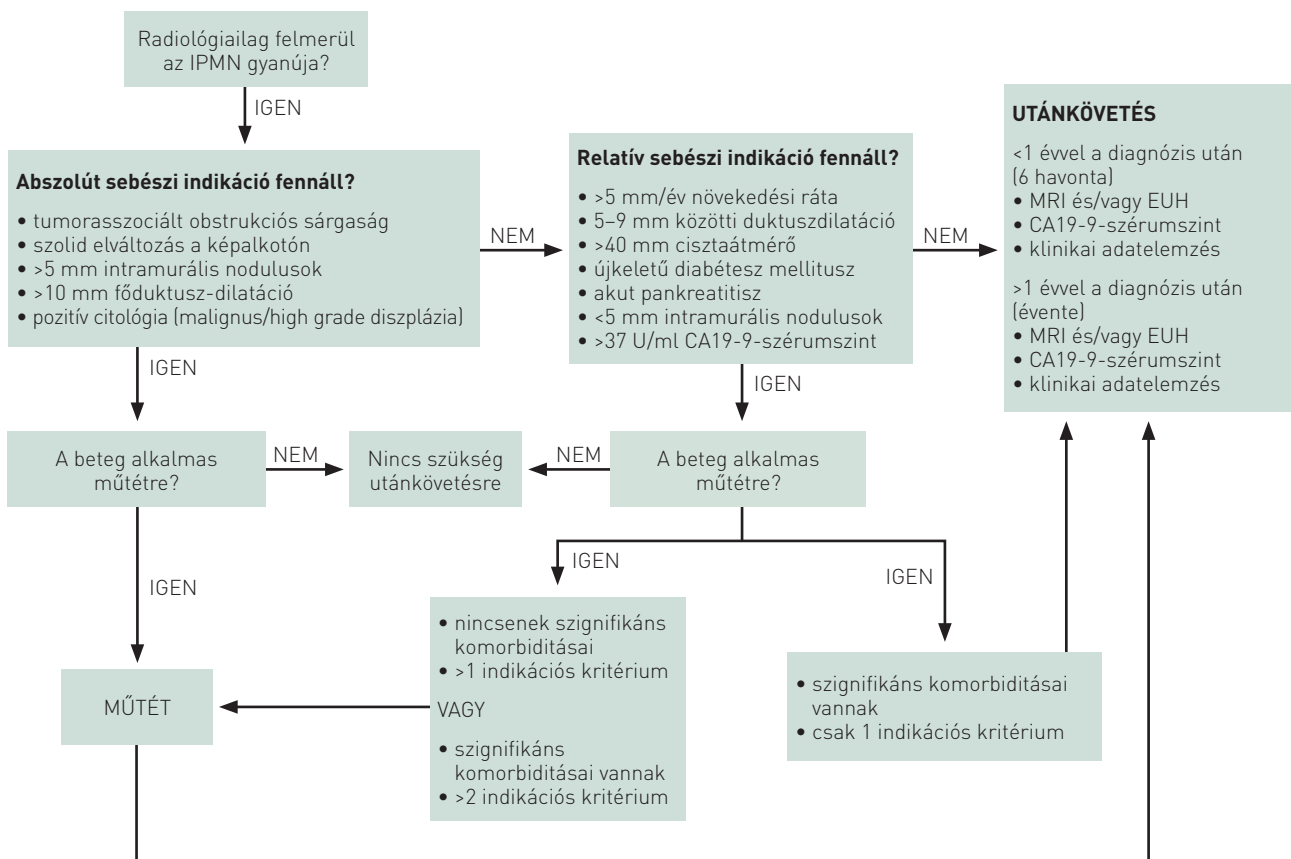
giopancreatography) van alapvető szerepe, habár a korszerű technikáknak hála, mára a multidetektoros CT-k (computed tomography) is megközelítik az MRI felbontóképességét [4]. Ezek segítségével meghatározható a lézió duktuszrendszerhez viszonyított kapcsolata, illetve a rendkívül jó lágyrészfelbontás miatt részletgazdag morfológiai kép nyerhető, ami nélkülözhetetlen a pontos diagnózishoz.

A noninvazív képalkotó módszerekkel nyert adatok bizonytalansága esetén jön szóba az endoszkópos ultrahang (EUH), ami elsősorban a pankreásziszták differenciálásában, illetve az intraluminális sejtnövedékek méretének és elhelyezkedésének pontosabb meghatározásában nyújt segítséget. Emellett a vizsgálat során lehetőség nyílik a cisztákban lévő folyadék leszívására, analitikájára, valamint vékonytű-aspirációs biopszia (FNAB) elvégzésére és az ebből nyert minta citológiai elemzésére is. A leszívott folyadék analízise a pankreászisztá mucinózus eredetének igazolásában nyújt segítséget. A 192 ng/ml-nél magasabb karcinoembrionális antigén (CEA) koncentráció, valamint a 250 U/ml-nél alacsonyabb amilázaktivitás a ciszta mucinózus eredetét valószínűsíti, míg

a folyadékban található hámsejtek driver mutációit elemezve a GNAS-mutáció az IPMN diagnózisát erősíti [22, 23].

Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) a képkalkotók bizonytalansága esetén a főduktusztágulat okának felderítésére, a krónikus pankreatitisz és a főduktusz típusú IPMN differenciálására, valamint intraoperatívén a sebészi döntéshozatal támogatására alkalmazható, ám elvégzése rutinszerűen nem ajánlott [24, 25]. Az egyre gyorsabban fejlődő biomarker-kutatás ellenére, sajnálatos módon még nem áll rendelkezésre olyan biomarkerpanel, mely alkalmas lenne a különböző pankreásziszták differenciálására, valamint az invazivitás egyértelmű meghatározására. IPMN esetén egyedül a CA19-9 koncentrációjának szérumból való meghatározása szerepel a protokollban, melynek emelkedett koncentrációja felveti a lézió malignus transzformációjának gyanúját [26].

Az adekvátabb betegellátás érdekében a „The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas” munkacsoport 2018-ban kidolgozott irányelveiben a sebészi indikáció meghatározását állította a középpontba [27] (1. ábra). Ezek



1. ÁBRA. A szükséges diagnosztikai lépések és a kapott információk fényében a javasolt terápiás döntéshozatal, illetve a surveillance gyakorisága és elemei a „The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas” munkacsoport 2018-ban kidolgozott irányelvei alapján [27]

alapján meghatározásra kerültek relatív és abszolút sebészi indikációt képező kritériumok. Abszolút indikációt jelent az obstrukciós sárgaság jelenléte, a képalkotó vizsgálatok során észlelt szolid elváltozás, 10 mm-nél nagyobb főduktusz-dilatáció, illetve 5 mm-nél nagyobb, növekvő definitív intramurális nodulusok a duktuszban vagy a cisztákban, valamint a citológiai vizsgálatok során igazolódott malignitás, illetve high grade diszplázia jelenléte. Relatív műtéti indikációt jelent az újonnan felfedezett diabétesz mellitusz, a meglévő IPMN mellett kialakuló akut pankreatitisz, radiológiai módszerekkel észlelt, 40 mm-nél nagyobb ciszta jelenléte, 5–9 mm közötti főduktusz-dilatáció, 5 mm-nél kisebb, növekvő intramurális nodulusok jelenléte, a kontrollképalkotás során tapasztalt 5 mm/év sebességnél gyorsabb ütemű növekedés, valamint a CA19-9 tumormarker 37 U/ml-nél nagyobb szérumszereklációja.

Az abszolút sebészi indikációt jelentő paraméterek bármelyikének teljesülése esetén, ha a beteg általános állapota kielégítő, a műtét elvégzése javasolt. Amennyiben a beteg általános állapota nem teszi lehetővé a műtétet, egyéb adekvát terápia híján nincs szükség a lézió utánkövetésére. Relatív

indikáció fennállása esetén a páciens egyéb betegségeit és a meglévő indikációs kritériumokat mérlegelve kell meghozni a terápiás döntést. Alacsony műtéti kockázatú beteg esetén legalább 2, míg jelentős komorbiditásokkal rendelkező páciens esetén legalább 3 relatív indikációs kritérium megléte esetén érdemes a sebészi reszekciót választani. Egyéb esetekben elegendő a szoros surveillance, mely magába foglalja a kontroll képalkotó MR-, szükség esetén EUH-vizsgálatokat, a CA19-9-szérumszint meghatározását és az eredmények klinikai interpretációját. A diagnózis felállítását, illetve az esetleges reszekciót követő első évben fél évente, majd később évente szükséges megismételni e vizsgálatokat, és a kapott eredmények alapján revideálni a beteg állapotát és a sebészi kezelés szükségességét. A részletesen kidolgozott irányelvek ellenére még a mai napig nagyarányú a léziók túlkezelése. A betegek körülbelül 19%-ában a szükségesnél nagyobb méretű hasnyálmirigyszövet kerül eltávolításra [28]. Ennek hátterében az állhat, hogy a radiológiai és a szövettani diagnózis közötti korreláció mindössze 70% [29]. Éppen ezért a megfelelő műtéti indikáció meghatározásához további markerek, prognosztikai faktorok azonosítására van szükség.

KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK IPMN-BEN

Habár az elváltozást rákmegelőző állapotként tartják számon, az esetek egy részében a betegek panaszmentessége és a fent részletezett kritériumrendszer alapján meghatározott alacsony maglnizálódási rizikó miatt, a rendszeres kontrollvizsgálat mellett, nincs szükség egyéb kezelésre. Amennyiben nagy a malignus transzformáció esélye, illetve a beteg panaszos, úgy az aktív orvosi beavatkozás elkerülhetetlen.

Az egyetlen bizonyítottan kuratív kezelési lehetőséget a lézió sebészi eltávolítása jelenti (1). Alapvető szempont a beteg általános állapota, hiszen ez határozza meg a műtéti beavatkozás kivitelezhetőségét. Egy másik fontos szempont a lézió elhelyezkedése és lokularitása, mely megszabja a sebészi reszekció típusát. Cél a negatív sebészi szél elérése, a visszamaradó parenhima térfogatának és funkciójának maximális megtartása mellett. Ezen egyensúly megtalálása rendkívül nehéz feladat, hiszen mind a reziduális elváltozás, mind a pankreász elégtelenség komoly perioperatív mortalitási és morbiditási rizikót hordoz magában. Éppen ezért a betegek többségénél részleges pankreászreszekciót végeznek, mely biztosítja a megfelelő radikalitást, ugyanakkor a visszamaradó parenhima funkciója is kielégítő marad (30).

Pankreászfej, -nyak és -test érintettsége esetén pankreatoduodenektómia választható a pilorusz megtartásával vagy anélkül. A beavatkozás perioperatív (műtétet követő 90 napon belüli) mortalitása 0–7,1%, a morbiditása 23–54% (31). A test és a farok elváltozásainál disztális pankreászreszekció a választható a lép megtartásával vagy anélkül. Irodalmi adatok alapján a perioperatív beavatkozások esetén a mortalitás 0–1,7%, a morbiditás 9,3–59,5% (32, 33). A totális pankreatektómia kerülendő, habár az utóbbi években megfigyelhető az eljárás mortalitási adatainak javulása (0–8,5%), morbiditási mutatói továbbra is meglehetősen magasak (19–49%), ezért elvégzése csak nagy elfajulási kockázatú multifokális elváltozások esetén, a beavatkozáshoz megfelelő felszereltségű és szakmai gyakorlattal rendelkező centrumban ajánlott (31). Főleg BD- (branch duct) típusú IPMN esetén lehetőség van atípusos reszekciót végezni, úgymint szegmentreszekció, medián pankreatektómia. Ezekkel az eljárásokkal csökkenthető a hasnyálmirigy funkcionális elégtelenségének esélye, ugyanakkor szövődményként gyakrabban figyelhető meg fistula kialakulása a konvencionális eljárásokkal összehasonlítva (34). Az ennél is limitáltabb reszekció, mint excízió, enukleáció, uncinatektómia csak válogatott esetekben ajánlott. E megoldások esetében marad vissza a legnagyobb méretű parenhima, ám emelkedik a pseudomyxoma peritonei, valamint az IPMN recidívájának gyakorisága is (35, 36).

Újabban minimálisan invazív eljárások is teret nyertek az IPMN kezelésében. Az EUH-vezérelt etanolos cisztaabláció, szükség szerint paklitaxelkezeléssel kiegészítve, jelenleg még nem képezi a kezelési protokollok szerves részét, ugyanakkor jelentős erőfeszítések történtek az indikációs kör felállítására, a hatékonyság meghatározására, valamint a szövődmények felderítésére. Az eddigi tapasztalatokat összegezve elmond-

ható, hogy az eljárás főleg olyan betegeknél használható, akik nagyon nagy sebészi kockázatot hordoznak, vagy visszautasították a műtétet, valamint uni-/oligolokuláris branch duct típusú elváltozással rendelkeznek, ahol a ciszta mérete meghaladja a 2 cm-t, és fennáll a malignizálódás veszélye (37, 38). Az eljárás szövődményei között szerepel az akut pankreatitisz, hasi fájdalom, peritonitisz és lépvéna-elzáródás (39, 40). A módszer hatékonysága 33–79% közötti az eddig elvégzett vizsgálatok alapján (37–40). Problémát jelent azonban, hogy a kezelést követően az összeesett ciszták nehezen vizsgálhatóak a rendelkezésre álló képalkotó modalitásokkal, illetve az esetleges szimultán PDAC jelenlétére későn derül fény (41).

A hagyományos radio-kemoterápia szerepe az invazív IPMN kezelésében, megfelelően kontrollált, nagy elemszámú klinikai vizsgálatok híján nem ismert. Swartz és munkatársainak tanulmánya alapján a mortalitás 57%-os relatív rizikócsökkenését írta le, adjuváns radio-kemoterápia (5-fluorouracil kemoterápia és 45–54 Gy besugárzás) alkalmazása mellett, olyan pácienseknél, akik pozitív sebészi széllel, illetve nyirokcsomóáttétellel rendelkeztek (42). Ezt kiegészítendő, az Alexander és munkatársai által végzett tanulmány alapján az adjuváns radio-kemoterápia szignifikánsan növeli a túlélési időt az előrehaladott tumoros esetekben, ám a kis elemszám miatt a konzekvenciák teljes biztonsággal nem vonhatóak (43). Elmondható, hogy az IPMN korszerű, betegspecifikus kezeléséhez a jelenleg használt protokollok további pontosítására és megújítására, további nagy esetszámú vizsgálatokra és új terápiás lehetőségek kifejlesztésére lenne szükség.

AZ IPMN MAKROSZKÓPOS PATOLÓGIÁJA

Az IPMN a hasnyálmirigy duktális hámsejtjeiből alakul ki. Jellemző rá az intraduktális papilláris sejtnövedék, a fokozott mucintermelés és az ezek következtében kialakuló duktusdilatáció (44). Az elváltozáshoz gyakran társul mirigyatrófia és fibrózis is, amit a duktális obstrukció talaján kialakult krónikus pankreatitisz következményének tartanak (45). A morfológiai felosztás a duktusrendszer különböző részeinek érintettsége alapján történik. Ez alapján főduktusz-típusú (main duct, MD type), mellékduktusz-típusú (branch duct, BD type) és kevert típusú (mixed type) IPMN-t lehet elkülöníteni (46). Az MD típusú esetek a ductus pancreaticus majorra lokalizálódó, általában fokális léziók, ám néha a Wirsung-vezeték diffúz dilatációja is megfigyelhető. A BD-típusú IPMN csak a kis duktusokban figyelhető meg, és leggyakrabban a pankreászfejben fordul elő (47). Kevert típusnál az elváltozás mindkét duktális szegmentumban jelen van. Ez a felosztás fontos jelentőséggel bír a prognózis és a kezelés meghatározásában egyaránt. Ennek hátterében a különböző duktális érintettség esetén tapasztalt eltérő malignizálódási rizikó azonosítható, mely BD típus esetén 3,3–17,9% (48, 49), míg MD típus esetén 68–69,7% közötti (49, 50). Kevert duktális típus esetén a vizsgálatok szerint 7,1–10% az elfajulási kockázat, és ez az eltelt idővel párhuzamosan emelkedik (51).

AZ IPMN SZÖVETTANI JELLEMZŐI

Az intraduktális papilláris mucinózus neopláziában a duktális hám különböző típusú átalakulásai figyelhetők meg, melyek pontos mechanizmusai a mai napig nem ismertek. E metapláziás fenotípusok képezik a mikroszkópos klasszifikáció alapját, mely a daganat stádiumát követően a második legérzékenyebb prognosztikai faktor [52]. A hisztomorfológia mellett mára az immunhisztokémiai fenotípus meghatározása is a patológiai diagnosztika részét képezi, melynek alapját a mucinok (MUC-ok) expressziós mintázata adja [53]. A mucinok magas szénhidrát-tartalommal bíró O-glikoproteinek, melyek a gasztrointesztinális rendszer nyálkahártyáját fedő epitélben találhatóak a legnagyobb mennyiségben, így meghatározásuk segítséget nyújthat a metaplázia típusának megállapításában [54, 55]. A szövettani felosztás megkülönböztet gasztrikus, intesztinális, pankreatobiliáris IPMN-t (2. táblázat). A korábban negyedik

désű mucinnal, bazális orientációjú sejtmagokkal [58]. Immunhisztokémiai vizsgálattal MUC5AC- és fokális MUC6-pozitivitás a típusos [59]. Molekuláris genetikai vizsgálatokkal KRAS-, illetve GNAS-mutáció gyakran kimutatható [60]. A hám általában low grade diszpláziát mutat, a malignizálódási rizikó alacsony, míg az invazív eseteket a rendkívül rossz prognózisú tubuláris adenokarcinóma alkotja [59]. A duktuszrendszer foveoláris metapláziája gyakran társul duodenális peptikus fekélyvel, valamint szűkületeket, krónikus fekélyeket és sipolyokat okozó Crohn-betegséggel [58].

Az intesztinális fenotípus inkább MD-típusú IPMN mellett fordul elő [73%] [57]. Szövettanilag villózus papillákat alkotó magas hengerhám jellemzi, kehelysejtekkel és fokozott mucintermeléssel [58]. Immunhisztokémiai reakciókat végezve MUC2- és CDX2-pozitivitás dominál, genotipizálással GNAS- és SMAD1/5/8 mutációk gyakran azonosíthatóak [60]. A hám-diszplázia mértéke változó, gyakran intermedier vagy high

2. TÁBLÁZAT. Az IPMN-altípusok patológiai jellemzőinek összehasonlítása [58–60, 63]

	Gasztrikus	Intesztinális	Pankreatobiliáris
Duktuszrendszer érintettsége szerint	BD típus (98%)	MD típus (73%)	MD típus
Hisztomorfológia	– vastag, ujszerű papillák – hengerhám – bazális orientációjú nukleusz – apikális mucin	– villózus papillák – magas hengerhám – hosszúkás nukleuszok – kehelysejtek – sok mucin	– vékony, komplex papillák – köbhám – kerek nukleuszok – fejlett arborizációjú papillák – kevés mucin
MUC-expresszió	MUC5AC MUC6	MUC2 MUC5AC CDX2	MUC1 MUC5AC MUC6
Gyakori genetikai mutációk	GNAS (62%) KRAS (82%)	GNAS (78%) SMAD1/5/8 (82%)	GNAS ritkábban SMAD4-funkcióvesztés
Diszplázia mértéke	low grade	változó	high grade
Malignizálódási rizikó	10%	40%	68%
Invazív karcinóma típusa	tubuláris	kolloid	tubuláris
Prognózis	általában jó	változó	általában rossz
Gyakran társuló extrapancreatikus betegségek	peptikus duodenumfekély Crohn-enteritisz	Barret-nyelőcső <i>H. pylori</i> -gasztritisz atrófiás gasztritisz	–

A táblázatban rendszerezett formában láthatóak az egyes IPMN-altípusokhoz tartozó legfontosabb patológiai jellemzők. (BD: branch duct, MD: main duct, CDX2: caudal type homeobox transcription factor 2, GNAS: guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating activity polypeptide, KRAS: Kirsten rat sarcoma virus gene, SMAD: *Caenorhabditis elegans* Sma gének és a *Drosophila* Mad (Mothers against decapentaplegic) protein nevének fúziójából készült akronim)

típusként emlegetett onkocitás IPMN-t a legújabb [2019] WHO-klasszifikáció külön entitásként kezeli [56]. Gyakran előfordul, hogy egy elváltozásban többféle szövettani szub-típus is megtalálható.

Gasztrikus metaplázia körülbelül 98%-ban mellékductusz-érintettségű IPMN-nél fordul elő [57], morfológiájára a magas hengerhámsejtek jellemzőek, apikális elhelyezke-

grade atípiát mutat, néha fokálisan invazív területekkel [58]. Az elfajulási rizikó jelentősebb a gasztrikus típusúhoz képest, ám a belőle kialakuló koloid karcinóma kedvezőbb prognózisú a tubuláris adenokarcinómánál [59, 61]. A hasnyálmirigy intesztinális metapláziája gyakran társul krónikus nyálkahártya-gyulladás okozó kórképekhez, mint Barrett-nyelőcső, *H. pylori*-gasztritisz és atrófiás gasztritisz [58].

A pankreatobiliáris típus főleg a fő duktuszban alakul ki, morfológiájára jellemzőek a komplex, szabálytalan papillák, melyeket kerek magú, high grade atípiát mutató köbhámsejtek alkotnak [62]. Gyakori bennük a nekrozis és a széles fibrotikus stróma, míg az IPMN-re jellemző duktuszdilatáció és fokozott mucintermelés sokszor hiányzik. Az epitélium általában MUC1- és gyenge MUC6-pozitivitást mutat. A többi típussal ellentétben jóval ritkábban fordul elő benne GNAS-mutáció, míg az SMAD4-expresszió elvesztése gyakran megfigyelhető [63]. A malignizálódási rizikó ebben a csoportban a legnagyobb (közel 68%), illetve a belőle

kialakuló tubuláris karcinóma prognózisa meglehetősen rossz [59].

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy az érában tapasztalható egyre intenzívebb kutatás ellenére még mindig sok a megválaszolatlan kérdés, a populációs gyakoriságot, etiológiai faktorokat, műtét szükségességét és a reszekció méretét, a műtetre nem alkalmas betegek kezelési lehetőségeit, valamint a malignizálódási rizikót becslő patológiai markereket illetően. Remélhetőleg a jövő kutatásai választ találnak ezen égető kérdésekre és lehetőséget nyújtanak majd egy még korszerűbb betegellátásra.

IRODALOM

1. Buscail E, Cauvin T, Fernandez B, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and European guidelines: importance of the surgery type in the decision-making process. *BMC Surg* 19:115, 2019
2. Dominguez-Comesaña E, Gonzalez-Rodriguez FJ, Ulla-Rocha JL, et al. Morbidity and mortality in pancreatic resection. *Cirugía Española (English Edition)* 91:651–658, 2013
3. Khan S, Sclabas G, Reid-Lombardo KM. Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients. *World J Gastrointest Surg* 2:314–318, 2010
4. Del Chiaro M, Haas SL, Schulick RD (ed.) *Cystic Tumors of the Pancreas: Diagnosis and Treatment*. Springer, 2016
5. Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, et al. Survival analysis and risk for progression of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas (IPMN) under surveillance: a single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 24:1120–1126, 2017
6. Reid-Lombardo KM, St Sauver J, Li Z, et al. Incidence, prevalence, and management of intraductal papillary mucinous neoplasm in Olmsted County, Minnesota, 1984–2005: a population study. *Pancreas* 37:139–144, 2008
7. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterology Association, American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 148:819–22, 2015
8. Chang YR, Park JK, Jang J-Y, et al. Incidental pancreatic cystic neoplasms in an asymptomatic healthy population of 21,745 individuals: Large-scale, single-center cohort study. *Medicine* 95:e5535, 2016
9. Cancer today. <https://gco.iarc.fr/today>
10. Capurso G, Boccia S, Sclabas R, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol* 108:1003–1009, 2013
11. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24:349–358, 2010
12. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92:2076–2083, 2005
13. Kamata K, Takenaka M, Nakai A, et al. Association between the risk factors for pancreatic ductal adenocarcinoma and those for malignant intraductal papillary mucinous neoplasm. *Oncology* 93(Suppl 1):102–106, 2017
14. Rezaee N, Khalifian S, Cameron JL, et al. Smoking is not associated with severe dysplasia or invasive carcinoma in resected intraductal papillary mucinous neoplasms. *J Gastrointest Surg* 19:656–665, 2015
15. Carr RA, Roch AM, Shaffer K, et al. Smoking and IPMN malignant progression. *Am J Surg* 213:494–497, 2017
16. Maire F, Hammel P, Terris B, et al. Intraductal papillary and mucinous pancreatic tumour: a new extracolonic tumour in familial adenomatous polyposis. *Gut* 51:446–449, 2002
17. Sparr JA, Bandipalliam P, Redston MS, Syngal S. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with loss of mismatch repair in a patient with Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 33:309–312, 2009
18. Wu J, Matthaei H, Maitra A, et al. Recurrent GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med* 3:92ra66, 2011
19. Chen F, Roberts NJ, Klein AP. Inherited pancreatic cancer. *Chin Clin Oncol* 6:58, 2017
20. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Pathol* 159:2017–2022, 2001
21. Sclabas R, Fernández-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 239:678–685, 2004
22. Ngamruengphong S, Lennon AM. Analysis of pancreatic cyst fluid. *Surg Pathol Clin* 9:677–684, 2016
23. Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, et al. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res* 20:4381–4389, 2014
24. Navez J, Hubert C, Gigot JF, et al. Impact of intraoperative pancreatoscopy with intraductal biopsies on surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Am Coll Surg* 221:982–987, 2015
25. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 17:738–753, 2017
26. Wang W, Zhang L, Chen L, et al. Serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for prediction of malignancy and invasiveness in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: A meta-analysis. *Biomed Rep* 3:43–50, 2015
27. The European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 67:789–804, 2018
28. Crippa S, Pergolini I, Rubini C, et al. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 159:1041–1049, 2016
29. Baiocchi GL, Portolani N, Missale G, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications. *World J Surg Oncol* 8:25, 2010
30. Hipp J, Mohamed S, Pott J, et al. Management and outcomes of intraductal papillary mucinous neoplasms. *BJS Open* 3:490–499, 2019
31. Suzuki S, Kajiyama H, Takemura A, et al. The clinical outcomes after total pancreatectomy. *Dig Surg* 34:142–150, 2017
32. Lee SY, Allen PJ, Sadot E, et al. Distal pancreatectomy: a single institution's experience in open, laparoscopic, and robotic approaches. *J Am Coll Surg* 220:18–27, 2015
33. Chen K, Pan Y, Huang CJ, et al. Laparoscopic versus open pancreatic resection for ductal adenocarcinoma: separate propensity score matching analyses of distal pancreatectomy and pancreaticoduodenectomy. *BMC Cancer* 21:382, 2021
34. Falconi M, Mantovani W, Crippa S, et al. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumours. *Br J Surg* 95:85–91, 2008

35. Sauvanet A, Gaujoux S, Blanc B, et al. Parenchyma-sparing pancreatotomy for presumed noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 260:364–371, 2014
36. Mizuta Y, Akazawa Y, Shiozawa K, et al. Pseudomyxoma peritonei accompanied by intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 5:470–474, 2005
37. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, et al. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc* 61:746–752, 2005
38. Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. *Gastrointest Endosc* 67:636–642, 2008
39. Oh HC, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology* 140:172–179, 2011
40. DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, et al. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. *Endoscopy* 46:457–464, 2014
41. Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, et al. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy* 42:1077–1084, 2010
42. Swartz MJ, Hsu CC, Pawlik TM, et al. Adjuvant chemoradiotherapy after pancreatic resection for invasive carcinoma associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:839–844, 2010
43. Alexander BM, Fernandez-Del Castillo C, Ryan DP, et al. Intraductal papillary mucinous adenocarcinoma of the pancreas: clinical outcomes, prognostic factors, and the role of adjuvant therapy. *Gastrointest Cancer Res* 4:116–121, 2011
44. Castellano-Megías VM, Andrés CI, López-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol* 6:311–324, 2014
45. Klöppel G. Clinicopathologic view of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas. *Hepatogastroenterology* 45:1981–1985, 1998
46. Carroll NZ, Reyes B, Vázquez L. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: challenges and new insights. In: *Challenges in Pancreatic Pathology*, 71, 2017
47. Terris B, Ponsot P, Paye F, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas confined to secondary ducts show less aggressive pathologic features as compared with those involving the main pancreatic duct. *Am J Surg Pathol* 24:1372–1377, 2000
48. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 158:226–237, 2020
49. Okabayashi T, Shima Y, Kosaki T, et al. Invasive carcinoma derived from branch duct-type IPMN may be a more aggressive neoplasm than that derived from main duct-type IPMN. *Oncol Lett* 5:1819–1825, 2013
50. Hackert T, Fritz S, Klaus M, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm: high cancer risk in duct diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg* 262:875–880, 2015
51. Roch AM, Ceppa EP, Al-Haddad MA, et al. The natural history of main duct-involved, mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasm: parameters predictive of progression. *Ann Surg* 260:680, 2014
52. Furukawa T, Hatori T, Fujita I, et al. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut* 60:509–516, 2011
53. WHO Classification of Tumours Editorial, Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours. World Health Organization, 2019
54. Corfield AP. Mucins: a biologically relevant glycan barrier in mucosal protection. *Biochim Biophys Acta* 1850:236–252, 2015
55. Birchenough GMH, Johansson MEV, Gustafsson JK, et al. New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunol* 8:712–719, 2015
56. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board, The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 76:182–188, 2020
57. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol* 30:1561–1569, 2006
58. Xiao SY. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: an update. *Scientifica* 2012:893632, 2012
59. Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, et al. Intraductal pancreatic mucinous neoplasms: a tumor-biology based approach for risk stratification. *Int J Mol Sci* 21:6286, 2020
60. Mohri D, Asaoka Y, Ijichi H, et al. Different subtypes of intraductal papillary mucinous neoplasm in the pancreas have distinct pathways to pancreatic cancer progression. *J Gastroenterol* 47:203–213, 2012
61. Mino-Kenudson M, Fernández-del Castillo C, Baba Y, et al. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut* 60:1712–1720, 2011
62. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 447:794–799, 2005
63. Shimizu T, Akita M, Sofue K, et al. Pancreatobiliary-type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas may have 2 subtypes with distinct clinicopathologic and genetic features. *Hum Pathol* 91:26–35, 2019
64. Potjer TP, Schot I, Langer P, et al. Variation in precursor lesions of pancreatic cancer among high-risk groups. *Clin Cancer Res* 19:442–449, 2013
65. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 96:507–509, 2007
66. Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, Chanock SJ, et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 101:424–431, 2009
67. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 23:1880–1888, 2012
68. American Institute for Cancer Research-World Cancer Research Fund, Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Pancreatic-cancer-report.pdf>, 2018
69. Zamboni G, Hirabayashi K, Castelli P, Lennon AM. Precancerous lesions of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 27:299–322, 2013