

CYSTICKÉ LÉZE PANKREATU: DIAGNOSTIKA, SLEDOVÁNÍ, LÉČBA

Tomáš Hucl

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

EPIDEMIOLOGIE CYST PANKREATU (PC)

- Uni-multilokulární dutinu-formující nádor nebo nenádorová léze pankreatu tvořená epitelální a/nebo mesenchymální tkání
- CT: 1.2-2.9% *Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013*
- MRI 13.5% *Lee KS, Am J Gastroent 2010*
- MRCP 44.7%
 - <40y 0.5%, 70-79y 25%, >80y 37% *Girometti R, Abdom Imag 2011*
- Pitevní studie
 - 70-79y 19%, 80-89y 30% *Kimura W, Int J Pancreatol 1995*
- **Celkem 15%** *Scheiman JM, Gastroenterology 2015*

KLASIFIKACE

- **Epithelial neoplastic**

- Serous cystic neoplasm
- Intraductal papillary-mucinous neoplasm
- Mucinous cystic neoplasm
- Solid pseudopapillary neoplasm
- Cystic ductal adenocarcinoma
- Cystic neuroendocrine tumors

- **Non-epithelial neoplastic**

- Lymphangioma
- Sarcomas

- **Epithelial non-neoplastic**

- Lymphoepithelial cyst
- Duodenal wall cyst
- Retention cyst
- Endometrial cyst
- Congenital cyst

- **Non-epithelial non-neoplastic**

- Pancreatitis associated pseudocyst
- Parasitic cyst

KLINICKÉ POZADÍ

- Karcinom pankreatu
 - 10-20/100 000/year, 5y přežití ~5%
- Invazivní karcinom u PCN
 - 27 studií, 2796 operovaných pacientů pro cysty
 - MD-IPMN 1/3-2/3
 - BD-IPMN up to 1/3
 - MCN 1/3
 - SPN 15%
 - Průměr 15%
 - Průměrné přežití 28% (3%-68%)
- PCN bez malignity 80-100% přežití

OPERACE PRO PC

- Morbidita
 - 49 studií, 3392 pacientů
 - 30%
- Mortalita
 - 74 studií, 5484 pacientů
 - 2.1%
- Velká centra

The AGA recommends that if surgery is considered for a pancreatic cyst, patients are referred to a center with demonstrated expertise in pancreatic surgery. *(Strong recommendation, very low quality evidence)*

KLINICKÉ POZADÍ

Riziko malignity

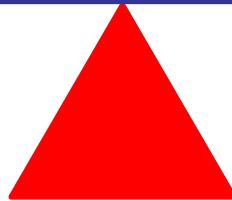
Strach pacientů

Strach lékařů

Cena, invazivita, komplikace

Vysoká chirurgická morbidita

Omezená délka života



- Další vyšetřování a sledování pouze pro pacienty, kteří budou profitovat z následné léčby/sledování = kandidáti chirurgie

KVALITA STUDIÍ

- Velmi nízká kvalita důkazů
- Často soubory pacientů, retrospektivní
- Žádné randomizované kontrolované studie
- Často pouze resekovaní pacienti (bias)
- Zásadní heterogenita mezi studiemi
- Snížení mortality z nádoru není hlavní cíl

GUIDELINES

- International consensus guidelines 2012 Japan
Tanaka M, Pancreatology 2012
- European experts consensus statement
Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013
- AGA guideline
Vege SS, Gastroenterology 2015

KLÍČOVÉ OTÁZKY

- Nádorová či ne?
- Pokud nádorová, je maligní nebo benigní a jaké je riziko maligní progrese (je to mucinózní cysta a jaký typ)?
- Je předem dané riziko operace oprávněné?
- Prodlouží operace život?

DIAGNÓZA

- Anamnéza
- Zobrazení
- Analýza tekutiny
- Cytologie
- Nové technologie (molekulární techniky, zobrazení)

PREZENTACE

- Asymptomatické
- Symptomatické
 - Pankreatitida (před cystou nebo po cystě)
 - Bolest, nevolnost, zvracení
 - Váhový úbytek
 - Obstrukce žaludku
 - Obstrukce žlučových vodů
 - Infekce
 - Diabetes

ZOBRAZENÍ

- Ultrazvuk
- CT/MRI
 - Indikováno u všech pacientů k dif dg a vyloučení nebo stagingu malignity
- MRI+MRCP
 - Vyšší rozlišení
 - Spojení s vývodem
 - Žádná radiace
 - Preferováno
- *ERCP*
 - *Typický nález u MD-IPMN (BT-IPMN)*
- EUS

EUS

- Součást komplexního vyšetření
- Morfologie samotný v klasifikaci cyst
 - Sensitivita 56-71%
 - Specificita 45-97%
 - Přesnost 50-73% *Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013*
- FNA k analýze tekutiny a cytologii
- Cytologie z tekutiny či solidní komponenty (senzitivita pro malignitu 48%)
- Vzácně poskytne absolutní jistotu diagnózy (typ léze, riziko malignity)

- Závislé na vyšetřujícím, invazivní technika
- Komplikace (krvácení, perforace, infekce) 1-2%

ANALÝZA TEKUTINY

- Objem (0.3ml?, $\frac{4}{3}\pi r^3$)
- Test viskozity
- AMS (vysoká pseudocysta, IPMN vs nízká MCN)
- CEA (vysoká mucinózní cysta-MCN, IPMN vs nízká nemucinózní cysty)
- Nepredikuje současné či budoucí riziko malignity
- Nízké CA 19-9 svědčí pro pseudocystu či serózní cystu(sensitivita 19%, specificita 98%)

Brugge WR, J Gastrointest Oncol 2015

CEA

- Největší prospektivní studie, hranice 192 ng/ml
- Sensitivita 73%, specificita 84% and přesnost 79% pro mucinózní cystu
- Kombinace s morfologií a cytologií nezlepšila dg (zlepšila senzitivitu, zhoršila specificitu)

Brugge WR, Gastroenterology 2004

- Review 12 studií se 450 pacienty
- Pseudocysta může být vyloučena když AMS pod 250 U/l
- CEA pod 5 nemucinózní cysta 50% sensitivita, 95% specificita
- CEA nad 800 mucinózní cysta sensitivita 48%, specificita 98%

Van Der Waaij LA, GIE 2005

- FNA cytologie, metaanalýza, muc vs nemucinózní sensitivita 63%, specificita 88%

Thosani N, Dig Dis Sci 2010

MOLEKULÁRNÍ TESTOVÁNÍ

- Serózní léze nemají KRAS, GNAS
- KRAS mucinózní cysty 45% sensitivita, 96% specificita
- Nerozliší benigní a maligní
- GNAS (exon 8, codon 201) mutace 61% IPMN a ne u MCN
- Dokáže rozlišit mezi IPMN a MCN

Cyst type	Sample ID	VHL	RNF43	KRAS	GNAS	CTNNB1
SCA	SCA 14	LOH	None	None	None	None
SCA	SCA 23	LOH, p.N785	None	None	None	None
SCA	SCA 27	LOH	None	None	None	None
SCA	SCA 29	LOH	None	None	None	None
SCA	SCA 35	LOH, p.W117L	None	None	None	None
SCA	SCA 37	LOH	None	None	None	None
SCA	SCA 38	p.C162W	None	None	None	None
SCA	SCA 40	LOH, p.S80R	None	None	None	None
IPMN	IPMN 4	None	None	None	p.R201C	None
IPMN	IPMN 11	None	LOH, p.R145X	p.G12D	p.R201C	None
IPMN	IPMN 12	None	LOH, p.Y177X	None	p.R201C	None
IPMN	IPMN 20	None	p.Q152X	p.G12D	p.R201C	None
IPMN	IPMN 21	None	LOH, p.R371X	p.G12D	p.R201H	None
IPMN	IPMN 26	None	None	p.G12R	None	None
IPMN	IPMN 36	None	LOH, p.S216X	p.G12R	None	None
IPMN	IPMN 41	None	p.R113X	None	None	None
MCN	MCN 158	None	None	None	None	None
MCN	MCN 162	None	None	p.G12V	None	None
MCN	MCN 163	None	None	p.G13D	None	None
MCN	MCN 164	None	None	p.G12V	None	None
MCN	MCN 166	None	p.R371X	p.G12D	None	None
MCN	MCN 168	None	LOH, p.R127P	p.G12V	None	None
MCN	MCN 169	None	LOH	None	None	None
MCN	MCN 170	None	p.S41X	p.G12V	None	None
SPN	SPN 2	None	None	None	None	p.G34R
SPN	SPN 4	None	None	None	None	p.S33C
SPN	SPN 5	None	None	None	None	p.D32H
SPN	SPN 6	None	None	None	None	p.D32A
SPN	SPN 8	None	None	None	None	p.S37F
SPN	SPN 12	None	None	None	None	p.G34V
SPN	SPN 17	None	None	None	None	p.G34R
SPN	SPN 19	None	None	None	None	p.D32N

Dal Molin M, Ann Surg Oncol 2013, Wu J, PNAS 2011

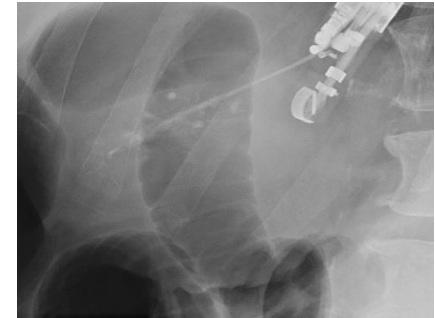
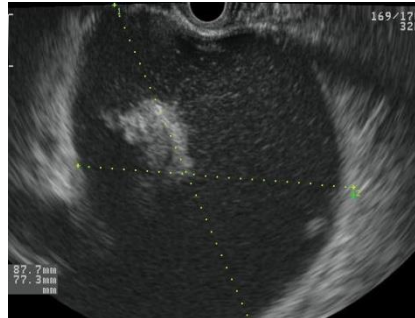
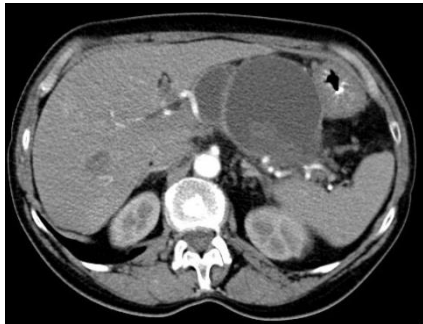
KONFOKÁLNÍ LASEROVÁ ENDOMIKRO

- In vivo histologie pomocí laserového světla
- CLE minipróba k užití při EUS-FNA
- 19G jehla
- Vizualizace stěny cysty
- Epitelová vilózní struktura u IPMN sensitivita 59%, specificita 100%

Konda VJ, Endoscopy 2013

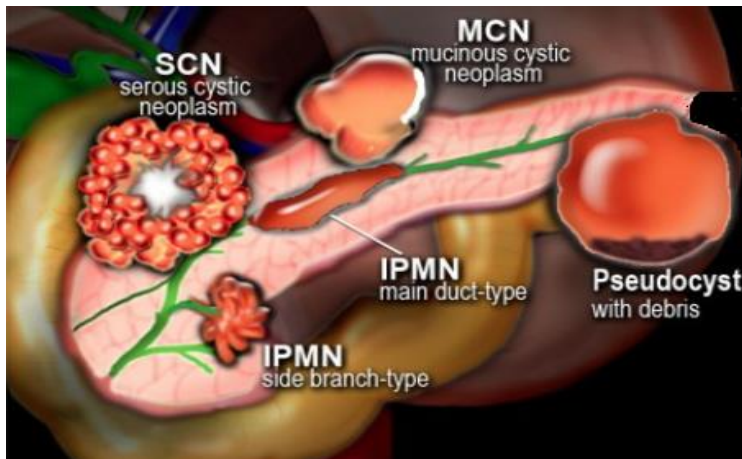
PSEUDOCYSTA

- Zánětlivý původ, chybí epitelová výstelka, stěna z vaziva
 - Důsledek AP (4 týdny) nebo CHP
 - 80% of PC (dříve, nyní neoplastické častější)
 - Solitární (vícečetná 10%)
 - Vysoká AMS, nízké CEA
 - Léčba symptomatických pseudocyst, drenáž
 - Cysta u pacienta s anamnézou AP vs pacient s první AP a cystou
- Brugge WR, J Gastrointest Oncol 2015, Scheiman JM, Gastroenterology 2015*



PANKREATICKÉ CYSTICKÉ NEOPLÁZIE

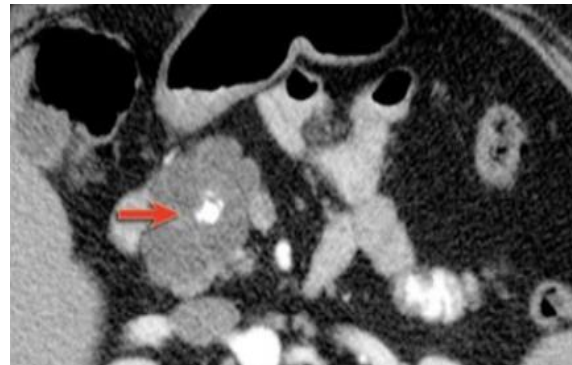
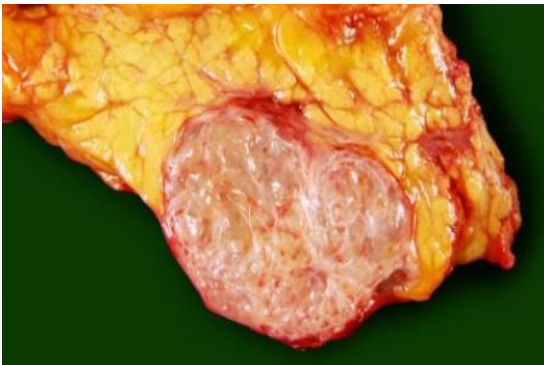
- Nemucinózní
 - Serózní cystická neoplázie (SCN) 32-39%
 - Solidní pseudopapilární nádor (SPN) 10%
- Mucinózní
 - Mucinózní cystická neoplazie (MCN) 10-45%
 - Intraduktální papilární mucinózní neoplázie (IPMN) 21-33%



Brugge WR, J Gastrointest Oncol 2015

SERÓZNÍ CYSTICKÁ NEOPLAZIE

- Centroacinární, kuboidní epitelové buňky tvořící mnohočetné mikrocysty, voštinovitý charakter (10% oligocystická, makrocystická)
- 75% ženy, pozdní 50, časně 60
- Kdekoliv, solitární oválné léze, bez komunikace s vývodem
- 30% centrální jizva s kalcifikací
- Tekutina: serózní, krvavá, nízké CEA, nízká AMS



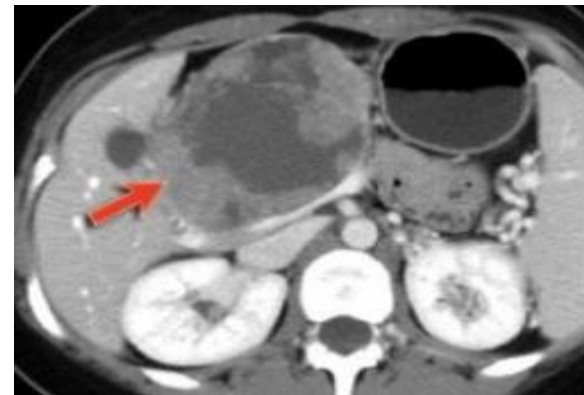
SERÓZNÍ CYSTICKÁ NEOPLAZIE

- Maligní potenciál
 - Extrémně vzácně *Strobel O, Digestion 2003*
- Léčba
 - Konzervativní
 - Operace: symptomy, nejistá diagnóza (oligo, makrocystický)
 - Větší velikost (6cm) and poloha v hlavě riziko agresivního chování

Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013, Sakorafas GH, Surgical Oncol 2011

SOL PSEUDOPAPILÁRNÍ NEOPLAZIE

- Epitelové buňky tvořící solidní a pseudopapilární struktury
- Velká, oválná, solitární masa
- Mladá žena, 20 léta, 30 léta
- Solidní, cystický, smíšený na zobrazovacích metodách
- Tekutina: serózní, bez mucinu, nízké CEA



SOL PSEUDOPAPILÁRNÍ NEOPLAZIE

- Maligní potenciál:
 - Low grade maligní nádor
 - 15% maligní transformace
- Léčba
 - Operace
 - Sledování po operaci (možnost rekurence), 1xr
 - Debulking, resekce rekurence či metastáz možná

Alexandrescu DT, Clinical Oncol 2005, Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013

MUCINÓZNÍ CYSTICKÁ NEOPLAZIE

- Mucin produkující duktální buňky s papilární architekturou
- Tlustá vazivová kapsula, stroma ovariálního typu
- Exkluzivně u žen (98%) , 40 a 50 léta
- Tělo, ocas (90%)
- Makrocystické (multilokulární)
- Není komunikace s vývodem
 - (18% muže, *Yamao K, Pcreas 2011*)
- Kalcifikace v periferii u 25%
- Tekutina: bezbarvá, hustá, vysoké CEA, různá AMS



MUCINÓZNÍ CYSTICKÁ NEOPLAZIE

- Maligní potenciál:
 - 1/3 operovaných MCN má malignitu
- Léčba
 - Operace
 - Není rekurence po operaci benigních MCN, sledování není nutné
 - Dif dg oligocystická SCN nebo BD-IPMN obtížná
 - Pokud <4cm (sporání dg) sledování jako BD-IPMN?

Tanaka M, Pancreatology 2012

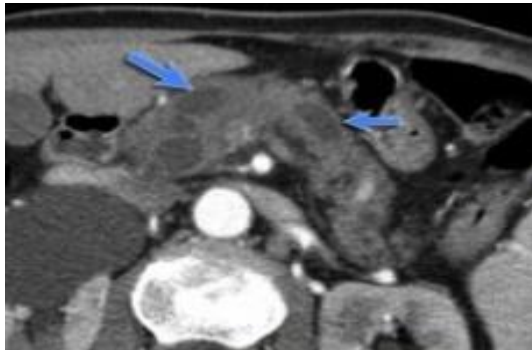
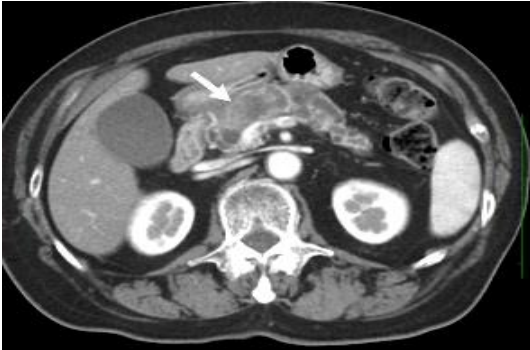
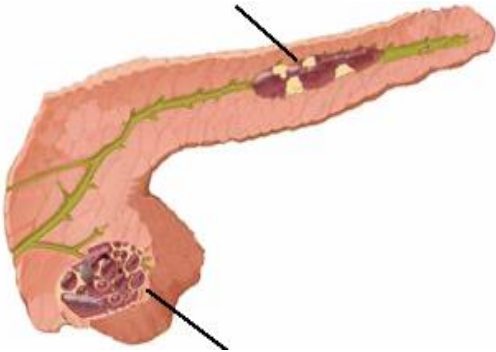
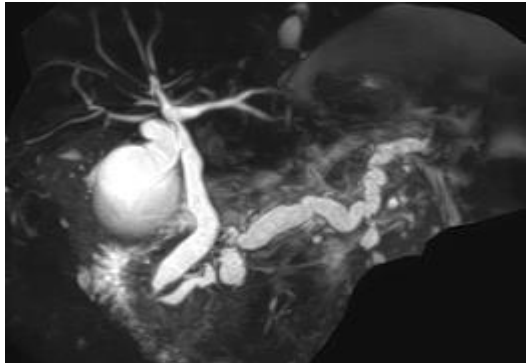
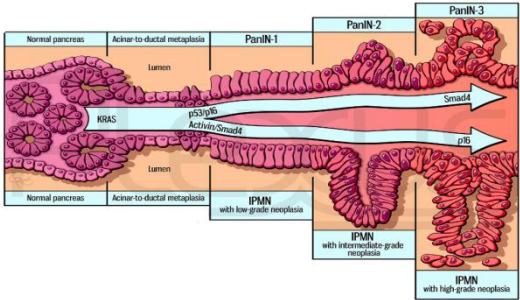
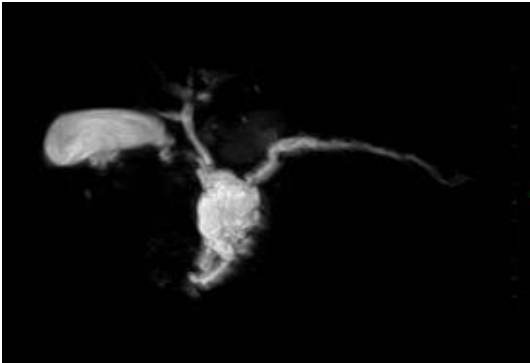
IPMN

- Dilatovaný pankreatický vývod tvořený dysplastickým mucin-produkujícím epitelem s papilárními výběžky
- Komunikace s pankreatickým vývodem
- Gastrický, intestinální, pankreatobiliární, onkocytický
 - Gastrický nejlepší prognóza, int+pankreatobili nejhorší

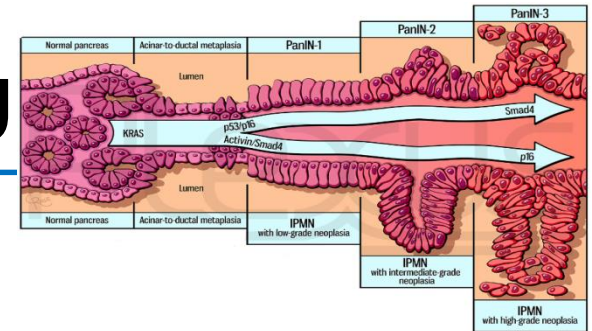
Furukawa T, Gut 2011

- Trochu více mužů, 60 léta, 50 léta
- 50% hlava, 20-30% multifokální, 5-10% difusní
- Hlavní, vedlejší, smíšený
- I LGD, II HGD, ca in situ, III invazivní ca
- Tekutina: bezbarvá, hustá, elevace CEA, elevace AMS

IPMN

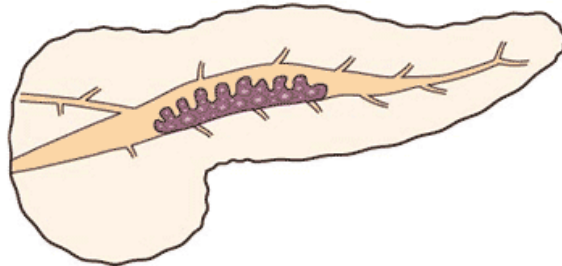


IPMN Z HLAVNÍHO VÝVODU



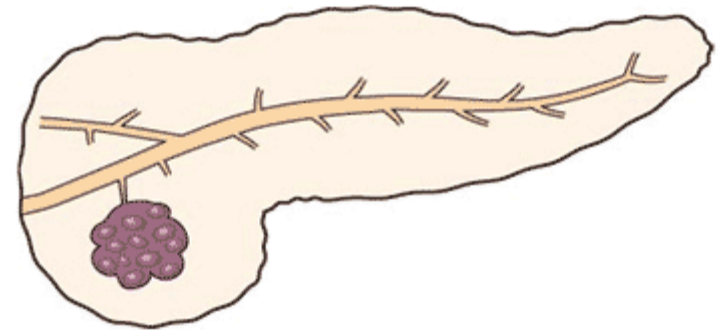
- Maligní potenciál:
 - Invazivní karcinom u 33-60% resekovaných MD-IPMN
 - Stejně u smíšeného typu
- Léčba
 - Chirurgická resekce
 - Totální pankreatektomie neadekvátně agresivní
 - Částečná resekce s peroperační histologií z okraje
 - Faktor asociovaný s malignitou PD nad 10mm

Tanaka M, Pancreatology 2012



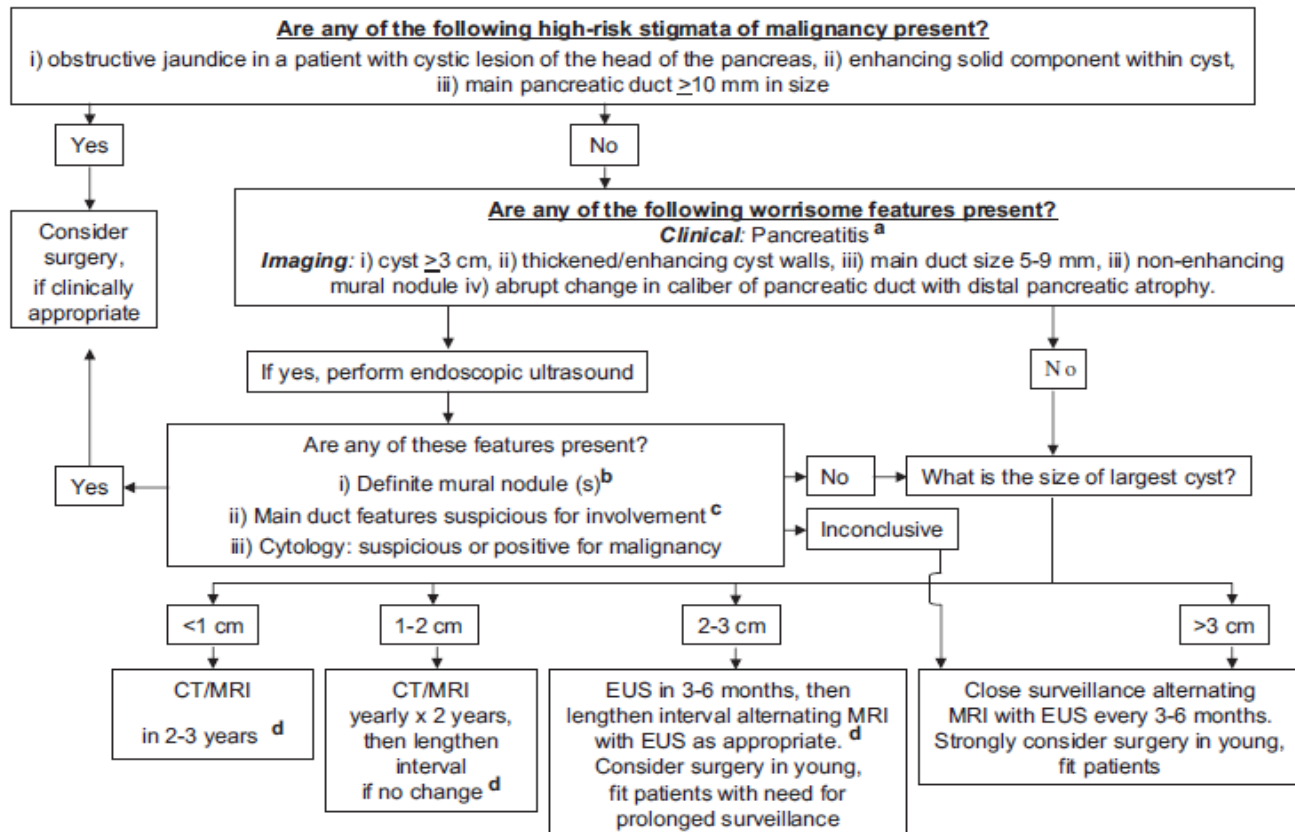
IPMN VEDLEJŠÍHO VÝVODU

- Invazivní karcinom u 11-30% resekovaných BD-IPMN
- Konzervativní postup v případě nepřítomnosti rizikových znaků
- Absolutní
 - symptomy
 - Velikost 3cm ?
 - Murální nodul
 - MPD 6mm
- Relativní
 - Rychlý nárůst velikosti (2mm/y)
 - Ca19-9 elevace
- Mladí pacienti: kumulativní riziko karcinomu?



IPMN VEDLEJŠÍHO VÝVODU

- Oba (nodul a dilatovaný vývod) and/nebo pozitivní FNA
Vege SS, Gastroenterology 2015



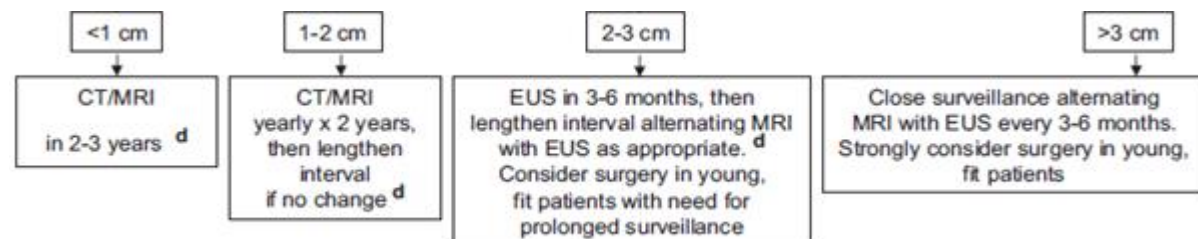
BD IPMN – SLEDOVÁNÍ (BEZ OPERACE)

- Evropa
- MR nebo EUS, bez ohledu na velikost, CA19-9
- Rok 1: každých 6m
- Rok 2-5: každý rok
- Později: každých 6m po dobu, kdy pacient schopen výkonu

Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013

- Amerika *Vege SS, Gastroenterology 2015*
- MRI v prvním roce a poté každé 2 roky
- Přerušit, pokud není významná změna charakteristiky po 5 letech

- Mezinárodní
Tanaka M, Pancreatol 2012



BD IPMN – SLEDOVÁNÍ (PO OPERACI)

- Rekurence, 0-20%
- Mezinárodní: neinvazivní: zobrazení za 2 a 5 let
- Invazivní: PDAC *Tanaka M, Pancreatology 2012*
- Evropa:
- neinvazivní: ročně MR/EUS
- Invazivní: PDAC *Del Chiaro M, Dig Liver Dis 2013*
- Amerika: neinvazivní 0
- Invazivní: MRI každé 2 roky pokud ca/HGD *Vege SS, Gastroenterology 2015*
- Známé IPMN ve zbytku pankreatu: jako bez resekce

ZÁVĚR

- PCL jsou v posledních letech častěji nalézáné
- Různé zobrazovací metody k diagnostice, přesnost limitovaná
- EUS a EUS+FNA užitečná metoda, ale také s limitovanou přesností
- Doporučení k léčbě dle guidelines, nízká kvalita dat
- Nádorové cysty s vysokým rizikem malignity nebo rizikovými známkami indikované k resekci
- Léze benigního charakteru bez rizikových známek ke sledování
- Vysoká morbidita a mortalita operace
- Individualizovaný přístup, multidisciplinární team

RIZIKOVÉ ZNÁMKY - VELIKOST

- Velikost nad 3 cm
- 6 studií, 644 pacientů
- Malignita u 163/381, 43% (nad 3cm)
- Malignita u 57/263, 22% (pod 3cm)
- OR 2.97, CI 1.82-4.85

Scheiman JM, Gastroenterology 2015

RIZIKOVÉ ZNÁMKY - MURÁLNÍ NODUL

- Solidní komponenta
- 7 studií, 816 pacientů, 186 s nodulem
- Malignita 136/186, 73% s nodulem
- Malignita 147/630, 23% bez nodulu
- OR 7.73, CI 3.38-17.67
- Dif dg mucin

Scheiman JM, Gastroenterology 2015



RIZIKOVÉ ZNÁMKY - PD VELIKOST

- Dilatovaný pankreatický vývod
- 4 studie, 609 pacientů, 148 s dilatovaným PD
- Malignita u 69/148, 47% s dilatovaným PD
- Malignita u 150/461, 33% bez dilatovaného PD
- OR, 2.38, CI 0.71-8.00

Scheiman JM, Gastroenterology 2015



LÉČBA

- Operace (MCN, MD-IPMN, BD-IPMN s rizikovými známkami, SPN)
- Sledování (SCN, BD-IPMN bez rizikových faktorů)
- Zapomenout
 - Nenádorové
 - Neschopen operace
 - Odmítá operaci
 - Vysoké riziko operace/benefit
 - *Léze bez rizikových znaků a beze změny po dobu 5 let?*

ABLACE CYST, RFA

- Ethanol, ethanol + paclitaxel
- Pacienti odmítající operaci nebo riziková
- Bolest, pankreatitida, trombóza SV
- Randomizovaná slepá studie, ethanol vs FR, 42 pacientů, reinjekce za 3 týdny
- 42.9% vs 11.4% zmenšení velikosti, srovnatelná bezpečnost
- Radiologické vymizení nemusí znamenat histologické vymizení

Authors	Patients, <i>n</i>	Ablative agent	Follow-up period	Complete resolution
Gan	25	5–80% ethanol	6–12 months	35% (8/23)
DeWitt	42	80% ethanol	3–4 months after 2nd lavage	33% (12/36)
Oh	47	99% ethanol with paclitaxel	Median 20 months (12–44)	62% (29/47)
DeWitt	22	100% ethanol with paclitaxel	Median 27 months (17–42)	50% (10/20)

*Oh HC, Gastroenterology 2011, DeWitt JM, Endoscopy 2014,
Gan SI, Gastrointest Endosc 2005, DeWitt JM, Gastrointest Endosc 2009*

MALIGNITY U PACIENTŮ S IPMN

- Synchronní a metachronní maligní choroba v extrapankreatických orgánech
- Incidence 20-30%
- Gastrointestinální, kůže, prso, prostata (dle geografického regionu, kopíruje obecnou populaci)

- Mayo klinika, 471 IPMN, 471 PDAC, 1413 zdravé kontroly
- Pre/koexistující neoplázie 52%, 36% (p 0.001), 43%, (p 0.002)
- Kolonické polypy, BE s dysplazií, kůže, prso, prostata, CRC
- Scríning?

Tanaka M, Pancreatology 2012, Reid-Lombardo KM, Ann Surg 2010

ROZSAH OPERACE

- PCN with suspected ca
 - Pancreatoduodenectomy, left or total pancreatectomy with lymphadenectomy
- PCN (MCN, BD-IPMN) without suspicion of malignancy
 - Limited resection/focal non-anatomic resection (excision, enucleation, uncinectomy), laparoscopic approach
 - Risk of mucin or AMS leakage, recurrence
- Approach to multifocal BD-IPMN
 - "Field defect" (predisposition of ductal epithelium to dysplasia)
 - Up to 25-41% multifocal
 - Segmental resection of IPMN with risk and surveillance of the remaining lesions

OBSAH

- Epidemiologie a klasifikace
- Diagnostické možnosti
- Cystické nádory pankreatu
- Sledování/léčba