

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ: ΑΝ. ΚΑΘ. κ. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΟΛΙΤΗ



«ΒΛΕΝΝΟΠΑΡΑΓΩΓΑ ΚΥΣΤΙΚΑ

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ:

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΙΚΗ

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΟ ΥΛΙΚΟ»

Διδακτορική Διατριβή

Χαριτίνη Αθ. Σάλλα

Ιατρός, Κυτταρολόγος

ΑΘΗΝΑ 2020

Γενικές Πληροφορίες

Ημερομηνία υποβολής της αίτησης για εκπόνηση διατριβής	10/6/2013
Ημερομηνία κατάθεσης πρωτοκόλλου και έγκρισή του από την επιτροπή βιοηθικής και δεοντολογίας	27/2/2014
Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	23/7/2013
Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	Αν. Καθ. κ. Αικατερίνη Πολίτη (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ) Καθ. κ. Σταμάτιος Θεοχάρης* Αν. Καθ. κ. Ελένη Καρβούνη
Ημερομηνία κατάθεσης Α΄ προόδου	18/7/2014
Ημερομηνία κατάθεσης Β΄ προόδου	24/7/2015
Ημερομηνία κατάθεσης Γ΄ προόδου	31/05/2019

*στη θέση του αδοκίτως αποδημήσαντος Πέτρου Καρακίτσου

Αρ. Πρωτοκόλλου 7μελούς Επιτροπής	
Μέλη 7μελούς Επιτροπής	<ol style="list-style-type: none"> 1. Αν. Καθ. κ. Αικατερίνη Πολίτη 2. Αν. Καθ. κ. Ελένη Καρβούνη 3. Καθ. κ. Σταμάτιος Θεοχάρης 4. Καθ. κ. Ανδρέας Λάζαρης 5. Καθ. κ. Ιωάννης Παναγιωτίδης 6. Αν. Καθ. κ. Γεωργία Θωμοπούλου 7. Επίκ. Καθ. κ. Στρατηγούλα Σακελλαρίου

Δημοσίευση από την παρούσα διδακτορική διατριβή:

Salla C, Karvouni E, Nikas I, Ikonomakis A, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sepsa A, Papaparaskeva K, Tsopanomichalou M, Georgiadou D, Kostopoulou A, Tsiotos G, Theocharis S, Sergeantanis TN, Politi E. Imaging and Cytopathological Criteria Indicating Malignancy in Mucin-Producing Pancreatic Neoplasms: A Series of 68 Histopathologically Confirmed Cases. *Pancreas*. 2018 Nov/Dec;47(10):1283-1289.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ.

ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΤΤΡΑΦΗΣ.

ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΠΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΞΥΤΤΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠΙΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΠΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.

ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΩΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

Α Δ'ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΤΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



**ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ
ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ**

Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και τον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος τη μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό.

Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτήν την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκιστεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο

και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και κατά την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω.

και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω και αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή, ομοίως, να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει.

να διατηρήσω δε τη ζωή και την τέχνη μου καθαρή και αγνή,

και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους, αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς

και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους.

Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το κρατήσω μυστικό.

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, θα ήθελα πριν από όλους να ευχαριστήσω τους γονείς και όλους τους κατά καιρούς δασκάλους μου που κατέθεσαν μέρος της ψυχής τους και συνετέλεσαν στην παιδεία και τη μόρφωσή μου.

Η παρούσα διατριβή αποτελεί τη δεύτερη προσπάθεια μετά την πρώτη απόπειρα με θέμα τις κυτταροκαλλιέργειες αδενωμάτων υπόφυσης (1992-1995) που δεν στέφθηκε από επιτυχία.

Με την άφιξη του κ. Ιωάννου Φ. Καρούμπαλη από τη Γαλλία στο Νοσοκομείο «Γ. Γεννηματάς» και την ανάληψη της θέσης του Επιμελητού, του Υπευθύνου για τον ενδοσκοπικό υπέρηχο στη Γαστρεντερολογική Κλινική, ανέλαβα εξ ολοκλήρου από το 2002 μέχρι το 2009 και εκ περιτροπής με τις άλλες συνάδελφους από το 2009 μέχρι το 2013, την κυτταρολογική εκτίμηση των EUS FNA του παγκρέατος, αλλά και των οργάνων που δύνανται να προσπελαστούν με EUS. Σε αυτό το εγχείρημα είχα την αμέριστη υποστήριξη του αιμνήστου Διευθυντού της Γαστρεντερολογικής Κλινικής Νικολάου Σκανδάλη και της Διευθύντριας του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου κ. Βικτωρίας Δαπόλλα, προς τους οποίους θα αισθάνομαι αιώνια ευγνωμοσύνη για την εμπιστοσύνη τους.

Ευχαριστώ επίσης την ιατρό παθολογοανατόμο κ. Ζησούλα Μανίκα, που με δίδαξε την Παθολογική Ανατομική του παγκρέατος, καθώς και την Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής κ. Στρατηγούλα Σακελλαρίου, και την παθολογοανατόμο κ. Ακριβή Πανταζοπούλου, που ως ειδικευόμενες στην Κυτταρολογία κατά την περίοδο των πρώτων μου βημάτων στην Κυτταρολογία του παγκρέατος, συνέβαλαν σημαντικά στη φάση που πραγματοποιείτο κυριολεκτικά έργο σκαπανέων στο ελληνικό έδαφος. Επιπλέον ευχαριστώ τις παθολογοανατόμους κ. Κλειώ Παπαπαρασκευά και κ. Ακριβή Κωστοπούλου, που πραγματοποίησαν την παθολογοανατομική διάγνωση των περιστατικών της διατριβής.

Θερμές επίσης ευχαριστίες στον επί 17ετίας συνεργάτη μου γαστρεντερολόγο κ. Ιωάννη Φ. Καρούμπαλη, του οποίου οι εξαιρετικές ικανότητες στην αξιολόγηση

των ευρημάτων του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος και στην εύστοχη λήψη του υλικού συνετέλεσαν τα μέγιστα στην ορθή αποκωδικοποίησή του κατά την κυτταρολογική εκτίμηση. Ευχαριστώ επίσης τον στενό συνεργάτη και αγαπητό φίλο κ. Παναγιώτη Κωνσταντίνου για τη συμβολή του στην εκτίμηση των κυτταρολογικών υλικών.

Ιδιαίτερως θέλω να ευχαριστήσω τον γαστρεντερολόγο κ. Αριστείδη Οικονομάκη για τις άοκνες προσπάθειές του επί δύο συνεχή χρόνια στη συλλογή των κλινικών, δημογραφικών και λοιπών απεικονιστικών στοιχείων των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα, καθώς και τη βιολόγο κ. Μαρία Τσοπανομίχαλου, που οργάνωσε σε πρώτη φάση τη βάση δεδομένων.

Θερμές ευχαριστίες στους ιατρούς κ. Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο και κ. Διαμαντή Τσιλιμίγκρα, οι οποίοι συμμετείχαν στην τεκμηρίωση των βιβλιογραφικών δεδομένων, όσον αφορά στον ρόλο των μοριακών τεχνικών. Επιπροσθέτως ευχαριστώ τον αγαπητό φίλο και συνάδελφο κυτταρολόγο κ. Ηλία Νίκα για τις εύστοχες επισημάνσεις του στη δομή και στους πίνακες της διδακτορικής διατριβής.

Θα ήταν σοβαρή παράλειψη να μην ευχαριστήσω τον αδοκίτως αποδημήσαντα Καθηγητή Πέτρο Καρακίτσο για την τιμή και την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε στα χρόνια της συνεργασίας μας και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ελένη Καρβούνη για τις επισημάνσεις και τις διορθώσεις της. Ευχαριστώ επιπλέον τον Καθηγητή κ. Σταμάτιο Θεοχάρη για την προθυμία του να αναλάβει τη συνεπίβλεψη του πονήματος μετά τον θάνατο του αειμνήστου Π. Καρακίτσου.

Ευχαριστώ την αγαπημένη φίλη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Αικατερίνη Πολίτη, Επιβλέπουσα της διατριβής μου, που με στήριξε παντοιοτρόπως κατά την εξαετή προσπάθεια εκπόνησής της. Η Αν. Καθ. κ. Πολίτη, όντας βαθύς γνώστης του αντικειμένου, προέβη σε εξαιρετικές επισημάνσεις, παρατηρήσεις και σχολαστικές διορθώσεις, ώστε να αποδοθεί με τον πλέον άρτιο τρόπο η πολυετής προσπάθειά μου.

Τέλος δεν υπάρχουν λόγια ευχαριστίας για τον κ. Θεόδωρο Σεργεντάνη, ιατρό, ακαδημαϊκό υπότροφο στη Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, του οποίου οι εξαιρετικές ικανότητες και απεριόριστες γνώσεις σε όλο το φάσμα της Ιατρικής απετέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο, τόσο στην οργάνωση της βάσης δεδομένων των περιστατικών, όσο και στην περαιτέρω στατιστική και όχι μόνο ανάλυση των ευρημάτων.

*Στα παιδιά μου Βασίλη και Σύνθια
και στα εγγόνια μου
Χαρίτινη, Αλέξανδρο, Νικόλα και Σπύρο,
το «Άξιον Εστί» της ζωής μου*

Στους αγαπημένους μου σε ουρανό και γη

Σ' εκείνους που «στη νοτιά τους οξειδώθηκα»

Περιεχόμενα

A. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	16
B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
1. Εμβρυολογία του παγκρέατος.....	27
1.1 Εισαγωγή.....	27
1.2. Ανάπτυξη του αρχέγονου κοιλιακού και ραχιαίου παγκρέατος.....	27
1.3. Οργανογένεση του παγκρέατος.....	28
2. Ανατομία του παγκρέατος.....	30
2.1. Εισαγωγή.....	30
2.2. Ανατομικές περιοχές του παγκρέατος.....	30
2.3. Ανατομικές συσχετίσεις.....	31
2.4. Το σύστημα των παγκρεατικών πόρων.....	33
2.5. Κοινός χοληδόχος πόρος.....	34
2.6. Λήκυθος και θηλή του Vater.....	35
2.7. Αγγείωση του παγκρέατος.....	36
2.8. Λεμφαδένες του παγκρέατος.....	37
3. Ιστολογία του παγκρέατος.....	38
3.1. Παγκρεατικά λόβια.....	38
3.2. Αδενοκυψελιδικά κύτταρα.....	38
3.3. Σύστημα παγκρεατικών πόρων.....	39
3.4. Ενδοκρινές πάγκρεας.....	41
3.5. Διάμεσος ιστός.....	43

3.6. Περιπαγκρεατικοί ιστοί	44
3.7. Ιστολογία μείζονος ληκύθου και θηλής	45
3.8. Ελάσσων λήκυθος και ελάσσων θηλή	47
3.9. Κοινός χοληδόχος πόρος	48
4. Κυστικές αλλοιώσεις του παγκρέατος	49
4.1. Κυστικές αλλοιώσεις: γενικά	49
4.2. Κυστικές αλλοιώσεις: ταξινόμηση	49
4.3. Δειγματοληψία κυστικών αλλοιώσεων	50
5. Παθολογική ανατομική των IPMNs	53
5.1. Ταξινόμηση των IPMNs κατά WHO	53
5.2. Ενδοτορικά θηλώδη βλενώδη νεοπλασμάτα (IPMNs) - ορισμός....	53
5.3. Επιδημιολογία των IPMNs.....	54
5.4. Κλινική εικόνα των IPMNs	55
5.5. Απεικονιστικά ευρήματα των IPMNs.....	56
5.6. Ταξινόμηση των IPMNs.....	57
5.7. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει της εντόπισης στο σύστημα των παγκρεατικών πόρων.....	57
5.8. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει του υποτύπου επενδύοντος επιθηλίου	58
5.9. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει του βαθμού δυσπλασίας	59
5.10. Διηθητικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με IPMN	59
5.11. Μακροσκοπική εικόνα των IPMNs.....	60
5.12. Δειγματοληψία των IPMNs	62

5.13. Μικροσκοπική εικόνα των IPMNs	62
5.14. Ανοσοϊστοχημεία των IPMNs	65
5.15. Διαφορική διάγνωση των IPMNs	65
5.16. Ορισμός, επιδημιολογία και κλινική εικόνα των ITPNs	69
5.17. Μακροσκοπικά, μικροσκοπικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα των ITPNs.....	69
5.18. Βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά για τη διάκριση IPMNs και ITPNs.....	70
5.19. Σταδιοποίηση των IPMNs και ITPNs	71
5.20. Πρόγνωση των IPMNs και ITPNs	71
6. Παθολογική ανατομική των MCN	73
6.1. MCN: εισαγωγή και ορισμός.....	73
6.2. Ταξινόμηση κατά WHO	73
6.3. Επιδημιολογία των MCNs	73
6.4. Κλινική εικόνα των MCNs.....	74
6.5. Απεικονιστικά ευρήματα των MCNs.....	74
6.6. Μακροσκοπική εικόνα των MCNs.....	74
6.7. Δειγματοληψία των MCNs	75
6.8. Μικροσκοπική εικόνα των MCNs.....	76
6.9. Ανοσοϊστοχημεία των MCNs	78
6.10. Ποικιλίες (variants) των MCNs.....	78
6.11. Διαφορική διάγνωση των MCNs	79
6.12. Σταδιοποίηση, πρόγνωση και διαχείριση των MCNs	80

7. Διαγνωστική προσέγγιση βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος	82
7.1. Κριτήρια διάγνωσης βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων ..	82
7.2. Κυτταρολογία βλεννοπαραγωγών νεοπλασματικών κύστεων (IPMNs και MCNs)	82
7.3. Ειδικότερος σχολιασμός για την κυτταρολογική εκτίμηση των MCNs	86
7.4. Διαγνωστικά προβλήματα	87
8. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (Fukuoka Consensus and Revisions).	92
8.1. Εισαγωγή.....	92
8.2. Κριτήρια διάκρισης μεταξύ BD-IPMN και MD-IPMN.....	93
8.3. Ορισμός του κακοήθους IPMN και MCN κατά Fukuoka Consensus .	94
8.4. Διερεύνηση κυστικών αλλοιώσεων παγκρέατος	95
8.5. Διάκριση του BD-IPMN από MCN και άλλες παγκρεατικές κύστεις...	95
8.6. Ο ρόλος της βιοχημικής ανάλυσης του κυστικού υγρού και του κυτταρολογικού υλικού που ελήφθη με EUS-FNA στη διάγνωση των κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος	96
8.7. Διάκριση του BD-IPMN από ορώδες κυστικό νεόπλασμα.....	98
8.8. Ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης	98
8.9. Μέθοδοι εκτομής και άλλες θεραπείες	103
8.10. Παρακολούθηση μη εξαιρεθέντος IPMN	105
8.11. Παρακολούθηση χειρουργικά εξαιρεθέντος IPMN και MCN	107
8.12. Πιθανή παρουσία PDA σε ασθενείς με IPMN υπό παρακολούθηση και η επίδραση οικογενειακού ιστορικού PDA.....	112

8.13. Πιθανή παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων σε άλλα όργανα σε ασθενείς με IPMN υπό παρακολούθηση	113
8.14. Συμπεράσματα του Fukuoka Consensus 2012.....	114
8.15. Βασικά σημεία των Κατευθυντηρίων Οδηγιών Fukuoka Consensus 2012.....	116
9. Ο ρόλος των μοριακών τεχνικών στη διαφορική διάγνωση παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων	121
9.1. KRAS	121
9.2. GNAS.....	123
9.3. Συνδυασμός KRAS και GNAS.....	124
9.4. RNF43	125
9.5. VHL.....	125
9.6. CTNNB1.....	126
9.7. Άλλα γονίδια.....	126
9.8. Συμπεράσματα αναφορικά με το ρόλο των μοριακών τεχνικών στη διάγνωση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων.....	126
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	128
1. Εισαγωγή.....	128
2. Υλικό και Μέθοδος.....	130
2.1. Επιλογή των ασθενών και συλλογή δεδομένων.....	130
2.2. EUS-FNA	130
2.3. Ιστολογική επιβεβαίωση.....	132
2.4. Ανοσοκυτταροχημική διερεύνηση	133
2.5. Στατιστική ανάλυση	134

3. Αποτελέσματα	135
3.1. Περιγραφή του δείγματος της μελέτης	135
3.2. Δημογραφικές, κλινικές παράμετροι και συνήθειες ζωής σε συσχέτιση με HGD/Ca.....	135
3.3. Παράμετροι του ενδοσκοπικού υπερήχου και «ύπιοπτη κυτταρολογία»: συσχετίσεις με HGD/Ca σε εγχειρητικό υλικό	136
3.4. Συσχέτιση των κυτταρολογικών κριτηρίων με την παρουσία HGD/Ca στο εγχειρητικό υλικό.....	137
3.5. Ανοσοκυτταροχημική προσέγγιση	138
4. Συζήτηση	139
Δ. ΠΙΝΑΚΕΣ	145
Ε. ΕΙΚΟΝΕΣ.....	163
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	206
Ζ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	245
Η. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ.....	247

A. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Χαριτίνη Αθαν. Σάλλα

Κυτταρολόγος

Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου «ΥΓΕΙΑ – ΜΗΤΕΡΑ»

Τηλ.: 210 68 69 855, Κιν.: 693 1150779

E-mail: charitinisalla@yahoo.com

Κυτταρολογικό Εργαστήριο/ ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

Εκπαίδευση, Ακαδημαϊκοί Τίτλοι – Διδακτορική Διατριβή

- Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών
- Καθηγήτρια Εφαρμογών ΤΕΙ Αθηνών (1987)
- Εκπαιδευτής Κυτταρολογίας Παγκρέατος - Χοληφόρων της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Κυτταρολογικών Εταιριών (2010)
- Υποψήφια Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Αθηνών (τίτλος διδακτορικής διατριβής «Βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλασμάτα παγκρέατος: μορφολογική και ανοσοκυτταροχημική προσέγγιση σε κυτταρολογικό υλικό»)

Μετεκπαιδεύσεις

- 16^ο Διεθνές Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Κλινική Κυτταρολογία, τομείς Γυναικολογικής και μη Γυναικολογικής Κυτταρολογίας, Βιέννη, Αυστρία, υπό την αιγίδα της Διεθνούς Ακαδημίας Κυτταρολογίας (Οκτώβριος 1990)
- 18^ο Διεθνές Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στην Κλινική Κυτταρολογία, τομείς Γυναικολογικής και μη Γυναικολογικής Κυτταρολογίας, Βιέννη, Αυστρία, υπό την αιγίδα της Διεθνούς Ακαδημίας Κυτταρολογίας (Οκτώβριος 1992)
- Μετεκπαίδευση στον τομέα των κυτταροκαλλιιεργειών και των νεώτερων τεχνικών μοριακής βιολογίας στο Νοσοκομείο Mount Sinai, Τορόντο, Καναδάς (1993)

- Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα «Εκτίμηση του Pap Test με χρήση Κυτταρολογίας Υγρής Φάσεως, Σιών Ελβετίας (Οκτώβριος 1998)
- Μετεκπαίδευση στο Ινστιτούτο Paoli – Calmettes, Μασσαλία, Γαλλία σε υλικό EUS-FNA Ήπατος - Παγκρέατος (2003)
- 3^ο Ετήσιο Ευρωπαϊκό Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, Κύμη Ευβοίας, υπό την αιγίδα της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εταιριών Κλινικής Κυτταρολογίας (Σεπτέμβριος 2010)
- 2019 International Academy of Cytology (IAC) Tutorial, Ρώμη, Ιταλία (Φεβρουάριος 2019)
- 30 μετεκπαιδευτικά σεμινάρια υπό την αιγίδα της Ελληνικής Κυτταρολογικής Εταιρείας (εκ των οποίων το 1 συνολικής διάρκειας 50 ωρών / ΚΕΚ Αγίου Σάββα)
- Συμμετοχή σε 84 συνέδρια, 70 ελληνικά και 14 διεθνή.

Επαγγελματική Προϋπηρεσία

- 2013 έως σήμερα: Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου «ΥΓΕΙΑ – ΜΗΤΕΡΑ» – Επιστημονική υπεύθυνος Νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ»
- 1990 – 2013: Κυτταρολογικό Εργαστήριο ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς» (με βαθμό Διευθυντού 2010 - 2013)
- 1984 – 1989: Ειδικευόμενη στην Παθολογική Ανατομική και Κυτταρολογία στα Νοσοκομεία: Παίδων «Αγία Σοφία», ΝΙΜΤΣ, ΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Κλινικό & Ερευνητικό Ενδιαφέρον

- Κυτταρολογία Παγκρέατος, Ήπατος, Χοληφόρων
- Κυτταρολογία Γυναικείου Γεννητικού Συστήματος
- FNA Θυρεοειδούς
- Κυτταρολογία Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
- Κυτταροκαλλιέργειες:

α. Συνεργασία στο E-391 ερευνητικό Πρόγραμμα του ΚΕΣΥ στο οποίο μελετήθηκε η ορμονική δραστηριότητα των αδενωμάτων της υποφύσεως με την τεχνική της ανάστροφης αιμολυτικής πλάκας

β. 1995-1997 διενεργήθηκαν 33 πειράματα κυτταροκαλλιιεργειών ισαρίθμων αδενωμάτων υπόφυσης επιχειρώντας διέγερση και αναστολή της έκκρισης των υπ' αυτών παραγομένων ορμονών

- Συστήματα Διασφάλισης Ποιότητας σε Κυτταρολογικά Εργαστήρια

Εκπαιδευτικό Ενδιαφέρον/ Δραστηριότητα

- Εκπαίδευση (θεωρητική και στο μικροσκόπιο) ειδικευόμενων κυτταρολόγων και παθολογοανατόμων (περίπου 20 κατά τη διάρκεια της 23ετούς θητείας μου στο "Γ.Γεννηματάς")
- Εκπαιδευτικά μαθήματα σε ειδικευόμενους και ειδικευμένους γυναικολόγους, γαστρεντερολόγους και ενδοκρινολόγους σε κυτταρολογικά θέματα, που αφορούν στις συγκεκριμένες ειδικότητες
- Διαλέξεις στα Κ.Ε.Κ. του "Γ.Γεννηματάς" με θέματα "Κυτταρολογία μαστού" (διετές) και "Κυτταρολογία μαλακών μορίων"
- Εκπαίδευση στην "Κυτταρολογία ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων" (θεωρητική κάλυψη του κεφαλαίου και slide seminar) στα πλαίσια των μαθημάτων των ειδικευομένων υπό την αιγίδα του Κυτταρολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Αθηνών (Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ, καθηγητής Π. Καρακίτσος)
- Μετεκπαίδευση ειδικευμένων κυτταρολόγων και παθολογοανατόμων στην κυτταρολογία ήπατος, παγκρέατος, χοληφόρων

Πρόσφατες Δημοσιεύσεις – Βιβλία – Διακρίσεις

- **Συγγραφή** του κεφαλαίου με τίτλο «Όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος» στο εγχειρίδιο που εκπονήθηκε από το Κυτταρολογικό Εργαστήριο του ΠΓΝΑ «Γ. Γεννηματάς»
- Ανακοινώσεις σε συνέδρια: 60 σε ελληνικά, 40 σε διεθνή συνέδρια
- Μέλος επιστημονικών και Οργανωτικών Επιτροπών, συντονίστρια και ομιλήτρια εκπαιδευτικών ημερίδων, σεμιναρίων και ιατρικών συνεδρίων.

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

- 4 σε ελληνικά, 24 σε διεθνή (>500 αναφορές)
- Παρουσίαση τεσσάρων περιστατικών στο διεθνές πρόγραμμα HIPON PROJECT στο πλαίσιο του Ευρωπαϊκού Προγράμματος Δια Βίου Επιμόρφωσης στην Ιστοπαθολογία (υπό την αιγίδα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών) με τίτλο «HIPON/ E-modules on histopathology: a valuable online tool for students, researchers and professionals. Έγκριση από Education, Audiovisual and Executive Agency, Brussels, E.E. 17.7.2012 (Reference: 531203-LLP-2012-GR-KA3-KA3MP) <http://www.hiponproject.eu/>

Τίτλοι των 24 εργασιών στο PubMed

1. Evaluation of metastases to the pancreas with fine needle aspiration (FNA): a case series from a single center with review of the literature. Ioakim KJ, Sydney GI, Michaelides C, Sepsa A, Psarras A, Tsiotos GG, **Salla C**, Nikas I. Cytopathology. doi: 10.1111/cyt.12793 [in press]
2. EUS-FNA diagnosis of pancreatic serous cystadenoma with the aid of cell blocks and α -inhibin immunochemistry: A case series. Sydney GI, Ioakim KJ, Michaelides C, Sepsa A, Sopaki-Valalaki A, Tsiotos GG, Theocharis S, **Salla C**, Nikas I. Diagn Cytopathol. 2019 Nov 29. doi: 10.1002/dc.24348. [Epub ahead of print]

3. Portal-Mesenteric Vein Resection in Borderline Pancreatic Cancer; 33 Month-Survival in Patients with Good Performance Status. Tsiotos GG, Ballian N, Michelakos T, Milas F, Ziogou P, Papaioannou D, **Salla C**, Athanasiadis I, Razis E, Stavridi F, Psomas M. *J Pancreat Cancer*. 2019 Sep 26;5(1):43-50.
4. Dissecting the presence of malignant squamous cells in pancreatic cytopathology: A case series. Sydney GI, Ioakim KJ, Sergentanis TN, Tsiotos GG, Kyriakidou V, Sepsa A, Theocharis S, **Salla C**, Nikas I. *Diagn Cytopathol*. 2019 Dec;47(12):1287-1292.
5. Imaging and Cytopathological Criteria Indicating Malignancy in Mucin-Producing Pancreatic Neoplasms: A Series of 68 Histopathologically Confirmed Cases. **Salla C**, Karvouni E, Nikas I, Ikonomakis A, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sepsa A, Papaparaskeva K, Tsopanomichalou M, Georgiadou D, Kostopoulou A, Tsiotos G, Theocharis S, Sergentanis TN, Politi E. *Pancreas*. 2018 Nov/Dec;47(10):1283-1289.
6. Clear cell "sugar tumor" of the lung: Diagnostic features of a rare pulmonary tumor. Tsilimigras DI, Bakopoulos A, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Moris D, Karaolanis G, Spartalis E, Vagios S, Kalfa M, **Salla C**, Avgerinos DV. *Respir Med Case Rep*. 2017 Dec 5;23:52-54.
7. Combined Use of Mammography and FNA Eliminates Pitfalls in the Management of Metaplastic Breast Carcinoma. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Schizas D, Bakopoulos A, Moris D, Stanc GM, Tentolouris A, Nassar S, **Salla C**. *In Vivo*. 2017 Jul-Aug;31(4):737-740.
8. Squamous cell carcinoma of the pancreas: A systematic review and pooled survival analysis. Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Georgiadou D, Kanavidis P, Riccioni O, **Salla C**, Psaltopoulou T, Sergentanis TN. *Eur J Cancer*. 2017 Jul;79:193-204.
9. Intraductal papilloma of the breast in an 11-year-old male patient: a case report. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Bakopoulos A, Schizas D, Kalfa M, Karyda I,

Papaioannou D, Klapsinou E, **Salla C**, Sergentanis TN, Moschovi M. *Pediatr Surg Int*. 2017 Jun;33(6):727-730.

10. Challenging differential diagnosis of an extra-adrenal paraganglioma; the role of fine needle aspiration cytology. Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Klapsinou E, Daskalopoulou D, Vaida S, Arnogiannaki N, **Salla C**. *Diagn Cytopathol*. 2017 Jun;45(6):565-568.

11. Diagnostic accuracy and clinical significance of the fine needle aspiration Ki-67 labelling index in pancreatic endocrine tumours. Kaklamanos M, Karoumpalis I, **Salla C**, Thomas D, Kanakis G, Alexandraki K, Sougioultzis S, Diakatou E, Kontogeorgos G, Kaltsas G. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Oct 27;18(6):L1-3.

12. Endoscopic ultrasound staging and guided fine needle aspiration biopsy in patients with resectable pancreatic malignancies: a single-center prospective experience. Karoumpalis I, Sigalas P, **Salla C**, Diakatou E, Balatsos V, Zografos G, Delis V. *Onkologie*. 2011;34(10):533-7.

13. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a report of 3 cases. Chatzipantelis P, **Salla C**, Apostolou G, Christodoulou L, Kakiopoulos G, Patralexis C. *Acta Cytol*. 2010 Sep-Oct;54(5):701-6.

14. Fine needle aspiration cytology diagnosis of primary renal lymphoma involving the pleura: a case report. Chatzipantelis P, Mastorakis E, Tzortzakakis D, **Salla C**. *Acta Cytol*. 2010 Jan-Feb;54(1):71-4.

15. CK19 and CD10 expression in pancreatic neuroendocrine tumors diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. **Salla C**, Konstantinou P, Chatzipantelis P. *Cancer*. 2009 Dec 25;117(6):516-21.

16. The role of cytomorphology and proliferative activity in predicting biologic behavior of pancreatic neuroendocrine tumors: a study by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Chatzipantelis P, Konstantinou P, Kaklamanos M, Apostolou G, **Salla C**. *Cancer*. 2009 Jun 25;117(3):211-6.

17. Pancreatic metastasis of thymic neuroendocrine carcinoma: is there a role for endoscopic ultrasound?: report of a case and review of the literature. Varytimiadis K, Kalaitzakis E, **Salla C**, Ghika E, Pandazopoulou A, Karoumpalis I. *Pancreas*. 2009 Mar;38(2):230-2.
18. Neuroendocrine differentiation of anaplastic carcinoma of the pancreas in a case report diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. **Salla C**, Sakellariou S, Doumani I, Kakiopoulos G, Chatzipantelis P, Karoumpalis I. *Pancreas*. 2009 Jan;38(1):103-5.
19. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. Chatzipantelis P, **Salla C**, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I. *Cancer*. 2008 Aug 25;114(4):255-62.
20. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A study of 17 cases. Chatzipantelis P, **Salla C**, Karoumpalis I, Apessou D, Sakellariou S, Doumani I, Papalioti E, Konstantinou P. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Mar;17(1):15-20.
21. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. A study of 8 cases. **Salla C**, Chatzipantelis P, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Pantazopoulou A, Manika Z. *JOP*. 2007 Nov 9;8(6):715-24.
22. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case report and literature review. **Salla C**, Chatzipantelis P, Konstantinou P, Karoumpalis I, Pantazopoulou A, Dappola V. *World J Gastroenterol*. 2007 Oct 14;13(38):5158-63.
23. EUS-FNA contribution in the identification of autoimmune pancreatitis: a case report. **Salla C**, Chatzipantelis P, Konstantinou P, Karoumpalis I, Pantazopoulou A, Tsiotos G. *JOP*. 2007 Sep 7;8(5):598-604.
24. Cytokeratin-20 immunocytology in voided urine exhibits greater sensitivity and reliability than standard cytology in the diagnosis of transitional cell carcinoma of the

bladder. Melissourgos ND, Kastrinakis NG, Skolarikos A, Pappa M, Vassilakis G, Gorgoulis VG, **Salla C**. Urology. 2005 Sep;66(3):536-41.

Διακρίσεις

- 1ο Βραβείο 9ου Πανελληνίου Συνεδρίου Κλινικής Κυτταρολογίας «Μεσογειακές Ημέρες» (Μάιος 2011)
- 1ο Βραβείο 23ου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου (Μάιος 1997)
- Υποψηφιότητα για 1ο βραβείο Κυτταρολογίας στο 13ο Παγκόσμιο Κυτταρολογικό Συνέδριο του Τόκυο (10 – 14 Μαΐου 1998), μεταξύ άλλων 7 εργασιών.

Οργάνωση Συνεδρίων

Οργάνωση Ετησίου Κυτταρολογικού Συνεδρίου από το 2016 ως σήμερα:

- Ημερίδα «Κυτταρολογία χθες, σήμερα, αύριο: από την Κλινική στη Μοριακή Κυτταρολογία» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 16 Ιανουαρίου 2016)
- Ημερίδα «Ζέβρες και μονόκεροι στην Κυτταρολογία» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 11 Μαρτίου 2017)
- Διημερίδα «Σύγχρονα θέματα Κυτταρολογίας και όχι μόνο» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 23-24 Φεβρουαρίου 2018)
- Διημερίδα «Η γυναίκα στο μικροσκόπιο και όχι μόνο» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 18-19 Οκτωβρίου 2019)

Οργάνωση Workshop

- Workshop με θέμα «FNA θυρεοειδούς» (θεωρητική και πρακτική εκπαίδευση) στο πλαίσιο των μαθημάτων της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας» (20 Ιανουαρίου 2018 και 10 Μαρτίου 2018)

Επιστημονική Επιτροπή Συνεδρίων

- 5th Multidisciplinary Care Discussions in Oncology (3-4 Νοεμβρίου 2017)
- 6th Multidisciplinary Care Discussions in Oncology (Αθήνα, 9-10 Νοεμβρίου 2018)

Ομιλίες σε Συνέδρια

- HIPON International Conference με θέμα «Diagnostic steps in approaching well differentiated pancreatic ductal adenocarcinoma in FNA material provided by CT or EUS-guided technique (Αθήνα, 22-23 Οκτωβρίου 2015)
- Παρουσίαση 4 ενδιαφερόντων περιστατικών στο Συνέδριο Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης (Ιωάννινα, 13-15 Νοεμβρίου 2015)
- Ομιλίες με θέμα «On site cytology (ROSE) στην αίθουσα EUS», «Μεταστατικά Κακοήγη Νεοπλάσματα Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας» στο πλαίσιο της Ημερίδας «Κυτταρολογία χθες, σήμερα, αύριο: από την Κλινική στη Μοριακή Κυτταρολογία» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 16 Ιανουαρίου 2016)
- Ομιλία με θέμα «Βλεννοπαραγωγά νεοπλάσματα παγκρέατος» στο πλαίσιο του 25^{ου} Πολυθεματικού Ιατρικού Συμποσίου 251 ΓΝΑ (Αθήνα, 19 Φεβρουαρίου 2016)
- Ομιλία με θέμα «Καρκίνος τραχήλου μήτρας» στο Master Class Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ» (Αθήνα 18 Μαρτίου 2016)
- Ομιλία με θέμα «ROSE in pancreatic FNA» στο πλαίσιο του Πανευρωπαϊκού Κυτταρολογικού Συνεδρίου (Liverpool, 2 Οκτωβρίου 2016)

- Σχολιαστής προσκεκλημένου ομιλητού Philip Agor Philip – USA στο πλαίσιο της 4^{ης} Διημερίδας Ογκολογίας Multidisciplinary Care Discussions in Oncology (Αθήνα, 4-5 Νοεμβρίου 2016)
- Παρουσίαση 2 ενδιαφερόντων περιστατικών στο Συνέδριο Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης (Ιωάννινα, 11-13 Νοεμβρίου 2016)
- Ομιλίες με θέμα «Σύστημα BETHESDA για τον θυρεοειδή – Επικαιροποίηση τροποποιήσεις και σύγχρονες κατευθύνσεις», «2 περιστατικά ήπατος-παγκρέατος», «2 περιστατικά ENY» στο πλαίσιο της ημερίδας «Ζέβρες και μονόκεροι στην Κυτταρολογία» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 11 Μαρτίου 2017)
- Ομιλία με θέμα «Τοποθέτηση και συζήτηση ως προς τις δυνατότητες υιοθέτησης σύγχρονων μεθόδων πρόληψης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελληνική πραγματικότητα» στο πλαίσιο του Συνεδρίου του Νοσοκομείου «ΜΗΤΕΡΑ» «Το παρόν και το μέλλον στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα» (Αθήνα, 20 Οκτωβρίου 2017)
- Ομιλία με θέμα «Καλοήθεις εστιακές αλλοιώσεις ήπατος» στο πλαίσιο της 7^{ης} Ημερίδας Νοσοκομείου «ΥΓΕΙΑ» με τίτλο «Νεότερες εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος» (Αθήνα, 3 Νοεμβρίου 2017)
- Παρουσίαση 2 ενδιαφερόντων περιστατικών στο Συνέδριο Παθολογίας Τραχήλου και Κολποσκόπησης (Ιωάννινα, 16-19 Νοεμβρίου 2017)
- Ομιλίες με θέμα «Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα - Διάγνωση και διαφορική διάγνωση», «Καρκίνος θυρεοειδούς – Παρουσίαση περιστατικών», «EUS - FNA Συμπαγών και κυστικών παγκρεατικών αλλοιώσεων. Επικαιροποιημένα δεδομένα σύμφωνα με την The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology» στο πλαίσιο της Διημερίδας «Σύγχρονα θέματα Κυτταρολογίας και όχι μόνο» (Νοσοκομείο «ΜΗΤΕΡΑ», 23-24 Φεβρουαρίου 2018)
- Ομιλία με θέμα «Κυτταρολογία και EUS» στο πλαίσιο του 3^{ου} Συνεδρίου Θεραπευτικής Ενδοσκόπησης (Ηράκλειο Κρήτης, 14-15 Σεπτεμβρίου 2018)

- Ομιλία με θέμα «Δυνατότητες και περιορισμοί της κυτταρολογικής εξέτασης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος» στο Διήμερο Επιστημονικό Συνέδριο της Εταιρείας ΑΚΟΣ με τίτλο «Στόχος η ποιότητα: στη διάγνωση, στη θεραπεία, στη ζωή» (Αίγλη Ζαππείου, 22-23 Φεβρουαρίου 2019)
- Ομιλίες με θέμα «Κυτταρολογική διάγνωση της πλακώδους δυσπλασίας», «Κυτταρολογική διάγνωση της αδενικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας» στο πλαίσιο του 4ου Πανελληνίου Επιστημονικού Συνεδρίου Ένωσης Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος (Αίγλη Ζαππείου, 6-9 Ιουνίου 2019)

Μέλος Εταιρειών, Συντακτικής Επιτροπής Περιοδικών

- Ιδρυτικό μέλος του Ελληνικού Ινστιτούτου Παγκρέατος (Νοέμβριος 2019)
- Μέλος της Διεθνούς Ακαδημίας Κυτταρολογίας
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας
- Κριτής άρθρων περιοδικού Cytopathology που εκδίδεται από την Βρετανική Εταιρεία Κλινικής Κυτταρολογίας, στους τομείς Παγκρέατος, Ήπατος, Χοληφόρων

B. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εμβρυολογία του παγκρέατος

1.1 Εισαγωγή

Η εμβρυογένεση του παγκρέατος περιλαμβάνει σε γενικές γραμμές τρεις διαδικασίες:

1. Την ανάπτυξη της κοιλιακής και ραχιαίας παγκρεατικής αρχέγονης καταβολής από το ενδόδερμα του προσθίου εντέρου

2. Τη μορφογένεση του παγκρέατος ως ένα αυτοτελές όργανο με την ανάπτυξη και διακλάδωσή του

3. Τη διαφοροποίηση των πολυδύναμων προγονικών κυττάρων σε εξειδικευμένα ενδοκρινή και εξωκρινή κύτταρα

Οι δύο τελευταίες διαδικασίες βρίσκονται σε στενή αλληλεξάρτηση [1].

1.2. Ανάπτυξη του αρχέγονου κοιλιακού και ραχιαίου παγκρέατος

Το πάγκρεας αναπτύσσεται κατά το διάστημα μεταξύ της τέταρτης και έβδομης εβδομάδας της κύησης. Αντλεί την προέλευσή του από τις κοιλιακές και ραχιαίες εγκολπώσεις του ενδοδέρματος του προσθίου εντέρου. Οι εγκολπώσεις αυτές αποτελούνται από κυβοειδές επιθήλιο, το οποίο αναπτύσσεται σχηματίζοντας ένα σύνθετο, διακλαδιζόμενο δένδρο επιθηλιακών κυττάρων. Η μεγαλύτερη, ραχιαία καταβολή εμφανίζεται πρώτη και ακολουθείται από τη μικρότερη κοιλιακή καταβολή, η οποία αναπτύσσεται από τη βάση του ηπατικού εκκολπώματος. Μέχρι την πέμπτη εβδομάδα, και οι δύο καταβολές διαθέτουν σύστημα πόρων το οποίο έχει άνοιγμα προς το αναπτυσσόμενο έντερο. Στην έβδομη εβδομάδα της κύησης, ακολουθώντας την περιέλιξη του αρχέγονου εντέρου προς τα δεξιά, η κοιλιακή παγκρεατική καταβολή περιστρέφεται κατά την φορά των δεικτών του ωρολογίου, ενώ ταυτόχρονα το ηπατικό εκκόλπωμα επιμηκύνεται. Ως αποτέλεσμα, το δωδεκαδάκτυλο αποκτά το

χαρακτηριστικό του σχήμα “C” (αγκύλη του δωδεκαδακτύλου), και οι δύο αρχέγονες παγκρεατικές καταβολές συγχωνεύονται σχηματίζοντας ένα ενιαίο όργανο.

Από τη ραχιαία καταβολή προέρχονται το σώμα και η ουρά του παγκρέατος και το ανώτερο τμήμα της κεφαλής, ενώ από την κοιλιακή καταβολή προέρχεται το ουραίο τμήμα της κεφαλής και η αγκιστροειδής απόφυση. Τα συστήματα πόρων των δύο καταβολών επίσης συγχωνεύονται, κατά τρόπο τέτοιο, ώστε ο μείζων παγκρεατικός πόρος (γνωστός και ως πόρος του Wirsung) να προέρχεται από τη ραχιαία καταβολή στο παγκρεατικό σώμα και την ουρά καθώς και από την κοιλιακή καταβολή στην κεφαλή του παγκρέατος. Ο ενοποιημένος παγκρεατικός πόρος εκβάλλει στο φύμα του Vater στη μείζονα θηλή του δωδεκαδακτύλου. Το τμήμα του πόρου που προέρχεται από την οπίσθια καταβολή εκβάλλει στην ελάσσονα θηλή και φύμα του δωδεκαδακτύλου και μπορεί να παραμείνει ως πόρος του Santorini, παροχετεύοντας το παγκρεατικό υγρό από το ανώτερο ήμισυ της κεφαλής του παγκρέατος. Διαταραχή στη συγχώνευση ή υποστροφή του συστήματος των πόρων ή των παγκρεατικών καταβολών μπορεί να οδηγήσει σε σπάνιες αναπτυξιακές ανωμαλίες του παγκρέατος [1,2].

1.3. Οργανογένεση του παγκρέατος

Στο τέλος της έβδομης εβδομάδας της κύησης, το πάγκρεας εμφανίζεται ως ένα ενοποιημένο όργανο και στους ακόλουθους μήνες η δομική οργάνωση τόσο του παρεγχύματος όσο και του συστήματος των πόρων εξακολουθεί να εξελίσσεται. Παραδοσιακά, αυτή θεωρείτο μία διαδικασία απλής μορφογένεσης που στηρίζεται στην απλή διακλάδωση. Όμως, η σύγχρονη θεώρηση είναι περισσότερο περίπλοκη και περιλαμβάνει φάσεις σχηματισμού, πολλαπλασιασμού και ανασχηματοποίησης.

Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις, οι διακλαδώσεις που επεκτείνονται από το αναπτυσσόμενο αρχέγονο επιθηλιακό δέντρο διαχωρίζονται σε περιφερικές και κεντρικές περιοχές. Οι πρώτες περιλαμβάνουν πολυδύναμα παγκρεατικά κύτταρα, τα οποία θα μετασχηματιστούν σε αδενοκυψελιδικά προγονικά κύτταρα, ενώ οι

κεντρικές επιθηλιακές περιοχές αποτελούνται από μια δεξαμενή διδύναμων προδρόμων κυττάρων, είτε προς την κατεύθυνση των ενδοκρινών είτε προς την κατεύθυνση των κυττάρων του συστήματος των πόρων. Ακολούθως, τα πρόδρομα κύτταρα που βρίσκονται στην κεντρική περιοχή και προορίζονται να γίνουν ενδοκρινή εγκαταλείπουν την επιθηλιακή χορδή και συγκεντρώνονται σε αθροίσεις σχηματίζοντας τα ενδοκρινή νησίδια. Κατά τη διάρκεια του τέταρτου μήνα, η λοβίωση του παγκρεατικού παρεγχύματος γίνεται σαφώς εμφανής και στις επόμενες εβδομάδες τα λόβια συνεχίζουν να αναπτύσσονται καθώς ο περιβάλλον συνδετικός ιστός μειώνεται, κατά τέτοιο τρόπο, ώστε το πάγκρεας να αποτελείται από τα τυπικά γωνιώδη λόβια.

Η διαφοροποίηση προς ενδοκρινή και εξωκρινή κύτταρα συμβαίνει κατά τη 12η – 14η εβδομάδα. Πρόκειται για το αποτέλεσμα μίας περίπλοκης, χωροχρονικά ρυθμιζόμενης, διαδικασίας στην οποία εμπλέκονται πολλαπλές σηματοδοτικές οδοί. Σε ένα πρώιμο στάδιο, το γονίδιο PDX1 παίζει κεντρικό ρόλο, καθώς τα πρόδρομα κύτταρα που εκφράζουν το PDX1 παράγουν αδενοκυψέλες, πόρους και ενδοκρινή κύτταρα του παγκρέατος. Κατά τη διάρκεια μιας επόμενης φάσης, λαμβάνει χώρα η περαιτέρω διαφοροποίηση των υποτύπων των ενδοκρινών κυττάρων, για την οποία ένας μεγάλος αριθμός από ρυθμιστικούς παράγοντες έχει ήδη ταυτοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων των PDX1 και Notch. Η γνώση σχετικά με τους μεταγραφικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των αδενοκυψελών είναι περιορισμένη. αλλά η σηματοδότηση του Wnt/ β -κατενίνης φαίνεται ότι παίζει ρόλο- κλειδί. Επίσης, οι μηχανισμοί ανάπτυξης του συστήματος των παγκρεατικών πόρων είναι άγνωστοι, σχετικά με τους λειτουργικά και δομικά διακριτούς κυτταρικούς πληθυσμούς που επενδύουν τον μείζονα, τους διαλοβιακούς, ενδολοβιακούς και εμβόλιμους πόρους [1,2].

2. Ανατομία του παγκρέατος

2.1. Εισαγωγή

Το πάγκρεας βρίσκεται τοποθετημένο βαθιά στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο , σε στενή συσχέτιση με ζωτικές δομές, στοιχείο που περιπλέκει την πρόσβαση στο όργανο για τις διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες. Εξίσου περίπλοκη είναι και η ιστολογία του παγκρέατος, η οποία χαρακτηρίζεται από τον ασυνήθη συνδυασμό ύπαρξης εξωκρινούς και ενδοκρινούς ιστού στο ίδιο όργανο.

Η γνώση της ανατομίας του παγκρέατος και των γειτονικών του δομών είναι σημαντική για την ακριβή συσχέτιση των παρατηρήσεων επί των χειρουργικών παρασκευασμάτων με τα ευρήματα που ταυτοποιήθηκαν διεγχειρητικά ή σε προεγχειρητική απεικόνιση. Η λεπτομερής κατανόηση της ανατομίας της κεφαλής του παγκρέατος είναι κλειδί για τη σωστή ταυτοποίηση της προέλευσης του αδενοκαρκινώματος σε αυτή την περιοχή (παγκρεατικό, του φύματος ή καρκίνωμα του χοληδόχου πόρου), καθώς οι συγκεκριμένοι τύποι είναι συνήθως ιστολογικά δυσδιάκριτοι [1,2].

2.2. Ανατομικές περιοχές του παγκρέατος

Το πάγκρεας έχει σχήμα σφυριού, το οποίο στον ενήλικα έχει μήκος 14-20 cm και βάρος κατά μέσο όρο 100 γραμμάρια. Αποτελείται από ιστό σε χρώμα ώχρας και η σύνθεσή του αποτελείται από στενά συνδεδεμένα γωνιώδη λόβια. Η προεξάρχουσα λοβίωση του παγκρέατος είναι παρόμοια με αυτήν των μειζόνων σιελογόνων αδένων. Πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα το οποίο μπορεί να χαθεί υπό ορισμένες παθολογικές συνθήκες, ιδιαίτερα στην περίπτωση της παγκρεατίτιδας.

Το πάγκρεας παραδοσιακά διαχωρίζεται σε τρεις βασικές ανατομικές περιοχές. Η κεφαλή του παγκρέατος βρίσκεται στο δεξιό μέρος του αριστερού ορίου της συμβολής της άνω μεσεντερίου και πυλαίας φλέβας. Το παγκρεατικό σώμα

εντοπίζεται ανάμεσα στο αριστερό όριο της άνω μεσεντερίου φλέβας και το αριστερό όριο της αορτής. Η ουρά του παγκρέατος εκτείνεται από το απώτερο σημείο του σώματος ως την πύλη του σπληνός. Ο αυχένας του παγκρέατος, αναφέρεται στο στενότερο μέρος του παγκρέατος, το οποίο έχει μήκος 1-2 cm στην προσθοπίσθια διάσταση και συνδέει την κεφαλή του παγκρέατος με το σώμα. Ο αυχένας του παγκρέατος χιάζεται προσθίως με τα μεσεντέρια αγγεία και αποτελεί το σημείο όπου συνήθως εκτελείται η χειρουργική παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Η κεφαλή του παγκρέατος είναι το παχύτερο σημείο του παγκρέατος, με μήκος 3,5-5,5 cm στην προσθοπίσθια διάσταση. Αποτελεί το 60-70% του συνολικού όγκου του οργάνου. Το σώμα και η ουρά του παγκρέατος, τα οποία μαζί έχουν μήκος έως 13 cm, είναι περισσότερο επίπεδα σε σύγκριση με την κεφαλή και συνήθως δεν υπερβαίνουν τα 3 cm στη μέγιστη προσθοπίσθια διάσταση.

Η αγκιστροειδής απόφυση είναι μία ομαλή προέκταση της κεφαλής του παγκρέατος που προεξέχει επί τα αριστερά και πλάγια της κεφαλής και αγκιστρώνεται πίσω από τα μεσεντέρια αγγεία. Η αγκιστροειδής απόφυση έχει άλλοτε άλλο μέγεθος και σε μερικά παγκρέατα μπορεί μόλις και μετά βίας να είναι ορατή [1,2].

2.3. Ανατομικές συσχετίσεις

Το πάγκρεας εντοπίζεται βαθιά στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, όπου το σώμα του αδένου χιάζεται με τη σπονδυλική στήλη στο επίπεδο του δεύτερου και τρίτου οσφυϊκού σπονδύλου. Εντοπίζεται πίσω από τον αριστερό λοβό του ήπατος και τον στόμαχο και η πρόσθια επιφάνειά του έρχεται σε σχέση με το έλασσον επίπλουν. Παρόλο που η πρόσθια παγκρεατική επιφάνεια είναι καλυμμένη με περιτόναιο, αυτό σχεδόν πάντα εκλείπει στην περιοχή της κεφαλής του παγκρέατος και διακρίνεται μόνο περιστασιακά σε περιορισμένες περιοχές του σώματος και της ουράς. Η ρίζα του εγκάρσιου μεσοκόλου διατρέχει σχεδόν το σύνολο του μήκους του ουραίου τμήματος της πρόσθιας επιφάνειας του παγκρέατος. Δεν είναι ασυνήθιστο δείγματα

παγκρεατεκτομής να περιλαμβάνουν λιπώδη ιστό από το μεσόκολο, το οποίο συνάπτεται στην πρόσθια κατώτερη επιφάνεια του παγκρέατος.

Το πάγκρεας είναι στενά συνδεδεμένο με ποικίλες ανατομικές δομές, γεγονός το οποίο έχει προφανείς επιπτώσεις στην εγχειρητική διαδικασία και εξηγεί επίσης τον ενδεχόμενο κίνδυνο εξάπλωσης των φλεγμονωδών και νεοπλασματικών νόσων του παγκρέατος στα γειτονικά όργανα και ιστούς.

Η κεφαλή του παγκρέατος εφάπτεται της αγκύλης του δωδεκαδακτύλου (το δεύτερο και τρίτο τμήμα του δωδεκαδακτύλου) μέσω ενός στενού στρώματος μαλακών μορίων, το οποίο συχνά αναφέρεται ως παγκρεατοδωδεκαδακτυλική διαχωριστική περιοχή ή αύλακα (groove). Αυτό το μικρό ανατομικό διαμέρισμα είναι ιδιαίτερης σημασίας στην groove παγκρεατίτιδα, μία φλεγμονώδη διαδικασία στην περιοχή, και στην T-σταδιοποίηση του παγκρεατικού, δωδεκαδακτυλικού καρκινώματος και του καρκινώματος του φύματος του Vater.

Στην αριστερή πλευρική της επιφάνεια, η κεφαλή του παγκρέατος έρχεται σε σχέση με την άνω μεσεντέριο αρτηρία και φλέβα, που διατρέχουν προσθίως της αγκιστροειδούς αποφύσεως αλλά οπισθίως του αυχένος του παγκρέατος. Η άνω μεσεντέριος φλέβα βρίσκεται σε μία ελαφρώς καμπύλη, αβαθή εσοχή της παγκρεατικής επιφάνειας, την επονομαζόμενη αύλακα της άνω μεσεντερίου φλέβας, η οποία διαθέτει λεία και ομαλή επιφάνεια. Η άνω μεσεντέριος αρτηρία βρίσκεται στο αριστερό και πίσω μέρος της φλέβας και συνδέεται με την κεφαλή του παγκρέατος μέσω ενός στρώματος ινολιπώδους ιστού, το οποίο απαιτεί εκτομή κατά τη διάρκεια της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής. Η σπληνική αρτηρία και φλέβα διατρέχουν κατά μήκος της ανώτερης οπίσθιας επιφάνειας του σώματος και της ουράς του παγκρέατος. Η συμβολή της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου φλέβας που σχηματίζουν την πυλαία φλέβα εντοπίζεται οπισθίως του αυχένα του παγκρέατος. Επομένως, σε περίπτωση χειρουργικής εκτομής μέρους της άνω μεσεντερίου φλέβας κατά τη διάρκεια της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής (ή ολικής παγκρεατεκτομής), το φλεβικό τμήμα θα βρεθεί προσκολλημένο στα ουραία δύο τρίτα της αύλακας της

άνω μεσεντερίου φλέβας. Αντίθετα, σε περίπτωση εκτομής της πυλαίας φλέβας, το φλεβικό τμήμα μπορεί να εντοπιστεί στο άνω άκρο της αύλακος της άνω μεσεντερίου φλέβας. Ο εξωπαγκρεατικός κοινός χοληδόχος πόρος βρίσκεται προς τα δεξιά της πυλαίας φλέβας. Εισέρχεται στην κεφαλή του παγκρέατος ελαφρώς προς τα δεξιά του αυχένα του παγκρέατος, δηλαδή, στα δεξιά της γραμμής τομής του παγκρέατος κατά τη διάρκεια της παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομής (Whipple).

Το πάγκρεας σχετίζεται στενά με τον αριστερό νεφρό και επινεφρίδιο και διαχωρίζεται από τα παραπάνω όργανα με ένα στρώμα μαλακών μορίων. Το σώμα του παγκρέατος κείται επί της αορτής, ενώ η κεφαλή του παγκρέατος επικαλύπτει την κάτω κοίλη φλέβα και τα δεξιά νεφρικά αιμοφόρα αγγεία. Η άκρη της ουράς του παγκρέατος εκτείνεται ως την πύλη του σπληνός. Η ουρά είναι σχετικά κινητή μέσα στον σπληνονεφρικό σύνδεσμο κατά μήκος των σπληνικών αγγείων. Η κρανιακή πλευρά της κεφαλής του παγκρέατος μπορεί να περιβάλλεται από λιπώδη ιστό, ο οποίος συγχωνεύεται με το λίπος κάτωθεν του πυλωρού [1,2].

2.4. Το σύστημα των παγκρεατικών πόρων

Οι παγκρεατικοί πόροι σχηματίζουν ένα σύστημα προοδευτικά αυξανόμενης διαμέτρου, με κατάληξη τον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Ο τελευταίος διατρέχει κεντρικά το πάγκρεας και συλλέγει το παγκρεατικό υγρό από όλο το μήκος του αυχένος. Στην κεφαλή του παγκρέατος, ο μείζων παγκρεατικός πόρος σχηματίζει μία απότομη στροφή προς την ουραία επιφάνεια, μετά την οποία κατευθύνεται ελαφρώς λοξώς προς το δωδεκαδάκτυλο. Το τελικό άκρο του μείζονος παγκρεατικού πόρου εκβάλλει στο φύμα του Vater, το οποίο διατιπράίνει το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου και διοχετεύει το παγκρεατικό υγρό στον αυλό του. Εάν είναι βατός, ο επικουρικός παγκρεατικός πόρος του Santorini εκβάλλει στο έλασσον φύμα και στην ελάσσονα θηλή του δωδεκαδακτύλου, μεταφέροντας το παγκρεατικό υγρό από το ανώτερο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος. Σε ποσοστό άνω του 30% των ατόμων, ο πόρος του Santorini δεν είναι βατός και έχει χάσει την επικοινωνία του με το έλασσον φύμα

ή/και τον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Μόνον ο μείζων παγκρεατικός πόρος και περιστασιακά ο πόρος του Santorini έχουν ικανό μέγεθος, ώστε να είναι ορατοί δια γυμνού οφθαλμού, ενώ την ίδια στιγμή κάτω από φυσιολογικές συνθήκες οι παράπλευροι πόροι παραμένουν μακροσκοπικά μη όρατοι. Αν και ο μείζων παγκρεατικός πόρος γίνεται ελαφρώς ευρύτερος αυξανόμενης της ηλικίας, η διάμετρός του συνήθως δεν υπερβαίνει τα 3 mm και μπορεί να έχει διάμετρο 1,5 mm. Το τοίχωμα του πόρου είναι μεμβρανώδες, με λευκωπή χροιά. Ο πόρος του Santorini έχει συνήθως διάμετρο μικρότερη του 1 mm [1,2].

2.5. Κοινός χοληδόχος πόρος

Ο κοινός χοληδόχος πόρος αποτελείται από ένα εξωπαγκρεατικό και ένα ενδοπαγκρεατικό τμήμα. Στα δείγματα χειρουργικών εκτομών, ο εξωπαγκρεατικός κοινός χοληδόχος πόρος παρουσιάζεται με τη μορφή ενός κολοβώματος μήκους 1-2 cm, καθώς ο χοληδόχος πόρος εκτέμνεται ακριβώς πλησίον της συμβολής του κοινού ηπατικού πόρου με τον κυστικό πόρο. Το εξωπαγκρεατικό τμήμα του κοινού χοληδόχου πόρου περιβάλλεται από ένα λεπτό περίβλημα μαλακών μορίων, το οποίο συνήθως περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους λεμφαδένες. Ο κοινός χοληδόχος πόρος εισέρχεται στο πάγκρεας πλησίον του αυχένος του παγκρέατος και κατέρχεται με ελαφρώς καμπύλη πορεία δια μέσου του οπισθίου τμήματος της κεφαλής του παγκρέατος για να καταλήξει στο φύμα του Vater. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, ο κοινός χοληδόχος πόρος έχει μέση εξωτερική διάμετρο 0,7 cm. Παρ' όλα αυτά, σε δείγματα χειρουργικών εκτομών για όγκους της κεφαλής του παγκρέατος, ο χοληδόχος πόρος είναι συχνά διατεταμένος και το τοίχωμά του μπορεί να είναι πεπαχυσμένο (φυσιολογικό πλάτος 1 mm). Η μεγαλύτερη διάμετρος, το πεπαχυσμένο τοίχωμα και η εντόπισή του στο οπίσθιο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος διακρίνουν τον κοινό χοληδόχο πόρο από τον μείζονα παγκρεατικό πόρο, ο οποίος είναι μικρότερης διαμέτρου, λεπτοτοιχωματικός και εντοπίζεται περισσότερο κεντρικά [1,2].

2.6. Λήκυθος και θηλή του Vater

Η λήκυθος του Vater (ή μείζων λήκυθος) είναι μία σχετικά στερρή, οζώδης δομή που διασχίζει το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου και σχηματίζει την τελική μοίρα του μείζονος παγκρεατικού πόρου και του ενδοπαγκρεατικού κοινού χοληδόχου πόρου πριν το παγκρεατικό υγρό και η χολή διοχετευθούν στον αυλό του δωδεκαδακτύλου. Και οι δύο πόροι μπορεί να εκβάλλουν στη λήκυθο από κοινού ή χωριστά. Μολονότι αυτό ενδεχομένως είναι ευκρινές στις απεικονίσεις και στις ενδοσκοπήσεις, οι συγκεκριμένες ανατομικές δομές συνήθως είναι ορατές μόνο μικροσκοπικά.

Η ελαφρώς υπεργερμένη, «δίκην θηλής» επιφάνεια του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου στο σημείο και πέριξ του στομίου του κεντρικού αυλού της ληκύθου αναφέρεται ως θηλή του Vater (ή μείζων δωδεκαδακτυλική θηλή). Οι διαστάσεις της είναι περίπου 1 cm σε μήκος και 0,5 cm σε πλάτος, αν και το μέγεθός της ποικίλλει σημαντικά. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων, το κρανιακό τμήμα της θηλής του Vater είναι μερικώς ή πλήρως καλυμμένο με μία τριγωνική πτυχή του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου, ενώ μία επιμήκης πτυχή του βλεννογόνου υπό μορφή χαλινού δυνατόν να εκτείνεται από το ουραίο άκρο της θηλής. Η λήκυθος και η θηλή του Vater συνήθως εντοπίζονται στην κατιούσα μοίρα του δωδεκαδακτύλου, περίπου σε απόσταση 8 cm από τον πυλωρό. Σε ένα μικρό ποσοστό ατόμων, η θηλή μπορεί να εντοπίζεται μεταξύ της κατιούσας και οριζόντιας μοίρας (12%) ή στην οριζόντια μοίρα του δωδεκαδακτύλου (6%)

Η ελάσσων λήκυθος είναι μία μικρότερη σε μέγεθος και συνήθως πιο υποτυπώδης ληκυθική δομή, η οποία συνδέει τον πόρο του Santorini με τον αυλό του δωδεκαδακτύλου. Η ελάσσων λήκυθος και η σχετιζόμενη με αυτή ελάσσων θηλή εντοπίζονται περίπου 2 cm κρανιακώς της ληκύθου και θηλής του Vater. Μολονότι και οι δύο ελάσσονες δομές παρατηρούνται ανατομικά σχεδόν πάντοτε, δυνατόν να είναι πολύ μικρές σε μέγεθος και άρα μακροσκοπικά μη ορατές ή περιορισμένης

λειτουργικότητας. Παρ' όλα αυτά, σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις (π.χ. στα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα), τόσο ο πόρος του Santorini όσο και η ελάσσων λήκυθος δυνατόν να διαταθούν, με αποτέλεσμα να καθίστανται μακροσκοπικά ορατές [1-3].

2.7. Αγγείωση του παγκρέατος

Η αρτηριακή παροχή του παγκρέατος προέρχεται από τους κλάδους του κοιλιακού άξονος και την άνω μεσεντέριο αρτηρία. Βάσει της αγγείωσης, αναγνωρίζονται δύο διακριτές περιοχές: της κεφαλής και του σώματος/ουράς. Παρ' όλα αυτά, υπάρχει μεγάλος αριθμός αναστομώνσεων μεταξύ των δύο περιοχών και παρατηρείται σημαντική ανατομική ποικιλομορφία.

Η πρόσθια γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία προσφέρει την κύρια αρτηριακή παροχή αίματος στην κεφαλή του παγκρέατος. Εντοπίζεται μακροσκοπικά στον λιπώδη ιστό που επικαλύπτει την πρόσθια επιφάνεια της κεφαλής. Οι κλάδοι της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας, ο πρόσθιος και ο οπίσθιος, τροφοδοτούν τις αντίστοιχες επιφάνειες της κεφαλής. Σχηματίζουν διακλαδώσεις και αγγειακά τόξα αναστομούμενα με κλάδους της άνω μεσεντερίου αρτηρίας (πρόσθια και οπίσθια κάτω παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία), που εντοπίζονται στα μαλακά μέρη της παγκρεατοδωδεκαδακτυλικής αύλακος, στον πυθμένα της φυσικής σχισμής μεταξύ του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και της πρόσθιας και οπίσθιας παγκρεατικής επιφάνειας, αντιστοίχως.

Η σπληνική αρτηρία τροφοδοτεί με αίμα το σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Διαθέτει ορισμένες κεντρικές διακλαδώσεις (ραχιαία, κατώτερη και μείζονα παγκρεατική αρτηρία), οι οποίες σχηματίζουν ένα αναστομούμενο δίκτυο πέριξ του σώματος και της ουράς του παγκρέατος, μέχρι τον αυχένα, στον οποίο παρατηρούνται συχνά αναστομώνσεις μεταξύ των σπληνικών και παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αρτηριακών συστημάτων.

Η μείζων παγκρεατική αρτηρία, ένας μεγάλος κλάδος της σπληνικής αρτηρίας, εισχωρεί στο πάγκρεας και παρέχει κλάδους που το διατρέχουν παράλληλα προς τον μείζονα παγκρεατικό πόρο, σχηματίζοντας αναστομώσεις με τους άλλους κλάδους της σπληνικής αρτηρίας. Οι διαλοβιακές και ενδολοβιακές αρτηρίες αποτελούν διακλαδώσεις της μείζονος παγκρεατικής αρτηρίας.

Ένα δίκτυο μικρών φλεβών παροχετεύει το φλεβικό αίμα από την κεφαλή του παγκρέατος στην άνω μεσεντέριο φλέβα, ενώ το φλεβικό αίμα από το σώμα και την ουρά του παγκρέατος συλλέγεται από τη σπληνική φλέβα. Η συμβολή της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου φλέβας σχηματίζει την πυλαία φλέβα και εντοπίζεται ακριβώς όπισθεν του αυχένος του παγκρέατος, δηλαδή στη γραμμή χειρουργικής εκτομής κατά την παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή. Η άνω μεσεντέριος φλέβα και το κατώτερο τμήμα της πυλαίας φλέβας εντοπίζονται στην αύλακα της άνω μεσεντερίου φλέβας, δηλαδή στην αβαθή εντομή του παρακείμενου παγκρεατικού παρεγχύματος [1,2].

2.8. Λεμφαδένες του παγκρέατος

Λεμφαδένες παρατηρούνται στα μαλακά μέρη περίξ του παγκρέατος, στον εξωπαγκρεατικό κοινό χοληδόχο πόρο, καθώς και στον λιπώδη ιστό στην πύλη του σπληνός. Οι ποικίλες εντοπίσεις των λεμφαδένων έχουν ταξινομηθεί για διαγνωστικούς σκοπούς. Οι παρακείμενοι λεμφαδένες στον εξωπαγκρεατικό κοινό χοληδόχο πόρο είναι συχνά ικανού μεγέθους, με διάμετρο 1-2 cm ή περισσότερο, εξαιτίας αντιδραστικών αλλοιώσεων, οι οποίες ενδεχομένως είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένες σε ασθενείς με απόφραξη των χοληφόρων. Σε περίπτωση ολικής παγκρεατεκτομής ή Whipple, λεμφαδένες δυνατόν να εντοπιστούν και στον λιπώδη ιστό υπό τον πυλωρό και περιγαστρικά [1,2].

3. Ιστολογία του παγκρέατος

3.1. Παγκρεατικά λόβια

Το πάγκρεας διαθέτει λοβιώδη αρχιτεκτονική, η οποία είναι ορατή και μακροσκοπικά. Τα λόβια ποικίλλουν σε μέγεθος (1-10 mm) και σχήμα, από γωνιώδη έως στρογγυλά, είναι στενά συνδεδεμένα και διαχωρίζονται μεταξύ τους μόνο από ένα πολύ λεπτό χαλαρό στρώμα πτωχό σε κύτταρα, που περιέχει αγγεία και νεύρα. Το πάγκρεας δεν έχει κάψα και σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως αν ο αδένας έχει προσβληθεί από ένα βαθμό ατροφίας ή λιπώδους διήθησης, το περίγραμμα του οργάνου δεν διαχωρίζεται ευκρινώς από τα πέριξ μαλακά μόρια. Μεμονωμένα λόβια δυνατόν να εντοπιστούν πλησίον του παρεγχύματος του οργάνου και είναι ενδεχόμενο μια άθροιση τέτοιων λοβίων να εκληφθεί εσφαλμένα ως μικρός περιπαγκρεατικός λεμφαδένας κατά τη μακροσκοπική εξέταση [1,2].

3.2. Αδενοκυψελιδικά κύτταρα

Περίπου το 85% του παγκρέατος αποτελείται από αδενοκυψελιδικά κύτταρα. Βρίσκονται κατανεμημένα σε χαρακτηριστικούς αδενικούς σχηματισμούς ή στρογγυλές φωλεές με κεντρικό αυλό, ο οποίος είναι μετά βίας διακριτός και συνήθως γίνεται περισσότερο ευκρινής όταν είναι διατεταμένος από παθολογικά αίτια. Τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα είναι περίπου πυραμοειδούς σχήματος, με στρογγύλο ομοιόμορφο πυρήνα ευρισκόμενο στη βάση του κυττάρου, που συχνά περιέχει ένα δυσδιάκριτο κεντρικό πυρήνιο. Εξαιτίας του αφθόνου αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και της υψηλής συγκέντρωσης ριβονουκλεοπρωτεϊνών, το κυτταρόπλασμα είναι βασίφιλο προς τη βασική επιφάνεια του αδενοκυψελιδικού κυττάρου. Αντιθέτως, το κορυφαίο τμήμα του είναι ηωσινόφιλο και κοκκιώδες εξαιτίας της συσσώρευσης των ζυμογόνων κοκκίων. Τα τελευταία είναι θετικά στη χρώση PAS, με ποικίλη αντίσταση στην πέψη με διαστάση. Τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν τα πεπτικά (προ-)ένζυμα και κατά συνέπεια χρώννυνται

θετικά με αντισώματα έναντι των παγκρεατικών ενζύμων λιπάση, αμυλάση, θρυψίνη, χυμοθρυψίνη και ελαστάση. Τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα επίσης χρώννυνται έναντι ορισμένων αλλά όχι όλων των επιθηλιακών δεικτών (θετικά έναντι CAM5.2/κερατίνης 8 και 18, αρνητικά έναντι των κερατινών 7, 19 και 20) [1,2].

3.3. Σύστημα παγκρεατικών πόρων

Το σύστημα των παγκρεατικών πόρων συμπεριλαμβάνει μικρούς περιφερειακούς κλάδους, δηλαδή τους ενδολοβιακούς και τους εμβόλιμους πόρους, έως τους διαλοβιακούς πόρους και τον μείζονα παγκρεατικό πόρο του Wirsung (και Santorini). Υπάρχει διαφορά όχι μόνο ως προς τη διάμετρο αλλά και ως προς την επιθηλιακή επένδυση των ποικίλων τμημάτων του συστήματος των πόρων. Σε οποιοδήποτε επίπεδο του συστήματος, ένας πόρος μπορεί να διαιρείται σε δύο ή περισσότερους κλάδους. Εκτός της προφανούς παροχευτικής λειτουργίας του παγκρεατικού υγρού, το σύστημα των πόρων έχει επίσης εκκριτικό ρόλο. Τα κύτταρα των πόρων εκκρίνουν νερό, χλώριο και διττανθρακικά τα οποία ρυθμίζουν το pH του παγκρεατικού υγρού περίπου στο 6,5. Η ρυθμιστική λειτουργία της έκκρισης των επιθηλιακών κυττάρων των πόρων παίζει ρόλο-κλειδί για τη σταθεροποίηση των προενζύμων που απελευθερώνονται από τα αδενοκυψελιδικά κύτταρα.

Τα κεντροαδενοκυψελιδικά κύτταρα αντιπροσωπεύουν τις περιφερικότερες διακλαδώσεις του συστήματος των πόρων. Είναι μικρά κύτταρα με διαυγές κυτταρόπλασμα και βρίσκονται εντός ή πλησίον του αυλού των αδενοκυψελών, όπου και καλύπτουν μέρος της κορυφαίας επιφάνειας των αδενοκυψελιδικών κυττάρων. Οι εμβόλιμοι πόροι αποτελούν τους αμέσως επόμενους πόρους του συστήματος, επί τα εκτός του αδενοκυψελιδικού σχηματισμού. Επενδύονται από χαμηλό κυβοειδές επιθήλιο, παρόμοιο με τα κεντροαδενοκυψελιδικά κύτταρα.

Το ενδολοβιακό σύστημα πόρων απαρτίζεται από πόρους ποικίλης διαμέτρου. Οι πιο μικρής διαμέτρου πόροι είναι μόνο ελαφρώς μεγαλύτεροι από τους εμβόλιμους πόρους, ενώ οι μεγαλύτεροι ενδολοβιακοί πόροι δεν έχουν μόνο

μεγαλύτερη διάμετρο, αλλά επίσης περιβάλλονται από ένα λεπτό έλυτρο ινώδους ιστού. Οι ενδολοβιακοί πόροι συνενώνονται και σχηματίζουν τους διαλοβιακούς πόρους, οι οποίοι καταλήγουν στον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Καθώς αυξάνεται η διάμετρος των πόρων, το ύψος του επενδύοντος επιθηλίου αυξάνεται, παραμένοντας όμως πάντα επίπεδο. Ένα έλυτρο ινώδους ιστού, το οποίο περιλαμβάνει και ένα περίβλημα από ίνες ελαστίνης, περιβάλλει τους πόρους μετά την έξοδό τους από τα λόβια. Οι παγκρεατικοί πόροι οποιασδήποτε διαμέτρου στερούνται χιτώνος λείων μυϊκών ινών.

Η ιστολογική εικόνα του περιβλήματος των πόρων δυνατόν να αποτελέσει ένα χρήσιμο κριτήριο για τη διάκριση των φυσιολογικών παγκρεατικών πόρων ή των ενδοπορικών νεοπλασματικών αλλοιώσεων (παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, ενδοπορικό θηλώδες βλενώδες νεόπλασμα, επέκταση πορογενούς αδενοκαρκινώματος κατά μήκος του πόρου) από πορογενές αδενοκαρκίνωμα που διηθεί τα αγγεία ή/και το στρώμα. Στα κεντροαδενοκυψελιδικά κύτταρα και στο επιθήλιο των εμβόλιμων πόρων δεν παρατηρείται βλέννη αλλά μπορεί να ανιχνευθεί με τη βοήθεια χρώσεων βλέννης στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων που επενδύουν ενδο- ή διαλοβιακούς πόρους, όπως και τον μείζονα παγκρεατικό πόρο. Το επιθήλιο των πόρων χρώννυται θετικά έναντι των κερατινών CK7, 8, 18, 19 και EMA. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν χρώννυται έναντι του μονοκλωνικού CEA. Η έκφραση των βλεννών της οικογενείας MUC ποικίλλει κατά μήκος του συστήματος των παγκρεατικών πόρων. Η χρώση έναντι της MUC6 παρατηρείται στα κεντροαδενοκυψελιδικά κύτταρα και τους εμβόλιμους πόρους, ενώ η χρώση MUC1 είναι θετική στους μικρούς ενδολοβιακούς και εμβόλιμους πόρους. Οι MUC2 και MUC5AC δεν εκφράζονται φυσιολογικά. Σε αντίθεση με τους σιελογόνους αδένες, οι στους παγκρεατικούς πόρους δεν περιέχουν βασικά ή μυοεπιθηλιακά κύτταρα.

Ιστολογικά, ο μείζων παγκρεατικός πόρος διακρίνεται από τον κοινό χοληδόχο πόρο λόγω της απουσίας μυϊκού χιτώνος στο τοίχωμά του. Εντούτοις, η στιβάδα των λείων μυϊκών ινών του κοινού χοληδόχου πόρου είναι ενδεχομένως

ατελής και λεπτή και συνήθως γίνεται περισσότερο διακριτή στη συμβολή με τη λήκυθο του Vater και το σφιγκτήρα του Oddi. Ένα επιπλέον ιστολογικό στοιχείο διάκρισης μεταξύ των δύο πόρων είναι η απουσία μικροτέρων πόρων που παροχετεύουν στον κοινό χοληδόχο πόρο [1,2].

3.4. Ενδοκρινές πάγκρεας

Το ενδοκρινές τμήμα του παγκρέατος αντιπροσωπεύει περίπου το 2% της συνολικής μάζας του αδένου. Αποτελείται από κατ' εκτίμηση $10^5 - 10^6$ νησίδια, τα οποία είναι περισσότερο συγκεντρωμένα στην ουρά του παγκρέατος. Τα νησίδια είναι διάσπαρτα μεταξύ των παγκρεατικών λοβίων. Διακρίνονται δύο τύποι νησιδίων. Η πλειονότητά τους (90%) είναι τα επνομαζόμενα συμπαγή νησίδια. Έχουν ομαλά και σαφώς περιγεγραμμένα όρια και στρογγύλο σχήμα, αλλά στερούνται κάψης. Το μέγεθός τους ποικίλλει, με μέσο μέγεθος τα 150 μm και ανώτατο όριο τα 300 μm. Τα κύτταρα των νησιδίων είναι διατεταγμένα σε ένα χαλαρό σύμπλεγμα από αναστομούμενες αγκύλες, είναι μεσαίου μεγέθους και ωοειδούς σχήματος, με μέτρια ποσότητα ηωσινόφιλου ή αμφίφιλου κυτταροπλάσματος, ωοειδή πυρήνα με αδρή κοκκίωση χρωματίνης και πιθανόν μικρό πυρήνιο «δίκην τελείας». Παρατηρείται σχετική ποικιλία στο μέγεθος του πυρήνους και σε ορισμένες περιπτώσεις η παρουσία ενός ευμεγέθους πυρήνους δεν είναι ασυνήθιστη. Τα παγκρεατικά νησίδια περιέχουν πολυάριθμα τριχοειδή αγγεία.

Αναγνωρίζονται τουλάχιστον τέσσερις διαφορετικοί τύποι ενδοκρινών κυττάρων: τα α-κύτταρα τα οποία παράγουν γλυκαγόνη, τα β-κύτταρα τα οποία παράγουν ινσουλίνη, τα δ-κύτταρα τα οποία παράγουν σωματοστατίνη και τα PP-κύτταρα τα οποία εκκρίνουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Αυτοί οι κυτταρικοί πληθυσμοί έχουν μία χαρακτηριστική κατανομή σε επίπεδο σχετικών αριθμών και χωροθέτησης εντός των νησιδίων. Πολύ περισσότερα σε αριθμό είναι τα β-κύτταρα, τα οποία αποτελούν το 60-80% του κυτταρικού πληθυσμού του νησιδίου. Τα α-κύτταρα αντιπροσωπεύουν το 15-20%, τα δ-κύτταρα αποτελούν μόνο το 5-10%, ενώ

τα PP-κύτταρα είναι σπάνια, λιγότερο από 2%, με εξαίρεση τα νησίδια που προέρχονται από την κοιλιακή παγκρεατική καταβολή. Ενώ τα α-κύτταρα και σε μικρότερο βαθμό τα δ-κύτταρα παρατηρούνται στην περιφέρεια των νησιδίων, τα β-κύτταρα εντοπίζονται περισσότερο κεντρικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά αποτελούν σημαντικά κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ υπερπλαστικού νησιδίων και μικροαδενώματος. Πρόσφατα έχει περιγραφεί ένας πέμπτος κυτταρικός πληθυσμός, τα εκκρίνοντα γκρελίνη ε-κύτταρα, των οποίων η κλινική σημασία είναι ακόμη ασαφής.

Η σύνθεση και μορφολογία των νησιδίων που προέρχονται από την κοιλιακή παγκρεατική καταβολή (δηλαδή στην αγκιστροειδή απόφυση και στο κατώτερο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος) διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνες του υπολοίπου παγκρέατος. Αυτά είναι τα επονομαζόμενα διάχυτα νησίδια που έχουν πιο ακανόνιστο σχήμα και είναι λιγότερο σαφώς αφοριζόμενα από τις περιβάλλουσες αυτά αδενοκυψέλες. Έχουν μία περισσότερο δοκιδώδη αρχιτεκτονική και είναι συχνά μεγαλύτερου μεγέθους (έως 450 μm). Ορισμένα από τα ενδοκρινή κύτταρα μπορεί να αποκτήσουν ένα κυλινδρικό σχήμα. Τα διάχυτα νησίδια είναι πλούσια σε PP-κύτταρα και η αναλογία PP- / β-κυττάρων στα διάχυτα νησίδια είναι αντίστροφη από αυτή στα συμπαγή νησίδια (70-80% και λιγότερο από 2%, αντίστοιχα).

Τα κύτταρα των νησιδίων χρώννυνται ανοσοϊστοχημικά έναντι νευροενδοκρινών δεικτών (συναπτοφυσίνης, χρωμογρανίνης, CD56), PDX1, υποδοχέων προγεστερόνης και CD99. Οι κερατίνες συνήθως δεν εκφράζονται, μολονότι μπορεί να παρατηρηθεί ασθενής ανοσοϊστοχημική έκφραση έναντι της CAM5.2.

Στο πάγκρεας του ενήλικου, εκτός των νησιδίων βρίσκεται λιγότερο από 10% όλων των ενδοκρινών παγκρεατικών κυττάρων. Είναι διάσπαρτα μέσα στο παρέγχυμα και εντοπίζονται εντός ή πλησίον των παγκρεατικών πόρων. Αυτά τα εξωνησιδιακά κύτταρα είναι κυρίως PP-κύτταρα και μόνο σπανίως α-, β-, ή δ-κύτταρα. Ορισμένα από τα εξωνησιδιακά ενδοκρινή κύτταρα που βρίσκονται εντός

των μεγάλου μεγέθους παγκρεατικών πόρων δυνατόν επίσης να εκκρίνουν σεροτονίνη, γεγονός που ερμηνεύει γιατί από αυτά τα κύτταρα ενδεχομένως προέρχονται οι πολύ σπάνιοι, αληθείς καρκινοειδείς όγκοι του παγκρέατος. Μεγάλος αριθμός ενδοκρινών κυττάρων παρατηρείται σε στενή επαφή με το επιθήλιο των πόρων κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ανάπτυξης, σε αντίθεση με τα ελάχιστα εξωνησιδιακά ενδοκρινή κύτταρα μετά τη γέννηση. Επανεμφάνιση των ενδοκρινών κυττάρων περίξ των πόρων, που συχνά περιγράφεται ως σχηματισμός συμπλεγμάτων εκ πόρων και νησιδίων, έχει περιγραφεί σε μία ποικιλία αντιδραστικών αλλοιώσεων, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Η ιστολογία του ενδοκρινούς παγκρέατος μεταβάλλεται ραγδαία άμεσα μετά τη γέννηση. Σε σύγκριση με την ενήλικη ζωή, στο εμβρυικό και νεογνικό πάγκρεας η ενδοκρινής μοίρα είναι πιο εμφανής (10% του νεογνικού παγκρεατικού όγκου) λόγω της σχετικής υποανάπτυξης του αδενοκυψελιδικού στοιχείου. Συνολικά, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, υπάρχει ραγδαία ελάττωση του όγκου της ενδοκρινούς μοίρας σε σχέση με την εξωκρινή και το ποσοστό των β-κυττάρων αυξάνεται (από το 50% στα νεογνά στο 70% στους ενήλικες), ενώ αυτό των δ-κυττάρων μειώνεται (από το 30% στο 10%, αντιστοίχως) [1,2].

3.5. Διάμεσος ιστός

Ανάμεσα στα παγκρεατικά λόβια, ο διάμεσος ιστός αποτελείται από ένα μετά βίας ορατό, λεπτό δίκτυο τριχοειδών αγγείων. Τα διαφραγμάτια μεταξύ των λοβίων είναι λεπτά και αποτελούνται από ελάχιστο χαλαρό ινώδες στρώμα, το οποίο υποστηρίζει τους διαλοβιακούς παγκρεατικούς πόρους, τα περιφερικά νεύρα, τα λεμφαγγεία και τα αιμοφόρα αγγεία. Τα αιμοφόρα αγγεία συνήθως φαίνονται ως ανά ζεύγη φλεβικοί και αρτηριακοί κλάδοι, των οποίων η πορεία διαφέρει από εκείνη των διαλοβιακών πόρων. Η παρατήρηση αυτή είναι ενδεχομένως χρήσιμη για τη διάκριση μεταξύ του καλώς διαφοροποιημένου πορογενούς αδενοκαρκινώματος και των φυσιολογικών πόρων. Όμως πρέπει να επισημανθεί ότι αυτό ισχύει μόνο για τα

αιμοφόρα αγγεία μεσαίου μεγέθους με μυϊκό τοίχωμα, ενώ αντιθέτως τα μικρής διαμέτρου, λεπτοτοιχωματικά αιμοφόρα ή λεμφικά αγγεία είναι δυνατόν να εντοπιστούν πλησίον διαλοβιακών πόρων μέσα στα λόβια. Αυτόνομα γάγγλια παρατηρούνται σε διαλοβιακά διαφραγμάτια και είναι ενδεχόμενο να εντοπιστούν και μεταξύ των αδενοκυψελών. Μικρά περιφερικά νεύρα εντοπίζονται ενίοτε στην περιφέρεια των λοβίων και σπανιότερα περιβάλλουν μία άθροιση αδενοκυψελών.

Τα παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα είναι βιολογικά και μορφολογικά παρόμοια με τα ηπατικά αστεροειδή (ή Ito) κύτταρα. Σε κατάσταση ηρεμίας αποθηκεύουν βιταμίνη Α, ενώ κατά την ενεργοποίησή τους χάνουν τα αποθέματα βιταμίνης Α και παράγουν συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Κατ' αυτόν τον τρόπο, τα παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα παίζουν έναν κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της ίνωσης στη χρονία παγκρεατίτιδα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα αυτά δεν είναι ταυτοποιήσιμα κατά τη μικροσκόπηση, αλλά εάν ενεργοποιηθούν είναι ενδεχόμενο να ταυτοποιηθούν με ανοσοχρώση έναντι της α-ακτίνης των λείων μυϊκών ινών. Παρά τον σημαντικό τους ρόλο στην παγκρεατική ίνωση, τα παγκρεατικά αστεροειδή κύτταρα συνήθως δεν λαμβάνονται υπόψη στη διαγνωστική προσέγγιση των παγκρεατικών αλλοιώσεων.

Επιπλέον στον διάμεσο ιστό του παγκρέατος μπορούν να εντοπιστούν τα προσφάτως περιγραφέντα αρχέγονα κύτταρα του Cajal, τα οποία έχουν κοινή μορφολογία και ανοσοϊστοχημική έκφραση με τα ομώνυμά τους στον πεπτικό σωλήνα [1,2].

3.6. Περιπαγκρεατικοί ιστοί

Οι περιπαγκρεατικοί ιστοί αποτελούνται κυρίως από λιπώδη ιστό και περιλαμβάνουν αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία, περιφερικά νεύρα και ορισμένα μικρά παραγάγγλια. Ο αριθμός και το μέγεθος των περιφερικών νεύρων ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την εντόπιση. Τα περιφερικά νεύρα είναι πολυάριθμα στα μαλακά μόρια προς την πλευρά της άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Αρκετά περιφερικά

νεύρα εντοπίζονται στους οπίσθιους περιπαγκρεατικούς ιστούς, ενώ ο λιπώδης ιστός που επικαλύπτει την πρόσθια επιφάνεια του παγκρέατος περιλαμβάνει σχετικά λίγα περιφερικά νεύρα. Αρκετές, συχνά μεγάλες σε μέγεθος δεσμίδες νευρικών ινών παρατηρούνται κατά μήκος του εξωπαγκρεατικού κοινού χοληδόχου πόρου. Καλοήθη αδενικά έγκλειστα έχουν περιγραφεί μέσα σε περιφερικά νεύρα, αλλά αυτό είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο εύρημα.

Σωμάτια Pacini δυνατόν να εντοπιστούν στους περιπαγκρεατικούς ιστούς, κυρίως όπισθεν και πέριξ της πυλαίας και της σπληνικής φλέβας. Κατά περίπτωση, αυτά τα σωμάτια δυνατόν να παρατηρηθούν ακόμα και στην περιφέρεια του παγκρεατικού παρεγχύματος. Επειδή ενδέχεται να αποκτήσουν μέγεθος έως και 3 mm, είναι δυνατό να παρατηρηθούν μακροσκοπικά ως μικρές διαφανείς κυστοειδείς δομές.

Αρτηριακοί και φλεβικοί κλάδοι δυνατόν να παρατηρηθούν οπουδήποτε στους περιπαγκρεατικούς ιστούς. Τα αιμοφόρα αγγεία είναι ιδιαίτερως άφθονα στον λιπώδη ιστό προς την πλευρά της άνω μεσεντερίου αρτηρίας, στον πρόσθιο λιπώδη ιστό που περιβάλλει τη γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία και στην πρόσθια και οπίσθια παγκρεατοδωδεκαδακτυλική σχισμή, όπου εντοπίζονται τα τόξα των παγκρεατοδωδεκαδακτυλικών αρτηριών. Φλεβικοί κλάδοι που καταλήγουν στην άνω μεσεντέριο φλέβα είναι ορατοί στην αύλακα αυτής.

Λεμφαδένες παρατηρούνται στους περιπαγκρεατικούς ιστούς, κατά μήκος του χοληδόχου πόρου και των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων [1,2].

3.7. Ιστολογία μείζονος ληκύθου και θηλής

Η λήκυθος είναι μία δομή με σχήμα ελαίας στο απώτερο άκρο του παγκρεατικού και του κοινού χοληδόχου πόρου, στο σημείο όπου αυτοί διασχίζουν το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου για να διοχετεύσουν το περιεχόμενό τους στον αυλό του. Ο μείζων παγκρεατικός πόρος καταλήγει στη λήκυθο ουραίως ως προς τον κοινό χοληδόχο πόρο. Αμφότεροι οι πόροι περιβάλλονται από το σφιγκτήρα του

Oddi, έναν κυκλωτήρα, ο οποίος «αγκυροβολεί» στη δωδεκαδακτυλική μυϊκή στιβάδα και τον βλεννογόνο αλλά λειτουργεί ανεξαρτήτως. Ο μυς του σφιγκτήρα ελέγχει τη ροή της χολής και του παγκρεατικού υγρού. Επίσης, εμποδίζει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του δωδεκαδακτύλου, της χολής και του παγκρεατικού υγρού εντός του παγκρεατικού και χοληδόχου πόρου.

Η σχέση μεταξύ του παγκρεατικού και κοινού χοληδόχου πόρου στη λήκυθο είναι περίπλοκη. Συνήθως στη λήκυθο και οι δύο πόροι συνενώνονται για να σχηματίσουν έναν κοινό αυλό. Εναλλακτικά, οι αυλοί των δύο πόρων μπορεί να παραμείνουν διαχωρισμένοι από ένα διάφραγμα, μολονότι παροχετεύουν το περιεχόμενό τους δια μέσου ενός κοινού στομίου στη βλεννογονική επιφάνεια της θηλής του Vater. Σε μία τρίτη παραλλαγή, και οι δύο πόροι έχουν διαφορετικούς αυλούς και εκβάλλουν χωριστά εντός του δωδεκαδακτύλου, με τα στόμια να αφίστανται μεταξύ τους από 1 mm έως 1 cm ή και περισσότερο. Η σχετική συχνότητα των παραλλαγών αυτών, ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Σε γενικές γραμμές, σε περισσότερο από τα δύο τρίτα των ατόμων ο αυλός είναι κοινός, ενώ το παρεμβαλλόμενο διάφραγμα εντοπίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 10%. Το μήκος του κοινού αυλού ποικίλλει από 1 mm έως 12 mm, με μέσο όρο τα 4,4 mm. Ως «επιμήκης κοινός αυλός» ορίζεται αυτός με μήκος πάνω από 6 mm, εις τρόπον ώστε η συμβολή των δύο πόρων να εντοπίζεται επί τα εκτός του τοιχώματος του δωδεκαδακτύλου και ο σφιγκτήρας του Oddi να μην είναι δυνατόν να επιδράσει λειτουργικά στη συμβολή. Αυτό δυνατόν να οδηγήσει σε παλινδρόμηση και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδος και καρκίνου των χοληφόρων.

Παρά το γεγονός ότι ο όρος «λήκυθος» παραπέμπει σε δομή φλάσκας, ο ληκυθικός αυλός είναι συνήθως στενότερος από εκείνους των συμβαλλόντων πόρων. Κατά συνέπεια, η επένδυση του βλεννογόνου της ληκύθου εμφανίζει εκσεσημασμένες πτυχώσεις, έχοντας ως αποτέλεσμα το χαρακτηριστικό περίγραμμα «δίκην αστεριού» της βλεννογονικής επιφάνειας. Ο βλεννογόνος της ληκύθου επενδύεται από επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Η μετάπτωση από το

επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων της ληκύθου στο εντερικού τύπου επιθήλιο που επενδύει τη θηλή του Vater είναι απότομη, παρόλο που ένας μικρός αριθμός διάσπαρτων λαγηνοειδών (goblet) κυττάρων είναι δυνατόν να παρατηρείται μέσα στον βλεννογόνο της ληκύθου. Ένας σημαντικός αριθμός πόρων και αθροίσεων αδενίων παρατηρείται συνήθως πέριξ της ληκύθου και της θηλής. Παροχετεύουν στις καταδύσεις μεταξύ των θηλωδών βλεννογονικών πτυχών και επενδύονται από απλό βλεννώδες κυλινδρικό επιθήλιο. Οι θηλώδεις πτυχώσεις του βλεννογόνου που επενδύουν το φύμα του Vater πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην αποφυγή παλινδρόμησης του περιεχομένου του δωδεκαδακτύλου.

Το σημείο συμβολής της ληκύθου με τον κοινό χοληδόχο πόρο χαρακτηρίζεται από την απότομη μετάπτωση του σφιγκτήρα του Oddi στην πολύ λεπτότερη και ατελή μυϊκή στιβάδα του χοληδόχου πόρου και στην απότομη επιπέδωση της πτυχωτής δομής του βλεννογόνου της ληκύθου. Ο βλεννογόνος του φύματος και της περιβάλλουσας υποβλεννογονίας στιβάδας του δωδεκαδακτύλου περιέχει πολλά μικρά αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία. Τα περιφερικά νεύρα είναι συνήθως μη διακριτά [1,2,4].

3.8. Ελάσσων λήκυθος και ελάσσων θηλή

Το τελικό τμήμα του επικουρικού παγκρεατικού πόρου αποτελεί τη βασική συνιστώσα της ελάσσονος ληκύθου/θηλής. Παρατηρείται πάντοτε, αλλά συχνά υποστρέφει σε διαφορετικό βαθμό. Ένας χαίνων πόρος του Santorini παρατηρείται σε >50% των ατόμων. Ο βλεννογόνος του πόρου του Santorini στην ελάσσονα λήκυθο παρουσιάζει ήπια αναδίπλωση και επενδύεται από απλό κυλινδρικό επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Επί τα εκτός παρατηρείται στιβάδα κυκλοτερών λείων μυϊκών ινών, αλλά είναι αμφιλεγόμενο εάν αυτή επιτελεί λειτουργία σφιγκτήρος. Στο 80% των ατόμων, παρατηρείται παγκρεατικός ιστός στην ελάσσονα λήκυθο, ο οποίος είναι πιθανόν να σχετίζεται με το πάγκρεας καθαυτό. Πολύ μικρού μεγέθους

αθροίσεις από ενδοκρινή κύτταρα που παράγουν σωματοστατίνη και παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP) εντοπίζονται συχνά στην ελάσσονα λήκυθο [5].

3.9. Κοινός χοληδόχος πόρος

Ο βλεννογόνος του χοληδόχου πόρου συνήθως σχηματίζει επίπεδες πτυχωσείς και επενδύεται από επιθήλιο, το οποίο είναι πανομοιότυπο με το επιθήλιο του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Οι σάκοι του Beale αποτελούν καταδύσεις του επιθηλίου του χοληδόχου πόρου εντός του τοιχώματός του. Προς την πλευρά του βαθύτερου άκρου τους, συνήθως περιβάλλονται από μια άθροιση μικρών, διακλαδιζόμενων ή απλών αδενίων. Τα τελευταία παροχετεύουν μέσα στους σάκους του Beale, επενδύονται από κυβοειδές ή χαμηλό κυλινδρικό βλεννοπαραγωγό επιθήλιο και μπορεί να περιβάλλονται από στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού. Η υπό μορφήν αθροίσεων αρχιτεκτονική του μικρού αδενικού αυλού των περί τον χοληδόχο πόρο αδενίων βοηθά στη διάκριση του χοληδόχου πόρου από τον μείζονα παγκρεατικό πόρο, διότι οι παράπλευροι κλάδοι του παγκρεατικού πόρου που παροχετεύουν στον μείζονα παγκρεατικό πόρο δεν περιβάλλονται από παρόμοιες αδενικές αθροίσεις.

Το επιθήλιο του χοληδόχου πόρου υποστηρίζεται από μια στιβάδα πυκνού κολλαγόνου ιστού, η οποία με τη σειρά της περιβάλλεται από στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού που περιέχει ποικίλο αριθμό από ασυνεχείς ίνες λείων μυϊκών ινών. Οι τελευταίες γίνονται περισσότερο εμφανείς στο απώτερο άκρο του κοινού χοληδόχου πόρου, εγγύς της συμβολής με τη λήκυθο του Vater [1].

4. Κυστικές αλλοιώσεις του παγκρέατος

4.1. Κυστικές αλλοιώσεις: γενικά

Οι κυστικές αλλοιώσεις του παγκρέατος διαγιγνώσκονται με αυξανόμενη συχνότητα [6], γεγονός που οφείλεται στην ευρεία χρήση σύγχρονων απεικονιστικών τεχνικών, όπως αξονικής τομογραφίας (CT), μαγνητικής τομογραφίας (MRI), μαγνητικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (MRCP) και ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (EUS). Η πλειονότητα αφορά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς που διαγιγνώσκονται τυχαία κατά τη διερεύνηση άλλων καταστάσεων. Σύμφωνα με μια μελέτη, το 13,5% των ασθενών, χωρίς ιστορικό σχετιζόμενο με το πάγκρεας, είχαν παγκρεατική κυστική αλλοίωση που ανιχνεύθηκε με MRI [7]. Η επίπτωση των παγκρεατικών κύστεων και το μέσο μέγεθος της μεγαλύτερης κύστεως αυξάνεται με την ηλικία [7]. Οι περισσότερες παγκρεατικές κυστικές αλλοιώσεις είναι μη διηθητικές και οδηγούνται σε χειρουργική εκτομή. Παρ' όλα αυτά, ο καθορισμός της αληθούς φύσεως της παγκρεατικής κύστεως με απεικονιστικές τεχνικές δυνατόν να είναι πολύ δύσκολος. Σύμφωνα με μια μελέτη, το ποσοστό ανακριβών διαγνώσεων των παγκρεατικών κύστεων προεγχειρητικά εκτιμήθηκε 22% [8].

4.2. Κυστικές αλλοιώσεις: ταξινόμηση

Υπάρχουν πολλοί τύποι παγκρεατικών κυστικών αλλοιώσεων με σχετικές συχνότητες που ποικίλλουν στις διάφορες μελέτες. Οι ψευδοκύστες είναι οι συνηθέστερες, αλλά συχνά δεν χειρουργούνται. Τα ενδοπορικά θηλώδη βλενώδη νεοπλάσματα είναι τα συνηθέστερα χειρουργούμενα παγκρεατικά κυστικά νεοπλάσματα [6]. Οι παγκρεατικές κυστικές αλλοιώσεις μπορούν να ταξινομηθούν κατά ποικίλους τρόπους:

1. Συγγενείς vs. επίκτητες

Οι συγγενείς κύστες συμπεριλαμβάνουν εκείνες που αντιστοιχούν στο σύνδρομο von Hippel-Lindau, οι κύστες εκ διπλασιασμού του εντέρου, το συγγενές

εκκόλπωμα του δωδεκαδακτύλου και η χοληδοχολική κύστη του κοινού ηπατικού πόρου. Παγκρεατικό αμάρτωμα με κυστικές περιοχές έχει επίσης περιγραφεί.

2. Αληθείς κύστεις vs. κυστικώς εκφυλισθέντα νεοπλάσματα

Κυστική εκφύλιση και νέκρωση μπορεί να προκύψει σε οποιονδήποτε συμπαγή παγκρεατικό όγκο (επιθηλιακό ή μη επιθηλιακό), κυρίως στο πορογενές αδενοκαρκίνωμα και στο παγκρεατικό ενδοκρινές νεόπλασμα, αλλά δυνατόν επίσης να παρατηρηθούν και στα μεταστατικά κακοήγη νεοπλάσματα [9-11]. Τα παγκρεατικά νεοπλάσματα που είναι ενδεχόμενο να υποστούν κυστική εκφύλιση περιγράφονται στον **Πίνακα 1**.

3. Επιθηλιακές vs. μη επιθηλιακές

4. Νεοπλασματικές vs. μη νεοπλασματικές

Η ταξινόμηση σε νεοπλασματικές και μη νεοπλασματικές κύστεις και η παράλληλη ταξινόμηση σε έχουσες επιθηλιακή ή μη επιθηλιακή επένδυση έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία 4 υποκατηγοριών (**Πίνακας 2**).

5. Καλοήθεις ή προδιηθητικές vs κακοήθεις

6. Ταξινόμηση επί τη βάσει του επενδύοντος επιθηλίου της παγκρεατικής κυστικής αλλοίωσης (Πίνακας 3).

Η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση των συνηθεστέρων κύστεων περιγράφεται συνοπτικά στην **Εικόνα 1**.

4.3. Δειγματοληψία κυστικών αλλοιώσεων

Για την εκτίμηση μιας κυστικής αλλοίωσης, είναι αναγκαίες οι κλινικές πληροφορίες που αφορούν στην ηλικία και στο φύλο του ασθενούς, στα συμπτώματα και στο ιατρικό του ιστορικό. Επιπλέον λαμβάνονται υπόψη τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά του αναρροφηθέντος υγρού, όπως το ιξώδες και το χρώμα του, ενώ απαιτούνται και τα απεικονιστικά δεδομένα, όπως η εντόπιση της αλλοίωσης στο πάγκρεας (που δίνει παράλληλα πληροφορίες για το όργανο εισόδου της βελόνης

βιοψίας όταν πρόκειται για EUS-FNA) και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της αλλοίωσης, όπως το μέγεθος, τα όρια, το εάν πρόκειται για μονόχωρη ή πολύχωρη κύστη, αν έχει παχέα ή λεπτά τοιχώματα, τοιχωματικούς όζους και αποτιτανώσεις. Ο καθορισμός της αληθούς φύσεως της παγκρεατικής κυστικής αλλοίωσης ενδέχεται να είναι δύσκολος απεικονιστικά. Κατ' αναλογία και η μικροσκοπική διάγνωση δυνατόν να είναι προβληματική. Το επιθήλιο των νεοπλασματικών κύστεων είναι πιθανόν να «απογυμνωθεί» και σε περίπτωση ανεπαρκούς δειγματοληψίας να οδηγήσει σε εσφαλμένη διάγνωση ψευδοκύστεως. Σύμφωνα με μια μελέτη, η επιθηλιακή επένδυση των κυστικών νεοπλασμάτων είχε εν μέρει «απογυμνωθεί» σε ποσοστό 40-72% των περιπτώσεων. Η περιοχή του απογυμνωμένου επιθηλίου αφορούσε κατά μέσον όρο στο 40% του τοιχώματος (διακύμανση 5-98%) [12].

Για αυτό τον λόγο, επιβάλλεται στο εγχειρητικό υλικό να λαμβάνονται δείγματα από το σύνολο του τοιχώματος μιας παγκρεατικής κύστεως για την ταυτοποίηση του επενδύοντος επιθηλίου, γεγονός που είναι ιδιαίτερος σημαντικό στα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα (MCNs) όχι μόνο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης, αλλά και για τον καθορισμό του υψηλότερου βαθμού δυσπλασίας και τον αποκλεισμό διηθητικού καρκινώματος. Στα μεγάλα MCNs, η κάψα είναι ενδεχομένως τόσο σκληρή, ώστε να είναι δύσκολο να ανιχνευθεί ωθητικού τύπου στρώμα προς επιβεβαίωση της διάγνωσης και αποκλεισμό ενός ενδοτορικού θηλώδους-βλεννώδους νεοπλάσματος (IPMN). Οι μακροσκοπικά παρατηρούμενες θηλώδεις και συμπαγείς περιοχές ενός MCN είναι πολύ πιθανό να αντιστοιχούν σε υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα και πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δείγμα από αυτές. Επισημαίνεται εντούτοις ότι τόσο η υψηλόβαθμη δυσπλασία όσο και η διήθηση δυνατόν να είναι εστιακές και μη εμφανείς μακροσκοπικά.

Αντίστοιχα, πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δείγμα από τις συμπαγείς και βλεννοπαραγωγούς περιοχές του τοιχώματος ενός IPMN, διότι ενδεχομένως αντιστοιχούν σε διηθητικό καρκίνωμα. Αλλά επίσης και στα IPMNs, τόσο η υψηλόβαθμη δυσπλασία όσο και το διηθητικό καρκίνωμα είναι πιθανόν να έχουν

εστιακή ή πολυεστιακή εντόπιση και να μην παρατηρούνται μακροσκοπικά. Επί απουσίας διηθητικού καρκινώματος μακροσκοπικά επιβάλλεται η έγκλειση σε κύβο παραφίνης ολοκλήρου του βλεννοπαραγωγού κυστικού νεοπλάσματος (MCN ή IPMN), ιδιαιτέρως αν η μικροσκοπική εξέταση αναδείξει υψηλόβαθμη δυσπλασία αλλά όχι διήθηση.

5. Παθολογική ανατομική των IPMNs

5.1. Ταξινόμηση των IPMNs κατά WHO

Τα ενδοπορικά θηλώδη νεοπλάσματα περιλαμβάνουν τα ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMN) και τα ενδοπορικά σωληνοθηλώδη νεοπλάσματα (ITPN). Αμφότερα χαρακτηρίζονται από ενδοπορική ανάπτυξη των νεοπλασματικών κυττάρων των πόρων, διάταση των πόρων του παγκρέατος και κλινικά ανιχνεύσιμες μακροσκοπικές αλλοιώσεις (κυστικές ή συμπαγείς) και είναι ενδεχόμενο να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνωμα [2,13-16]. Άλλοι τύποι νεοπλασμάτων μη πορογενούς προελεύσεως δυνατόν να αναπτυχθούν ενίοτε μέσα στο σύστημα των πόρων και θα αναφερθούν κατωτέρω.

Τα IPMNs και τα ITPNs ταξινομούνται σε προδιηθητικούς και κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους, σύμφωνα με την ταξινόμηση των όγκων του παγκρέατος κατά WHO 2010 [17].

-ΠΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

- IPMN με χαμηλού βαθμού δυσπλασία
- IPMN με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία
- IPMN με υψηλού βαθμού δυσπλασία
- ITPN

-ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

- IPMN σχετιζόμενο με διηθητικό καρκίνωμα
- ITPN σχετιζόμενο με διηθητικό καρκίνωμα

5.2. Ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα (IPMNs) - ορισμός

Ως IPMN ορίζονται τα επιθηλιακά νεοπλάσματα, που εξορμούνται από τον μείζονα παγκρεατικό πόρο ή τους παραπλεύρους κλάδους του, προκαλούν διάταση του πόρου και είναι μακροσκοπικά και απεικονιστικά ορατά (μέγεθος μεγαλύτερο ή

ίσο του 1 cm) βλεννοπαραγωγά, κυρίως θηλώδη και σπανίως επίπεδα. Ο βαθμός της παραγωγής βλέννης, της επιθηλιακής υπερπλασίας και της διάτασης του πόρου είναι πιθανόν να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων όγκων [13,18].

Τα IPMNs είναι μία από τις τρεις βασικές πρόδρομες αλλοιώσεις του παγκρεατικού διηθητικού καρκινώματος. Οι άλλες δύο είναι η παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN) και το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN).

Ο όρος IPMN αποτελεί την πλέον σύγχρονη ορολογία για τον όγκο που παλαιότερα αναφερόταν ως:

- Θηλώδες αδένωμα
- Βλεννοπαραγωγός όγκος
- Βλεννώδης εκτασία των πόρων
- Πορεκτατικό βλεννώδες κυσταδένωμα

5.3. Επιδημιολογία των IPMNs

Τα IPMNs είναι ο πιο συχνός τύπος νεοπλασματικών κύστεων του παγκρέατος και αφορούν τουλάχιστον στο 20% όλων των εξαιρεθέντων κυστικών νεοπλασμάτων του οργάνου και στο 1-3% των εξωκρινών παγκρεατικών νεοπλασμάτων [14]. Η ακριβής επίπτωση των IPMNs στον γενικό πληθυσμό δεν έχει καθοριστεί, διότι τα περισσότερα από αυτά είναι ασυμπτωματικά. Η επίπτωσή τους συνεχίζει όμως να αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς [13,19,20], καθώς όλο και περισσότερα μικρά IPMNs ανιχνεύονται με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές, ενώ εξάλλου καθορίστηκαν κριτήρια που έχουν ως αποτέλεσμα τον καλύτερο χαρακτηρισμό αυτής της οντότητας [17,21].

Τα IPMNs παρατηρούνται ελαφρώς συχνότερα στους άνδρες (αναλογία αρρένων/θηλέων: 1.5/1.0) [22,23]. Τα IPMNs είναι σχετικά συνήθη στους ηλικιωμένους με μέση ηλικία τα 65 έτη (διακύμανση 25-94 έτη) [24]. Οι ασθενείς με σχετιζόμενο διηθητικό καρκίνωμα είναι συνήθως 3-5 έτη μεγαλύτεροι από εκείνους με

μη διηθητικό IPMN, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η εξέλιξη από ένα μη διηθητικό θεραπεύσιμο νεόπλασμα σε ένα διηθητικό καρκίνωμα διαρκεί κάποια χρόνια [22,23]. Ασυμπτωματικές κύστεις, οι περισσότερες εκ των οποίων αποδεικνύονται μικρά IPMNs, ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό 2,8% σε 2832 συνεχείς αξονικές τομογραφίες που πραγματοποιήθηκαν σε έναν χρόνο σε ένα συγκεκριμένο νοσηλευτικό ίδρυμα. Ο επιπολασμός των IPMNs στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 8,7% [25]. Δύο μελέτες ισχυρίζονται ότι η επίπτωση των IPMNs μπορεί να είναι υψηλότερη στους Ασιάτες σε σχέση με τη λευκή φυλή, αλλά η ορθότητα αυτής της συσχέτισης πρέπει να επιβεβαιωθεί [17,19].

Δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου. Σε μια μελέτη, οι περισσότεροι ασθενείς με IPMN ήταν καπνιστές [26]. Εντούτοις, τα IPMNs έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers, οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση [27,28] και οικογενή παγκρεατικό καρκίνο [29-32]. Πρόσφατα, περιγράφηκαν τρεις οικογένειες με οικογενή τύπο IPMN. Υπάρχει ενδεχόμενη συσχέτιση μεταξύ IPMN και παγκρεατικού ενδοκρινούς νεοπλασματος [1].

Σύγχρονες ή μετάχρονες εξωπαγκρεατικές κακοήθειες παρατηρούνται στο 10-40% των ασθενών με IPMN και είναι δυνατόν να διαγνωστούν πριν ή μετά τη χειρουργική εκτομή ενός IPMN [33]. Η συχνότητα και η εντόπισή τους ποικίλλει στις διάφορες μελέτες, γεγονός που πιθανόν σχετίζεται με την επίπτωση των διαφορετικών τύπων καρκίνου στον γενικό πληθυσμό σε διαφορετικές χώρες [34].

5.4. Κλινική εικόνα των IPMNs

Τα IPMN παραπλεύρου κλάδου είναι συνήθως ασυμπτωματικά και αποτελούν τυχαία απεικονιστικά ευρήματα κατά τη διάρκεια της διερεύνησης άλλων οντοτήτων [22-25,35]. Τα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου είναι συνήθως συμπτωματικά, λόγω της διαλείπουσας απόφραξης του πόρου από άφθονη βλέννη που εκκρίνεται από το νεόπλασμα [13,22,36]. Τα κύρια κλινικά συμπτώματα

περιλαμβάνουν άλγος κοιλίας ή/και ράχεως, ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία και εμέτους. Ο ίκτερος φαίνεται να είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα στους ασθενείς με IPMN κεφαλής παγκρέατος σχετιζόμενο με διηθητικό καρκίνωμα [22,23].

Τα IPMNs είναι δυνατόν να διαγνωστούν εσφαλμένα ως χρόνια παγκρεατίτιδα αφενός μεν λόγω της παρόμοιας κλινικής εικόνας (υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, στεατόρροια και ίκτερος) και αφετέρου λόγω των απεικονιστικών ευρημάτων των κυστικών αλλοιώσεων που ενδεχομένως θεωρηθούν ως ψευδοκύστεις [1]. Εξάλλου, κάποιοι ασθενείς έχουν ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας επί πολλά έτη, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι τα IPMNs μπορεί να προϋπάρχουν επί έτη πριν διαγνωστούν. Τα επίπεδα αμυλάσης και λιπάσης του ορού είναι συνήθως υψηλά. Οι καρκινικοί δείκτες του ορού, όπως το CEA και το CA19-9, συνήθως δεν αξιολογούνται, αλλά είναι συχνά υψηλοί σε ασθενείς με σχετιζόμενο διηθητικό καρκίνωμα [37].

5.5. Απεικονιστικά ευρήματα των IPMNs

Τα IPMNs μπορεί να ανιχνευθούν με CT, ERCP, MRI, MRCP και EUS σαν κυστικές αλλοιώσεις, οι οποίες επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου ή σαν διατεταμένοι παγκρεατικοί πόροι γεμάτοι με βλέννη. Οι απεικονιστικές τεχνικές [38] θα αποκαλύψουν:

- τμηματική ή διάχυτη διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου ή
- κυστικά διατεταμένους παραπλεύρους πόρους βοτρυοειδούς μορφολογίας ή
- συνδυασμό των δύο ανωτέρω, που χαρακτηρίζεται ως μικτού τύπου IPMN.

Επισημαίνεται ότι σε ασθενείς με IPMN του μείζονος παγκρεατικού πόρου παρατηρείται, εκτός από τη διάταση αυτού του πόρου, ενίοτε επίσης διάταση των παραπλεύρων κλάδων, χωρίς αυτοί να ενέχονται στο νεόπλασμα. Το EUS μπορεί να ανιχνεύσει βλέννη προβάλλουσα από το χαίνον φύμα του Vater και ενίοτε από το

έλασσον φύμα, η οποία είναι δυνατό να αναρροφηθεί κατά την παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNA). Οι απεικονιστικές τεχνικές μπορούν επίσης να ανιχνεύσουν ανώμαλη πάχυνση των κυστικών διαφραγματίων ή συμπαγή τοιχωματικά οζίδια και ανωμαλίες στο περίγραμμα του πόρου, οι οποίες αντικατοπτρίζουν κατά κύριο λόγο τη θηλώδη συνιστώσα του νεοπλάσματος, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις θεωρούνται ευρήματα ενδεικτικά IPMN σχετιζόμενου με διηθητικό καρκίνωμα [1,39].

5.6. Ταξινόμηση των IPMNs

Τα IPMNs μπορεί να ταξινομηθούν βάσει:

- A) της εντόπισής τους στο σύστημα των παγκρεατικών πόρων
- B) του υποτύπου του επενδύοντος επιθηλίου
- Γ) του βαθμού δυσπλασίας

Και τα τρία είδη των ταξινομήσεων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθεί ο κίνδυνος κακοήθειας ενός IPMN, ενώ επισημαίνεται ότι σχετίζονται μεταξύ τους. Τα IPMNs με σχετιζόμενο διηθητικό καρκίνωμα μπορούν να ταξινομηθούν βάσει του βαθμού διήθησης (ελάχιστα διηθητικό ή διηθητικό) και βάση του τύπου του διηθητικού καρκινώματος (πορογενή/σωληνώδη, κολλοειδή ή ογκοκυτταρικά).

5.7. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει της εντόπισης στο σύστημα των παγκρεατικών πόρων

Τα IPMNs που εντοπίζονται στον μείζονα παγκρεατικό πόρο του Wirsung ή τον ελάσσονα του Santorini, αναφέρονται ως IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου (main duct IPMN, MD-IPMN). Όταν εντοπίζονται στους παραπλεύρους κλάδους θεωρούνται IPMN παραπλεύρων κλάδων (branch duct IPMN, BD-IPMN). Ο συνδυασμός και των δύο αναφέρεται ως συνδυασμένου ή μικτού τύπου (mixed type IPMN). Συμφωνία μεταξύ απεικονιστικών μεθόδων και ιστολογίας ως προς την εντόπιση του IPMN στο σύστημα των πόρων παρατηρείται μόνο στο 70% περίπου

των περιστατικών [40]. Στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών απεικονιστικά, τα IPMNs αφορούν είτε στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, είτε σε παραπλεύρους κλάδους, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό σε μικτού τύπου IPMNs. Αντιθέτως, ιστολογικά, πολλά IPMNs αντιστοιχούν στην κατηγορία μικτού τύπου [41,42]. Ο κίνδυνος διηθητικού καρκινώματος είναι υψηλότερος σε IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου ή μικτού τύπου από ότι στα IPMNs παραπλεύρων κλάδων.

5.8. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει του υποτύπου επενδύοντος επιθηλίου

Τα IPMNs επενδύονται από 4 επιθηλιακούς υποτύπους, που διακρίνονται μορφολογικά και από τον ανοσοφαινότυπο των γλυκοπρωτεϊνών βλέννης.

- Γαστρικού τύπου
- Εντερικού τύπου
- Τύπου παγκρέατος-χοληφόρων
- Ογκοκυτταρικού τύπου

Τα γαστρικού και εντερικού τύπου είναι τα συνηθέστερα, ενώ τα τύπου παγκρέατος-χοληφόρων και ογκοκυτταρικού τύπου IPMNs είναι σχετικώς ασυνήθη. Ενδεχομένως να υπάρχει ένα μίγμα επιθηλιακών υποτύπων στο ίδιο IPMN και σε αυτή την περίπτωση ο επικρατών υπότυπος χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση. Το γαστρικού τύπου IPMN συνήθως προκαλεί χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις, ενώ το εντερικού τύπου συνήθως ενδιαμέσου βαθμού ή υψηλόβαθμες αλλοιώσεις. Ο τύπος παγκρέατος-χοληφόρων και ο ογκοκυτταρικός τύπος προκαλούν επίσης υψηλόβαθμες αλλοιώσεις [1].

Τα περισσότερα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου επενδύονται από εντερικού τύπου επιθήλιο, ενώ τα παραπλεύρων κλάδων από γαστρικού τύπου επιθήλιο, τον υπότυπο που λιγότερο από όλους συνοδεύεται από διηθητικό καρκίνωμα, γεγονός που σχετίζεται με την καλύτερη πρόγνωση των IPMNs παραπλεύρων κλάδων σε σχέση με αυτήν των IPMNs του μείζονος παγκρεατικού

πόρου [43]. Τα βασικά χαρακτηριστικά τα σχετιζόμενα με τον επιθηλιακό υπότυπο των IPMNs αλλά και του ITPN συνοψίζονται στον **Πίνακα 4** και αναλύονται περαιτέρω στα επόμενα υποκεφάλαια.

5.9. Ταξινόμηση των IPMNs βάσει του βαθμού δυσπλασίας

Η δυσπλασία των IPMNs ταξινομείται ως ελαφρού, ενδιάμεσου/μετρίου και υψηλού βαθμού ανάλογα με τον βαθμό της αρχιτεκτονικής και κυτταρικής ατυπίας. Η μετάπτωση από την ελαφρού βαθμού δυσπλασία στη μετρίου, την υψηλού βαθμού και εν τέλει προς το διηθητικό καρκίνωμα φαίνεται να διαρκεί αρκετά έτη. Όταν ένα IPMN παρουσιάζει περιοχές διαφορετικού βαθμού δυσπλασίας θα πρέπει να ταξινομείται συμφώνως προς τον υψηλότερο βαθμό [1,2,17].

5.10. Διηθητικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με IPMN

Το διηθητικό καρκίνωμα που σχετίζεται με IPMN μπορεί να είναι ελάχιστα διηθητικό καρκίνωμα, που ορίζεται ως διήθηση ≤ 5 mm, ή σαφώς διηθητικό καρκίνωμα. Έχει προταθεί να εγκαταλειφθεί ο όρος ελάχιστα διηθητικό λόγω των ποικίλων ορισμών που έχουν δοθεί από διάφορους συγγραφείς [34]. Έχει προταθεί στο σύστημα TNM, ως στάδιο T1 να θεωρείται το διηθητικό καρκίνωμα που έχει διάμετρο μικρότερη των 2 cm και να υποδιαιρείται σε T1a για τα καρκινώματα που είναι ≤ 0.5 cm, T1b για όσα είναι >0.5 cm και ≤ 1 cm, και T1c για όσα είναι 1-2 cm [1].

Το διηθητικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με IPMN μπορεί να είναι:

- Συμβατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (σωληνώδους τύπου)
- Κολλοειδούς τύπου [44]
- Ογκοκυτταρικού τύπου

Και οι 4 υπότυποι επενδύοντος επιθηλίου (γαστρικός, εντερικός, παγκρέατος-χοληφόρων και ογκοκυτταρικός) μπορεί να εξελιχθούν σε συμβατικό (σωληνώδες) αδενοκαρκίνωμα, αλλά το κολλοειδές καρκίνωμα προκύπτει μόνον από εντερικού

τύπου IPMN και το ογκοκυτταρικό καρκίνωμα μόνον από το ογκοκυτταρικού τύπου IPMN. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι το διηθητικό καρκίνωμα το σχετιζόμενο με IPMN μπορεί να είναι μονοεστιακό ή πολυεστιακό. Εξάλλου, είναι δυνατό να παρατηρηθεί πορογενές αδενοκαρκίνωμα σε ένα πάγκρεας με IPMN μη σχετιζόμενο με διηθητικό καρκίνωμα [17,45].

5.11. Μακροσκοπική εικόνα των IPMNs

Εξ ορισμού, τα IPMNs αφορούν στους πόρους του παγκρέατος και παράγουν σημαντική ποσότητα παχύρρευστης βλέννης υψηλού ιξώδους, η οποία πληροί τους πόρους και είναι δυνατόν να ρέει από το φύμα του Vater και ενδεχομένως κάποιες φορές και από το έλασσον φύμα. Εύθρυπτες θηλές δυνατόν να είναι ορατές στον αυλό των εμπλεκόμενων πόρων. Τα IPMNs εντοπίζονται συνηθέστερα στη κεφαλή του παγκρέατος ως μονήρεις αλλοιώσεις μεγέθους 1-15 cm, αλλά δυνατόν να είναι πολυεστιακά. Ενίοτε τα IPMNs μπορεί να σχηματίσουν ένα συρίγγιο προς το δωδεκαδάκτυλο ή τον στόμαχο.

Η εντόπιση ενός IPMN είτε στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, είτε στους παραπλεύρους κλάδους πρέπει να καθοριστεί μακροσκοπικά. Η προώθηση μιας μύλης στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, μπορεί να είναι αναγκαία για να διαπιστωθεί η επικοινωνία μεταξύ μιας κυστικής διάταξης παραπλεύρου πόρου και του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Εντούτοις, η μικροσκοπική εξέταση είναι αναγκαία για να διευκρινιστεί αν η βλέννη η οποία πληροί τους πόρους προέρχεται από IPMN αυτών των ίδιων των πόρων ή από γειτονικό IPMN [1].

IPMN μείζονος παγκρεατικού πόρου: Τα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου συνήθως εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος [14,46-48], ωστόσο η προκαλούμενη απόφραξη του από βλέννη δυνατόν να έχει ως αποτέλεσμα τη δευτερογενή, μη νεοπλασματική διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου ως το σώμα και την ουρά του παγκρέατος, η οποία δυνατόν να υποδύεται διάχυτο IPMN. Το πάγκρεας εντεύθεν του σημείου αποφράξεως, εξαιτίας ενός IPMN, δυνατόν να

παρουσιάζει αλλοιώσεις χρονίας, ενεργού αποφρακτικής παγκρεατίτιδος (ατροφία παγκρεατικού παρεγχύματος με ενδεχόμενη παρουσία αποτιτανώσεων) συμπεριλαμβανομένων κύστεων εκ κατακρατήσεως, οι οποίες μπορούν να μιμηθούν IPMN παραπλεύρου κλάδου ή/και IPMN μικτού τύπου [49]. Ο μείζων παγκρεατικός πόρος είναι διατεταμένος και πλήρης παχύρρευστης βλέννης και θηλών ορατών στον αυλό του. Το IPMN του μείζονος παγκρεατικού πόρου μπορεί να αφορά στο σύνολο του μήκους του [50] και να επεκτείνεται μέσα στο φύμα του Vater [48]. Πολυκεντρικότητα παρατηρείται στο 40% των περιπτώσεων [35].

IPMN παραπλεύρων κλάδων: Τα παραπλεύρου κλάδου IPMNs σχηματίζουν συχνά μια κυστική μάζα στην αγκιστροειδή απόφυση [51]. Φαίνονται σαν βοτρυοειδούς μορφολογίας διάταξη των παραπλεύρων κλάδων και δυνατόν να εμφανίζονται ως μονήρης κύστη, πολύχωρη κύστη ή άθροισμα κύστεων. Οι διατεταμένοι πόροι είναι πλήρεις παχύρρευστης βλέννης και θηλών οι οποίες προέχουν εντός του αυλού. Εν αντιθέσει προς τα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου, το πέριξ παγκρεατικό παρέγχυμα φαίνεται μακροσκοπικά φυσιολογικό.

Μικτού τύπου IPMN: Αφορά στον μείζονα παγκρεατικό πόρο και τους παραπλεύρους κλάδους που είναι διατεταμένοι και πλήρεις παχύρρευστης βλέννης.

Ογκοκυτταρικού τύπου IPMN: Εν αντιθέσει προς τους υπόλοιπους υποτύπους επενδύοντος επιθηλίου, το ογκοκυτταρικού τύπου IPMN πληροί τον αυλό του πόρου με εύθρυπτες, συμπαγείς και θηλώδεις δομές, οι οποίες καθιστούν πολύ δύσκολο τον καθορισμό της ενδοπορικής φύσης του νεοπλάσματος.

Διηθητικό καρκίνωμα σχετιζόμενο με IPMN: Δύναται να είναι ορατό μακροσκοπικά, είτε ως ανώμαλη πάχυνση του τοιχώματος της κύστεως, είτε ως ανώμαλη ακίνητη, συμπαγής ανοιχτόχρωμη περιοχή του παρακείμενου παγκρεατικού παρεγχύματος, είτε ως βλεννώδης μάζα (επί κολλοειδούς καρκινώματος). Τα μικρά και ελάχιστα διηθητικά καρκινώματα ανιχνεύονται μόνο με μικροσκοπική εξέταση [1].

5.12. Δειγματοληψία των IPMNs

Τα IPMNs πρέπει πάντοτε να εξετάζονται εξονυχιστικά, διότι η υψηλόβαθμη δυσπλασία ή το διηθητικό καρκίνωμα δυνατόν να είναι εστιακά ή πολυεστιακά. Η μικροσκοπική εξέταση δυνατόν επίσης να αποκαλύψει ότι ένα IPMN είναι πλέον εκτεταμένο σε σύγκριση με τη μακροσκοπική εικόνα και αφορά τόσο στον μείζονα παγκρεατικό πόρο όσο και τους παραπλεύρους κλάδους ή παρουσιάζει εστιακές ασυνεχείς αλλοιώσεις (skip lesions).

Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δείγμα από συμπαγείς και βλεννώδεις περιοχές, διότι είναι πολύ πιθανό να αφορούν σε ένα διηθητικό καρκίνωμα. Επισημαίνεται ότι στη μακροσκοπική εξέταση δεν είναι πάντα εφικτό να διακρίνει κανείς ένα διηθητικό καρκίνωμα από διερρηγμένους πόρους, με συνοδό εξαγγείωση της βλέννης και ίνωση. Σε περίπτωση που μακροσκοπικά δεν παρατηρείται διηθητικό καρκίνωμα, πρέπει να εγκλείεται το σύνολο της αλλοίωσης σε παραφίνη, ιδιαιτέρως αν η μικροσκοπική εξέταση αποδείξει υψηλόβαθμη δυσπλασία αλλά όχι διήθηση [52]. Προσεκτική εξέταση και δειγματοληψία του συνόλου του παγκρέατος είναι επίσης αναγκαία για την ταυτοποίηση των ασυνεχών πολυεστιακών αλλοιώσεων (skip lesions) ή/και συγχρόνου διηθητικού αδενοκαρκινώματος.

5.13. Μικροσκοπική εικόνα των IPMNs

Τα IPMNs χαρακτηρίζονται συνηθέστερα από υψηλές θηλές εντός των διατεταμένων πόρων, με οίδηματώδεις αγγειοσυνδετικούς άξονες, ωστόσο ενδεχομένως οι θηλές να είναι μικρές χωρίς αγγειοσυνδετικούς άξονες ή η επιθηλιακή επένδυση δυνατόν να είναι επίπεδη. Τα IPMNs συχνά επεκτείνονται πέραν της μακροσκοπικά ορατής αλλοίωσης και το νεοπλασματικό επιθήλιο δυνατόν να εκτείνεται στους γειτονικούς μικροτέρους πόρους μιμούμενο PanIN. Οι πόροι ενός IPMN είναι πιθανόν να διαρραγούν, με αποτέλεσμα την εξαγγείωση της βλέννης στο περιβάλλον στρώμα και την πρόκληση φλεγμονώδους αντίδρασης. Η εξαγγειωμένη

βλέννη δεν πρέπει να παρερμηνευθεί ως διηθητικό κολλοειδές καρκίνωμα. Τα IPMNs πρέπει πάντοτε να ταξινομούνται σύμφωνα με τον επικρατούντα τύπο επιθηλιακής επένδυσης και ο βαθμός δυσπλασίας τους να καθορίζεται σύμφωνα με τον υψηλότερο βαθμό [1].

Γαστρικού τύπου IPMN: Αφορά κυρίως στους παραπλεύρους κλάδους, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και στα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηρίζεται από υψηλά κυλινδρικά κύτταρα, με άφθονη κυτταροπλασματική βλέννη και πυρήνες εντοπιζόμενους στη βάση του κυττάρου, ομοιάζοντα με το επιθήλιο πυλωρικού τύπου (gastric foveolar). Διάσπαρτα λαγνοειδή κύτταρα (goblet) είναι ορατά εντός του επιθηλίου. Το γαστρικού τύπου IPMN είναι δυνατόν να είναι επίπεδο ή θηλώδες με πυλωρικού τύπου βλενώδη αδένια κάτω από τις θηλές.

Εντερικού τύπου IPMN: Ο συνηθέστερος τύπος επενδύοντος επιθηλίου των IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηρίζεται από υψηλά κυλινδρικά βλενοπαραγωγά κύτταρα με βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και πυρήνες σχήματος πούρου που εμφανίζουν ψευδοστιβάδωση. Μπορεί να υπάρχουν άφθονα λαγνοειδή κύτταρα, κύτταρα Paneth και ενδοκρινικά κύτταρα. Οι υψηλές θηλές «δίκην δακτύλου» ομοιάζουν με αυτές ενός λαχνωτού αδενώματος παχέος εντέρου.

IPMN τύπου παγκρέατος-χοληφόρων: Συνήθως αφορά στα IPMNs παραπλεύρων κλάδων, αλλά ενδεχομένως και σε εκείνα του μείζονος παγκρεατικού πόρου. Χαρακτηρίζεται από κυβοειδή κύτταρα, με στρογγυλούς πυρήνες, προέχον πυρήνιο και μικρή ποσότητα βλέννης. Σπανίως παρατηρείται ψευδοστιβάδωση των πυρήνων. Συνήθως παρατηρείται σύνθετη θηλώδης αρχιτεκτονική με σχηματισμό γεφυρών και ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. Θεωρούνται από ορισμένους ως υψηλόβαθμη μετατροπή των γαστρικού τύπου IPMNs, μολονότι παρατηρούνται επίσης και χαμηλόβαθμα IPMNs τύπου παγκρέατος-χοληφόρων.

Ογκοκυτταρικού τύπου IPMN: Συνήθως παρατηρείται στα IPMNs των παραπλεύρων κλάδων και χαρακτηρίζεται από κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα με

άφθονο, κοκκιώδες, ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα με μεγάλους στρογγυλούς πυρήνες και προέχον πυρήνιο. Διάσπαρτα λαγηνοειδή κύτταρα είναι δυνατόν επίσης να παρατηρηθούν. Χαρακτηρίζεται από σύνθετη αρχιτεκτονική με διακλαδιζόμενες θηλές, συμπαγείς φωλεές και ενδοεπιθηλιακούς αυλούς, οι οποίοι είναι στρογγυλοί, διάτρητοι χώροι εντός του επιθηλίου, που σχηματίζουν ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. Ενδεχομένως υπάρχουν και περιοχές με επίπεδο επιθήλιο ή λιγότερο σύνθετες θηλές. Είναι πιθανό το ογκοκυτταρικού τύπου IPMN να είναι τόσο συμπαγές, ώστε να πληροί τον αυλό του πόρου και κατά συνέπεια να μην είναι ευκρινής η ενδοπορική φύση του νεοπλασματος.

Ελαφρού βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από μονήρη στιβάδα ομοιόμορφων κυλινδρικών κυττάρων με βασικό πυρήνα και ελαχίστη ατυπία. Μιτώσεις δεν είναι συνήθως ορατές. Το επιθήλιο δυνατόν να είναι επίπεδο ή θηλώδες με αγγειοσυνδετικούς άξονες.

Ενδιαμέσου/μέτριου βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από κύτταρα με κάποιου βαθμού πυρηνική συσσώρευση, απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, πυρηνικό πολυμορφισμό και μικρή μιτωτική δραστηριότητα. Θηλές με αγγειοσυνδετικούς άξονες είναι ακόμα ορατές.

Υψηλού βαθμού δυσπλασία: Χαρακτηρίζεται από σύνθετη θηλώδη αρχιτεκτονική με ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης και απόσπαση των νεοπλασματικών κυττάρων υπό μορφήν ολιγοκυτταρικών αθροίσεων εντός του αυλού των πόρων. Επισημαίνεται, εντούτοις, ότι η υψηλόβαθμη δυσπλασία δυνατόν επίσης να είναι επίπεδη. Τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν πλήρη απώλεια της πολικότητας των πυρήνων, έντονο πυρηνικό πολυμορφισμό και προέχουσες μιτώσεις συμπεριλαμβανομένων και ατύπων μορφών.

5.14. Ανοσοϊστοχημεία των IPMNs

Η ανοσοϊστοχημεία δεν είναι συνήθως απαραίτητη για τη διάγνωση των IPMNs, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις ενδεχομένως να είναι βοηθητική για την επιβεβαίωση του τύπου του επενδύοντος επιθηλίου.

Τα IPMNs εκφράζουν δείκτες πανκρεατίνης (AE1/AE3 και CAM5.2), CK7, CK8, CK18, CK19. Τα περισσότερα IPMNs εκφράζουν επίσης CA19.9 και CEA. Οι γλυκοπρωτεΐνες βλέννης (MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6) και το CDX2 συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση των διαφορετικών τύπων του επενδύοντος επιθηλίου (Πίνακας 5) [53].

5.15. Διαφορική διάγνωση των IPMNs

Μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα: Το μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα δυνατόν να μιμηθεί IPMN παραπλεύρων κλάδων. Δεν περιέχει βλέννη, αλλά η κύστη επενδύεται από διαυγή κυβοειδή κύτταρα χωρίς στοιχεία ατυπίας, που περιέχουν γλυκογόνο.

Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα: Το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα δυνατόν να μιμηθεί IPMN παραπλεύρων κλάδων. Όμως τα MCNs, αφορούν κυρίως σε γυναίκες νεότερης ηλικίας (μέση ηλικία 45 έτη), παρατηρούνται στο σώμα και στην ουρά του παγκρέατος. Τα MCNs είναι μονήρεις κύστεις με παχύ τοίχωμα αποτελούμενο από ωοθηκικού τύπου στρώμα και δεν επικοινωνούν με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων.

Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη: Οι βλεννώδεις μη νεοπλασματικές κύστεις είναι καλοήθειες, συνήθως μονήρεις (μονόχωρες ή πολύχωρες), επενδύονται από μία στοιβάδα κυβοκυλινδρικού βλεννώδους επιθηλίου χωρίς ατυπία, δεν παρουσιάζουν θηλές, ενώ παρατηρείται μια λεπτή λωρίδα στρώματος κάτω από το επιθήλιο. Είναι ελαφρώς συνηθέστερες στις γυναίκες και δεν επικοινωνούν με το σύστημα των παγκρεατικών πόρων.

Κύστεις εκ κατακρατήσεως: Οι κύστεις εκ κατακρατήσεως αποτελούν εντοπισμένες διατάξεις των παγκρεατικών πόρων, που οφείλονται σε απόφραξη. Απόφραξη των πόρων δυνατόν να προκαλέσουν τα IPMNs, όπως και άλλα νεοπλάσματα αλλά και μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις. Οι κύστεις εκ κατακρατήσεως είναι μονόχωρες, συνήθως μικρότερες από 1-2 cm σε μέγεθος και επενδύονται από μια στοιβάδα φυσιολογικού, συχνά αποπεπλατυσμένου επιθηλίου τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Μακροσκοπικά και μικροσκοπικά (όταν επενδύονται από επιθήλιο με αλλοιώσεις PanIN-1 / ελαφρά ατυπία) δυνατόν να μιμηθούν IPMNs παραπλεύρων κλάδων.

Παγκρεατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (PanIN): Τα IPMNs έχουν συνήθως μέγεθος μεγαλύτερο από 10 mm, είναι ορατά μακροσκοπικά και απεικονιστικά και χαρακτηρίζονται από παρουσία θηλών. Αντιθέτως, η PanIN δεν είναι ορατή μακροσκοπικά, ούτε σχετίζεται με άφθονη παραγωγή βλέννης και είναι μικρότερη από 5 mm σε μέγεθος. Τα βασικά διαφοροδιαγνωστικά στοιχεία μεταξύ PanIN και IPMN παρατίθενται στον **Πίνακα 6**.

Παρά ταύτα, αφενός μεν η PanIN δυνατόν να παρατηρηθεί σε μακροσκοπικά ορατούς πόρους ή κύστεις εκ κατακρατήσεως, αφετέρου τα IPMNs μπορεί να επεκταθούν σε μικρούς πόρους και κατά συνέπεια η διάκριση μεταξύ των δύο δεν είναι πάντοτε άμεσα εφικτή [54]. Δεδομένου ότι οι ορισμοί για την PanIN και IPMN σχετίζονται με το μέγεθος, είναι προφανές ότι οι αλλοιώσεις με μέγεθος μεταξύ 5-10 mm ανήκουν σε «γκρίζα ζώνη».

Όταν παρατηρείται PanIN σε μια κύστη εκ κατακρατήσεως, στην ίδια κύστη συνήθως απαντάται επίσης και φυσιολογικό επιθήλιο του πόρου και με αυτόν τον τρόπο διευκολύνεται η διάκριση από ένα IPMN. Διαδοχικές τομές είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για να καταδείξουν την συνέχεια μιας αλλοίωσης ενός μικρού πόρου με IPMN, το οποίο θα έχει παρόμοιο επενδύον επιθήλιο σε όλες τις τομές, γεγονός που θα το διακρίνει από PanIN. Έχει προταθεί τα μορφολογικά τυπικά

IPMNs με διάμετρο 5-10 mm να ορίζονται ως «αρχόμενα IPMNs», στοιχείο πολύ βοηθητικό για τις αλλοιώσεις που εμπίπτουν στην γκρίζα ζώνη.

Αναγνωρίζεται ότι υπάρχει σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ χαμηλόβαθμου IPMN γαστρικού τύπου και χαμηλόβαθμης PanIN, καθόσον αμφότερα δυνατόν να παρατηρηθούν σε παραπλεύρους κλάδους και έχουν παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά και προφίλ βλέννης. Δυνατόν επίσης αμφότερες οι αλλοιώσεις να συνυπάρχουν στο πάγκρεας ασθενών με οικογενειακό ιστορικό παγκρεατικού καρκινώματος. Επισημαίνεται ότι η σημαντικότερη παράμετρος αυτών των αλλοιώσεων αφορά στο βαθμό της δυσπλασίας [1].

Επέκταση του IPMN σε μικρότερους πόρους: Τα IPMNs δυνατόν να επεκταθούν σε μικρότερους πόρους και να μιμηθούν PanIN ή να εκληφθούν ως διηθητικό καρκίνωμα. Στη διαφορική διάγνωση από το διηθητικό καρκίνωμα βοηθούν η λοβιακή αρχιτεκτονική του παγκρέατος, το ομαλό εξωτερικό περίγραμμα των ενεχομένων πόρων και η μορφολογική ομοιότητα με την κυρίως βλάβη. Επί εκσεσημασμένης ατροφίας του γειτονικού παγκρεατικού παρεγχύματος, οι μικροί πόροι στους οποίους επεκτάθηκε το IPMN δυνατόν να ομοιάζουν με καλώς διαφοροποιημένο διηθητικό καρκίνωμα. Εντούτοις, οι μικροί αυτοί πόροι διατάσσονται αραιά (σε αντιδιαστολή με την πυκνή διάταξη του διηθητικού καρκινώματος) και περιβάλλονται από πυκνό ινώδες, αλλά όχι δεσμοπλαστικό στρώμα. Το επενδύον επιθήλιο των μικρών πόρων θα ομοιάζει με εκείνο της κυρίως βλάβης, ενώ η χρώση ελαστίνης αναδεικνύει τη δομή των φυσιολογικών πόρων [55].

Εξαγγείωση βλέννης: Πόροι με IPMN δυνατόν να διαρραγούν με επακόλουθη εξαγγείωση βλέννης στο περιτορικό στρώμα. Αυτή η βλέννη δεν περιέχει επιθηλιακά κύτταρα και προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση. Είναι πιθανόν η βλέννη να διαγνωστεί εσφαλμένα ως κολλοειδές καρκίνωμα που προέκυψε από ένα εντερικού τύπου διηθητικό IPMN. Το κολλοειδές καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από άφθονες λίμνες βλέννης που περιέχουν επιπλέοντα νεοπλασματικά κύτταρα διατεταγμένα σε ταινίες, αθροίσεις και μεμονωμένα, μερικές φορές με κυτταρομορφολογία «δίκην

σφραγιστήρος δακτυλίου», συνοδευόμενα από ελάχιστα στοιχεία φλεγμονής. Αυτές οι κακοήθους αιτιολογίας δεξαμενές βλέννης δεν σχετίζονται με διερρηγμένους πόρους και κατά συνέπεια εντοπίζονται μακριά από το σύστημα των παγκρεατικών πόρων.

Συνοπάρχον παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (PDA): IPMN και παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα δύνανται να συνοπάρχουν στο ίδιο πάγκρεας, αλλά το παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα είναι δυνατόν να αναπτυχθεί ανεξάρτητα από ένα IPMN, δηλαδή να είναι ένα συνοπάρχον παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα μη σχετιζόμενο με το IPMN. Η αναφερόμενη επίπτωση πορογενούς αδενοκαρκινώματος συνοπάρχοντος με IPMN είναι 5-10%. Μικροσκοπικά, το αδενοκαρκίνωμα το σχετιζόμενο με IPMN θα παρουσιάζει ιστολογική μετάπτωση από IPMN σε διηθητικό αδενοκαρκίνωμα, εν αντιθέσει προς το συνοπάρχον πορογενές αδενοκαρκίνωμα. Παρ' όλα αυτά, στα μεγάλα πορογενή αδενοκαρκινώματα στα οποία δεν είναι δυνατό να εντοπιστεί αυτή η ιστολογική μετάπτωση, είναι ενδεχόμενο να μην είναι ούτε μικροσκοπικά εφικτό να καθοριστεί αν το αδενοκαρκίνωμα είναι σχετιζόμενο ή συνοπάρχον με IPMN. Επισημαίνεται ότι τα πορογενή αδενοκαρκινώματα τα σχετιζόμενα ή τα συνοπάρχοντα με IPMN είναι δυνατό να ανιχνευθούν σε πρωιμότερο στάδιο από ό,τι το τυπικό παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα, με συνέπεια την καλύτερη πρόγνωση [56].

Κυστικό θηλώδες πρότυπο ανάπτυξης σε παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα: Αποτελεί ποικιλία του παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος που δυνατόν να μιμηθεί IPMN [57]. Χαρακτηρίζεται από ευμεγέθεις αδενικούς σχηματισμούς που περιέχουν άφθονη βλέννη και θηλώδεις προσεκβολές. Παρ' όλα αυτά, δεν αφορά στο σύστημα των πόρων, γεγονός που αναδεικνύεται από την έλλειψη των ελαστικών ινών πέριξ των κακοήθων αδενικών σχηματισμών.

IPMN χοληδόχου πόρου: Ενδοπορικά θηλώδη ή σωληνώδη νεοπλάσματα δυνατόν να παρατηρηθούν και στα χοληφόρα, συμπεριλαμβανομένης της

ενδοπαγκρεατικής μοίρας του χοληδόχου πόρου [58]. Τα περισσότερα επενδύονται από επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων, αλλά επίσης και από επιθήλιο γαστρικού, εντερικού και ογκοκυτταρικού τύπου. Ο προσδιορισμός της θέσης τους εντός του κοινού χοληδόχου πόρου τα διακρίνει από IPMN ή ITPN παγκρέατος.

Ενδοπορική ανάπτυξη άλλων νεοπλασμάτων: Άλλα πρωτοπαθή παγκρεατικά νεοπλάσματα και ενίοτε δευτεροπαθή νεοπλάσματα του παγκρέατος δυνατόν να αναπτυχθούν εντός και κατά μήκος των μεγάλων παγκρεατικών πόρων και κατά συνέπεια να μιμηθούν IPMN και ITPN. Πρωτοπαθή νεοπλάσματα στα οποία μπορεί να παρατηρηθεί μακροσκοπικά ενδοπορική ανάπτυξη περιλαμβάνουν το καρκίνωμα εξ αδενοκυψελών, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα τύπου οστεοκλαστών και παγκρεατικά ενδοκρινικά νεοπλάσματα [18].

5.16. Ορισμός, επιδημιολογία και κλινική εικόνα των ITPNs

Το ενδοπορικό σωληνοθηλώδες νεόπλασμα είναι ένα μακροσκοπικά ορατό σωληνώδες, ενδοπορικό, επιθηλιακό νεόπλασμα χωρίς την εκσεσημασμένη βλεννοπαραγωγή που παρατηρείται στα IPMNs [15].

Τα ITPNs είναι σπάνια και αποτελούν περίπου το 3% των παγκρεατικών ενδοπορικών νεοπλασμάτων. Παρατηρούνται εξίσου σε άρρενα και θήλεα άτομα με μέση ηλικία τα 55 έτη (εύρος 35-84 έτη), δηλαδή σε ασθενείς 10 χρόνια νεότερους από εκείνους με IPMN. Παρουσιάζονται κατά τον ίδιο τρόπο όπως τα IPMNs και δεν είναι εφικτή η διάκρισή τους απεικονιστικά.

5.17. Μακροσκοπικά, μικροσκοπικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα των ITPNs

Μακροσκοπικά, τα ITPNs σχηματίζουν συμπαγείς, οζώδεις μάζες μέσα σε διατεταμένους παγκρεατικούς πόρους, ενώ το γειτονικό παγκρεατικό παρέγχυμα είναι ατροφικό και σκληρό.

Μικροσκοπικά, παρατηρούνται πολλαπλοί όζοι αποτελούμενοι από πυκνά διατεταγμένους σωληνώδεις αδενικούς σχηματισμούς, ενίοτε με θηλώδη αρχιτεκτονική, οι οποίοι σχηματίζουν ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. Τα κύτταρα είναι κυβοειδή με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και στρογγύλους/ωοειδείς πυρήνες. Στα περισσότερα ITPNs παρατηρείται υψηλόβαθμη δυσπλασία και άφθονες μιτώσεις. Δυνατόν να έχουν εστίες νέκρωσης και δεσμοπλαστικού τύπου στρώμα εντός της ενδοπορικής συνιστώσης, αλλά αυτό δεν αποτελεί ένδειξη διηθητικού καρκινώματος. Διηθητικό καρκίνωμα παρατηρείται περίπου στο 40% των περιπτώσεων και είναι συνήθως εστιακό, πορογενούς/σωληνώδους τύπου. Η εντόπιση της διηθήσεως είναι ενδεχομένως δύσκολη, διότι χαρακτηρίζεται από βραχείες χορδές κυτάρων που διηθούν το στρώμα πέριξ του πόρου.

Ανοσοϊστοχημικά, τα ITPNs εκφράζουν MUC1 και MUC6 άλλα όχι MUC2 και MUC5AC.

5.18. Βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά για τη διάκριση IPMNs και ITPNs

Τα βασικά μορφολογικά χαρακτηριστικά που διακρίνουν αυτές τις δύο ομάδες των ενδοπορικών νεοπλασμάτων είναι [17]:

- Τα IPMNs συχνά συνοδεύονται από σημαντική συσσώρευση ενδοαυλικής βλέννης, ενώ στα ITPNs παρατηρείται ελάχιστη βλέννη στον αυλό, ενώ επίσης συνήθως στερούνται και ενδοκυττάριας βλέννης.
- Τα περισσότερα IPMNs χαρακτηρίζονται κυρίως από θηλώδες αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης, ενώ τα ITPNs από κυρίως σωληνώδη αρχιτεκτονική.
- Τα ITPNs δυνατόν να χαρακτηρίζονται από μακροσκοπικά ή ιστολογικά σαφή νέκρωση, συχνά του τύπου comedo-like, εύρημα που δεν παρατηρείται στα IPMNs.
- Η ανοσοθετικότητα έναντι του MUC5AC είναι συνήθης στα IPMNs, ενώ η εν λόγω χρώση είναι αρνητική στην συντριπτική πλειονότητα των ITPNs [15,16,18].

5.19. Σταδιοποίηση των IPMNs και ITPNs

Τα διηθητικά IPMNs και ITPNs σταδιοποιούνται κατά τον ίδιο τρόπο με το συμβατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα. Η εκτίμηση του μεγέθους του καρκινώματος που είναι αναγκαία για την T-σταδιοποίηση δυνατόν να είναι δύσκολη, καθόσον η έκταση του διηθητικού καρκινώματος ενδεχομένως ποικίλλει από μικροσκοπικές εστίες (πολυκεντρικό αδενοκαρκίνωμα) ως μακροσκοπικά ορατή ογκόμορφη βλάβη ενώ το μη διηθητικό IPMN περιορίζεται όλως εστιακώς [55]. Στην περίπτωση που υπάρχουν πολλαπλές εστίες διήθησης, συνιστάται η μικροσκοπική καταμέτρηση και καταγραφή του μεγέθους της μεγαλύτερης εστίας [1].

5.20. Πρόγνωση των IPMNs και ITPNs

Η πρόγνωση των IPMNs σχετίζεται με:

- την εντόπιση του νεοπλασματος (στον μείζονα παγκρεατικό πόρο ή στους παραπλεύρους κλάδους)
- τον τύπο του επενδύοντος επιθηλίου (γαστρικό, εντερικό, τύπου παγκρέατος-χοληφόρων, ογκοκυτταρικό)
- τη φύση του διηθητικού καρκινώματος (ελάχιστα διηθητικό ή διηθητικό)
- τον υπότυπο του διηθητικού καρκινώματος (σκληρωτικές, κολλοειδείς ή ογκοκυτταρικό) [45,59].

Ο κίνδυνος του διηθητικού καρκινώματος είναι:

- 44% στα IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου
- 45% στα μικτού τύπου IPMNs
- 17% στα IPMNs παραπλεύρων κλάδων [34].

Τα γαστρικού τύπου IPMNs είναι συχνότερα χαμηλόβαθμα, ενώ οι άλλοι επιθηλιακοί υπότυποι είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Πενταετής επιβίωση για τα μη διηθητικά IPMNs παρατηρείται σε ποσοστό 90-100% μετά από πλήρη χειρουργική εκτομή. Οι υποτροπές των μη διηθητικών IPMNs είναι συχνότερες όταν αφορούν στον μείζονα παγκρεατικό πόρο ή σε εντερικού τύπου επενδύον επιθήλιο. Ασθενείς με χειρουργικώς εξαιρεθέντα διηθητικά IPMNs έχουν σημαντικά καλύτερη εξέλιξη σε σχέση με εκείνους με συμβατικό πορογενές καρκίνωμα, γεγονός που ενδεχομένως οφείλεται εν μέρει στην πρωιμότερη ανίχνευση του διηθητικού καρκινώματος του σχετιζομένου με IPMN. Εντούτοις, η ανάλυση των διηθητικών καρκινωμάτων ανά τύπο επενδύοντος επιθηλίου ανέδειξε ότι η ευνοϊκή πρόγνωση αφορά μόνο στα κολλοειδή και ογκοκυτταρικά καρκινώματα, εν αντιθέσει προς τα IPMNs τα σχετιζόμενα με πορογενή/σωληνώδη καρκινώματα (5ετής επιβίωση 61-89% έναντι 37-55%) [45,60,61]. Τα IPMNs τα σχετιζόμενα με διηθητικό πορογενές/σωληνώδες καρκίνωμα έχουν παρόμοια πρόγνωση με αυτήν του συμβατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος.

Το διηθητικό πορογενές/σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα το σχετιζόμενο με γαστρικού τύπου IPMN είναι πιθανότερο να είναι χαμηλής διαφοροποίησης και να έχει σημαντικά μειωμένη επιβίωση από ό,τι το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα που σχετίζεται με τους λοιπούς τύπους επενδύοντος επιθηλίου [45]. Η συνολική και σχετιζόμενη με τη νόσο επιβίωση για τα IPMNs με ελάχιστα διηθητικό καρκίνωμα είναι σημαντικά καλύτερες από τα IPMNs με διηθητικό καρκίνωμα και επιπλέον φαίνεται να μην υπάρχει διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών με μη διηθητικό IPMN και αυτών με ελάχιστα διηθητικό IPMN [62].

Η πρόγνωση των ITPNs δεν έχει προσδιοριστεί, δεδομένης και της σπανιότητας της αλλοίωσης, αλλά η 5ετής επιβίωση είναι τουλάχιστον 30%.

6. Παθολογική ανατομική των MCN

6.1. MCN: εισαγωγή και ορισμός

Το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN) είναι κυστικό, επιθηλιακό, βλεννοπαραγωγό νεόπλασμα συνοδευόμενο από ωθηκικού τύπου στρώμα. Εν αντιθέσει προς τα IPMNs, τα MCNs δεν επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου. Τα MCNs είναι μονήρη και δυνατόν να είναι μονόχωρα ή πολύχωρα. Το επενδύον επιθήλιο αποτελείται από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά κύτταρα, αλλά είναι επίπεδο ή θηλώδες, ανάλογα με τον βαθμό της δυσπλασίας. Γενικά, θεωρείται ότι τα MCNs εξελίσσονται από χαμηλόβαθμη σε υψηλόβαθμη δυσπλασία και στη συνέχεια σε διηθητικό καρκίνωμα και ότι αποτελούν μία από τις τρεις βασικές πρόδρομες αλλοιώσεις του διηθητικού καρκινώματος μαζί με την PanIN και το IPMN [1].

6.2. Ταξινόμηση κατά WHO

Τα MCNs ταξινομούνται σε προδιηθητικούς και κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους σύμφωνα με την ταξινόμηση της WHO (2010) για τους όγκους του παγκρέατος [17].

Προδιηθητικοί:

- MCN με χαμηλόβαθμη δυσπλασία
- MCN με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία
- MCN με υψηλού βαθμού δυσπλασία

Κακοήθεις:

MCNs με συνοδό διηθητικό καρκίνωμα.

6.3. Επιδημιολογία των MCNs

Τα MCNs είναι σχετικά ασυνήθη και αποτελούν μικρό ποσοστό των παγκρεατικών κυστικών αλλοιώσεων που χειρουργήθηκαν. Παρατηρούνται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα σε γυναίκες (αναλογία θήλεα προς άρρενα 20:1, με μέση

ηλικία κατά τη διάγνωση τα 45 έτη, εύρος από 19-95 έτη). Οι ασθενείς με διηθητικό MCN είναι συνήθως μεγαλύτεροι σε ηλικία κατά 5 έως 10 έτη σε σχέση με αυτούς με το μη διηθητικό MCN. Δεν έχουν εντοπιστεί βέβαιοι περιβαλλοντικοί αιτιολογικοί παράγοντες ούτε συσχετίσεις με γενετικά σύνδρομα.

6.4. Κλινική εικόνα των MCNs

Τα μικρά MCNs είναι συνήθως ασυμπτωματικά και αποτελούν τυχαία απεικονιστικά ευρήματα κατά τη διάρκεια κλινικής εκτίμησης για άλλες καταστάσεις. Τα μεγαλύτερα MCNs έχουν συμπτωματολογία που συμπεριλαμβάνει κοιλιακό άλγος, ναυτία και εμέτους, ανορεξία και απώλεια βάρους. Οι ασθενείς δυνατόν επίσης να προσέλθουν με ψηλαφητή κοιλιακή μάζα. Εν αντιθέσει προς τα IPMNs, δεν υπάρχει σχετιζόμενο με την κύστη ιστορικό παγκρεατίτιδας.

6.5. Απεικονιστικά ευρήματα των MCNs

Οι CT, MRI και EUS αποκαλύπτουν μια μονήρη, σαφώς αφοριζόμενη κύστη με παχύ τοίχωμα, μονόχρωρη ή πολύχρωρη. Συχνά παρατηρείται μία μεγάλη κύστη, εντός της οποίας είναι ορατές λεπτοτοιχωματικές θυγατρικές κύστεις. Αποπιτάνωση μπορεί να παρατηρηθεί στο τοίχωμα υπό μορφή περιφερικού όχθου «δίκην κελύφους ωού» σε ποσοστό 20%. Δεν παρατηρείται επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου. Ενδείξεις κακοηθείας αποτελούν το μεγάλο μέγεθος, η ανώμαλη πάχυνση του κυστικού τοιχώματος, τα τοιχωματικά οζίδια και οι θηλώδεις προσεκβολές εντός του αυλού της κύστεως.

6.6. Μακροσκοπική εικόνα των MCNs

Η συντριπτική πλειονότητα των MCNs (περισσότερο από 95%) παρατηρούνται στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος. Σχηματίζουν μια μονήρη μακροκυστική μάζα με μέσο μέγεθος 6-10 cm (εύρος 2-35 cm) με λεία εξωτερική επιφάνεια και παχεία

ινώδη κάψα που ενδεχομένως είναι ασβεστοποιημένη, «δίκην κελύφους ωού» [63]. Η διάνοιξη δυνατόν να αποκαλύψει είτε μια κυστική κοιλότητα, είτε μια πολύχρωρη κύστη (με κύστεις που κυμαίνονται από λίγα χιλιοστά μέχρι αρκετά εκατοστά στη διάμετρο) ή μια μεγάλη κυστική κοιλότητα με μικρότερες λεπτοτοιχωματικές θυγατρικές κύστεις που εξορμώνται από το εσωτερικό τοίχωμα. Οι κύστεις περιέχουν παχύρρευστη βλέννη υψηλού ιξώδους, αλλά είναι δυνατόν να περιέχουν αιμορραγικό υδαρές υγρό και νεκρωτικά ράκη. Η εσωτερική επιφάνεια της/των κύστεων είναι συνήθως ομαλή και στιλπνή. Όταν παρατηρούνται θηλώδεις προσεκβολές πρέπει πάντα να λαμβάνεται δείγμα από αυτές, γιατί συνήθως αφορούν σε εστίες υψηλόβαθμης δυσπλασίας.

Τα MCNs δεν επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, αλλά σπανίως δυνατόν να δημιουργηθεί διάβρωση και σχηματισμός συριγγίου με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου. Τα MCNs που συνοδεύονται από διηθητικό καρκίνωμα είναι συνήθως μεγάλες, πολύχρωρες κυστικές αλλοιώσεις με θηλώδεις προσεκβολές, τοιχωματικά οζίδια, ή μακροσκοπικά ορατή διήθηση του παγκρέατος και των γειτονικών δομών. Εντούτοις, ένα καρκίνωμα δυνατόν να είναι ελάχιστα διηθητικό (≤ 5 mm σε βάθος) και να ανιχνεύεται μόνο μικροσκοπικά. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι σπάνιες [1,17].

6.7. Δειγματοληψία των MCNs

Τα MCNs πρέπει πάντοτε να εξετάζονται καθ' ολοκληρίαν (να λαμβάνονται δείγματα από όλο το τοίχωμα), ώστε να καθοριστεί αφενός μεν η διάγνωση και αφετέρου ο υψηλότερος βαθμός της δυσπλασίας και να αποκλειστεί το διηθητικό καρκίνωμα. Στις μεγαλύτερες αλλοιώσεις μεγάλο μέρος του επιθηλίου δυνατόν να απογυμνωθεί και η κάψα να είναι τόσο σκληρή, ώστε να είναι δύσκολο να εντοπιστεί το ωθητικού τύπου στρώμα που επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δείγμα από τις θηλώδεις και συμπαγείς περιοχές, στις οποίες είναι πιθανότερο να παρατηρηθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα. Παρά

ταύτα, η υψηλόβαθμη δυσπλασία και το διηθητικό καρκίνωμα δυνατόν να εντοπίζονται εστιακά και να μην είναι εμφανή μακροσκοπικά. Επί απουσίας διηθητικού καρκινώματος μακροσκοπικά, θεωρείται ορθή η έγκλειση του συνόλου της αλλοίωσης σε κύβο παραφίνης, ιδιαιτέρως αν η μικροσκοπική εξέταση εντοπίσει υψηλόβαθμη δυσπλασία χωρίς διήθηση [52].

6.8. Μικροσκοπική εικόνα των MCNs

Οι κύστεις των MCNs επενδύονται από υψηλά κυλινδρικά βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία συνήθως ομοιάζουν με το επιθήλιο γαστρικού τύπου, αλλά δυνατόν να παρατηρηθεί και εντερική διαφοροποίηση με κύτταρα λαγηνοειδή και κάποια κύτταρα Paneth. Σπανίως δυνατόν να παρατηρηθεί πλακώδης μετάπλαση [64], ενώ ενδοκρινή κύτταρα δυνατόν να εντοπιστούν στο επιθήλιο και σε ιδιαιτέρως αυξημένους αριθμούς στα υψηλόβαθμα νεοπλάσματα. Στα μεγαλύτερα νεοπλάσματα, σημαντικό ποσοστό του επιθηλίου δυνατόν να είναι απογυμνωμένο, οπότε και απαιτείται εξονυχιστική δειγματοληψία για τον εντοπισμό του. Στο επιθήλιο των MCNs δυνατόν να παρατηρηθούν ποικίλοι βαθμοί δυσπλασίας εντός του ίδιου νεοπλάσματος, αλλά ταξινομείται σύμφωνα με τον υψηλότερο βαθμό δυσπλασίας. Δυνατόν, επίσης, να παρατηρηθεί απότομη μετάπτωση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Ο βαθμός της δυσπλασίας καθορίζεται από την αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία.

Το ωοθηκικού τύπου στρώμα αποτελείται από συμπαγή ατρακτόμορφα κύτταρα με στρογγύλους ή επιμήκεις πυρήνες και ελάχιστο κυτταρόπλασμα. Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ωχρινοποίηση του στρώματος (με επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονο διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα), μόνο στις χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις. Δεν παρατηρούνται μιτώσεις. Εντός του ωοθηκικού τύπου στρώματος δυνατόν να παρατηρηθούν παγιδευμένα νησίδια Langerhans, πόροι και φυσιολογικές αδενοκυψέλες. Το νεοπλασματικό επιθήλιο δυνατόν επίσης να καταδυθεί στο ωοθηκικού τύπου στρώμα. Στα μεγαλύτερα νεοπλάσματα, σημαντικό μέρος του

στρώματος δυνατόν να εκφυλιστεί ή να υποστεί σκληρυντικές αλλοιώσεις, έτσι ώστε να παρατηρούνται μόνο μικρές υπολειμματικές εστίες. Συνήθως, υπάρχει μια παχεία ταινία κολλαγόνου στην οποία δυνατόν να εντοπιστεί εστιακή αποπιάνωση μεταξύ της κύστεως και του γειτονικού παρεγχύματος που είναι συνήθως ινώδες και ατροφικό.

MCNs με χαμηλόβαθμη δυσπλασία: Τα MCNs με χαμηλόβαθμη δυσπλασία χαρακτηρίζονται από υψηλό κυλινδρικό επιθήλιο με μικρό πυρήνα στη βάση του κυττάρου και ελάχιστη ατυπία. Δεν παρατηρούνται μιτώσεις και θηλές.

MCNs με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία: Τα MCNs με ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία χαρακτηρίζονται από ελαφρά έως μέτρια αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία, με θηλώδεις προσεκβολές, καταδύσεις υπό μορφήν κρυπτών, ψευδοστιβάδωση των πυρήνων και ενίοτε μιτώσεις.

MCNs με υψηλόβαθμη δυσπλασία: Τα MCNs με υψηλόβαθμη δυσπλασία χαρακτηρίζονται από σημαντική αρχιτεκτονική και κυτταρική ατυπία, θηλώδεις προσεκβολές με ανώμαλη διακλάδωση και «εκβλαστήσεις» («budding»), στιβάδωση και πολυμορφία των πυρήνων, προέχον πυρήνιο και συχνές μιτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και ατύπων μορφών.

Διηθητικά MCNs: Κατά προσέγγιση 12-20% των MCNs δυνατόν να είναι ελάχιστα (≥ 5 mm βάθος διήθησης) ή περισσότερο διηθητικά, ενώ ενδεχομένως η διήθηση να είναι εστιακή [65]. Η παρουσία δεσμοπλαστικού στρώματος βοηθά στη διαφορική διάγνωση του διηθητικού καρκινώματος από «παγιδευμένα» μη νεοπλασματικά αδένια στο κυστικό τοίχωμα. Έχει προταθεί να μην χρησιμοποιείται πλέον ο όρος «ελάχιστα διηθητικό», διότι ορίζεται με διαφορετικό τρόπο από διαφορετικούς συγγραφείς [34]. Έχει προταθεί στο σύστημα TNM το στάδιο T1 να αφορά σε διηθητικά καρκινώματα με μέγεθος μικρότερο από 2 cm και να υποδιαιρείται σε T1a για αυτά που είναι ≤ 0.5 cm, T1b για αυτά που είναι μεταξύ 0.5-1 cm και T1c για αυτά που είναι μεταξύ 1-2 cm.

Η διηθητική συνιστώσα συνήθως ομοιάζει με το συμβατικό PDA, αλλά έχουν περιγραφεί και σπάνιες ποικιλίες του PDA συμπεριλαμβανομένων του αδιαφοροποίητου καρκινώματος, του αδιαφοροποίητου καρκινώματος με γιγαντοκύτταρα του τύπου των οστεοκλαστών και του αδενοπλάκωδους καρκινώματος.

6.9. Ανοσοϊστοχημεία των MCNs

Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν: CK7, CK8, CK18, CK19, EMA, CEA, MUC5AC, CA19.9. Τα διάσπαρτα λαγηνοειδή κύτταρα εκφράζουν MUC2 και CDX2, ενώ τα ενδοεπιθηλιακά ενδοκρινή κύτταρα εκφράζουν χρωμογρανίνη Α και συναπτοφυσίνη. Το ωθηκικού τύπου στρώμα εκφράζει βιμεντίνη, SMA, υποδοχείς προγεστερόνης (60-90% των περιπτώσεων) και οιστρογόνων (30% των περιπτώσεων). Παρατηρείται επίσης ανοσοθετικότητα έναντι του CD10 που δεν εκφράζεται στο φυσιολογικό ωθηκικό στρώμα. Τα ωχρινοποιημένα κύτταρα εκφράζουν ινχιμπίνη Α και καλρετινίνη. Συνήθως δεν απαιτείται ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για τη διάγνωση του MCN. Η ανοσοθετικότητα έναντι των υποδοχέων προγεστερόνης δυνατόν να είναι βοηθητική για την επιβεβαίωση της παρουσίας έστω και ελαχίστου ωθηκικού τύπου στρώματος [1].

6.10. Ποικιλίες (variants) των MCNs

MCN που αφορά στον μείζονα παγκρεατικό πόρο: Πρόκειται για αναφορά περιστατικού (case report) MCN, που αφορούσε σε όλο το μήκος του μείζονος παγκρεατικού πόρου [66]. Αυτό το βλεννοπαραγωγό θηλώδες νεόπλασμα του μείζονος παγκρεατικού πόρου, είχε κλινικά, απεικονιστικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ IPMN και MCN. Παρά ταύτα, υπήρχε εκτεταμένο ωθηκικού τύπου στρώμα που συνόδευε το νεόπλασμα και κατά συνέπεια ταξινομήθηκε ως MCN του μείζονος παγκρεατικού πόρου.

MCN με μεσεγχυματογενή υπερπλασία: Σε αυτόν τον σπάνιο καλοήγη όγκο, το ωοθηκικού τύπου στρώμα υπερτερεί σε σχέση με την επιθηλιακή συνιστώσα, με αποτέλεσμα έναν συμπαγή όγκο [67]. Παρατηρείται άφθονο ωοθηκικού τύπου στρώμα μέσα στο οποίο είναι παγιδευμένες μικρές κύστεις επενδύμενες από βλεννώδες επιθήλιο.

MCN με σαρκωματώδη διαφοροποίηση του στρώματος: Υπάρχουν αναφορές περιστατικών με σαρκωματώδη διαφοροποίηση του στρώματος των MCNs, που χαρακτηρίζονται από κυτταροβριθές στρώμα εξ ατρακτομόρφων κυττάρων με πολυάριθμες μιτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και ατύπων μορφών, πυρηνική ατυπία, αγγειακή διήθηση και μεταστάσεις. Η συνοδός επιθηλιακή συνιστώσα μπορεί να είναι καλοήθης ή κακοήθης [64,68].

6.11. Διαφορική διάγνωση των MCNs

IPMN: Τα MCNs πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τα IPMNs παραπλευρών κλάδων, αλλά παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες, δεν επικοινωνούν με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, είναι μονήρη με πεπαχυσμένο τοίχωμα και εξ ορισμού έχουν ωοθηκικού τύπου στρώμα.

Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη: Είναι καλοήθης, τυπικά μονήρης, μονόχωρη ή πολύχωρη κύστη, επενδύμενη από μια στοιβάδα ομαλού, κυβοκυλινδρικού, βλεννώδους επιθηλίου. Κάτω από το επιθήλιο παρατηρείται μια λεπτή λωρίδα από υποκυτταρικό, υαλοειδοποιημένο στρώμα. Δεν παρατηρείται πυρηνική ατυπία, θηλές ή ωοθηκικού τύπου στρώμα.

Κύστεις εκ κατακρατήσεως: Απόφραξη και ίνωση ενός παγκρεατικού πόρου δυνατόν να οδηγήσει σε κυστική διάταση του απώτερου τμήματός του, δημιουργώντας κατά αυτόν τον τρόπο κύστη εκ κατακρατήσεως. Οι κύστεις εκ κατακρατήσεως είναι μονήρεις ή πολλαπλές, αλλά συνήθως είναι μικρότερες από 1-2 cm σε μέγεθος και επενδύονται από επιθήλιο του τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Ενίστε δυνατόν να αναπτυχθεί χαμηλόβαθμη PanIN μέσα σε μια κύστη εκ

κατακρατήσεως με υψηλό κυλινδρικό βλεννώδες επιθήλιο. Συνήθως όμως συνυπάρχουν φυσιολογικό επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων και PanIN, εντός της αυτής κύστεως, ενώ δεν παρατηρείται ωθηκικού τύπου στρώμα.

Οπισθοπεριτοναϊκός βλεννώδης κυστικός όγκος: Ασύνηθες κυστικό νεόπλασμα, το οποίο παρατηρείται σχεδόν κατά αποκλειστικότητα σε γυναίκες, ιδιαίτερος σε εκείνες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Δυνατόν να είναι μονόχωρος ή πολύχωρος και οι κύστεις επενδύονται από βλεννοπαραγωγό επιθήλιο και ωθηκικού τύπου στρώμα όμοιο με το παρατηρούμενο στα MCNs. Εντοπίζονται εκτός του παγκρέατος, επιτρέποντας έτσι τη διαφορική διάγνωση.

Ψευδοκύστη ή μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα: Τα μεγάλα MCNs δυνατόν να χάσουν μεγάλο μέρος του επενδύοντος επιθηλίου και να έχουν άφθονο σκληρό στρώμα, με σπάνιες μόνο εστίες υπολειμματικού, ωθηκικού τύπου στρώματος. Δυνατόν κατά συνέπεια να θεωρηθούν ως ψευδοκύστεις, εφόσον δεν έχουν επιθηλιακή επένδυση ή ως μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα, το οποίο ενδεχομένως έχει χάσει μεγάλο μέρος του επενδύοντος επιθηλίου. Οι ψευδοκύστεις σχετίζονται με ιστορικό παγκρεατίτιδος.

Το μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα παρατηρείται συνήθως στις μεγαλύτερες ηλικίες (μέση ηλικία τα 65 έτη), σε άρρενες, είναι λεπτοτοιχωματική κύστη και επενδύεται από διαυγή κυβοειδή κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο. Απαιτείται εξονυχιστική δειγματοληψία της κυστικής αλλοίωσης, ώστε να αποκλειστεί η απουσία ωθηκικού τύπου στρώματος ή βλεννώδους επιθηλίου.

6.12. Σταδιοποίηση, πρόγνωση και διαχείριση των MCNs

Το διηθητικό MCN σταδιοποιείται κατά τον ίδιο τρόπο με το συμβατικό PDA. Δεδομένου του κινδύνου εξέλιξης προς διηθητικό καρκίνωμα, απαιτείται χειρουργική εκτομή του νεοπλάσματος στους κατάλληλους για χειρουργική επέμβαση ασθενείς. Μεγαλύτερες μακροκύστεις (>5 cm) με απεικονιστικά παρατηρούμενες

αποτιτανώσεις «δίκην κελύφους ωού» στο τοίχωμα της κύστεως θεωρούνται ειδικές των MCNs και αποτελούν προγνωστικό δείκτη κακοηθείας [69].

Πλήρης εκτομή ενός μη διηθητικού MCN είναι θεραπευτική, με 5ετή επιβίωση 100%. Μη πλήρης εκτομή δυνατόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη διηθητικού καρκινώματος. Η 5ετής επιβίωση για χειρουργικά εξαιρεθέν διηθητικό MCN είναι 50-60%, πολύ καλύτερη από αυτή του συμβατικού PDA που δεν σχετίζεται με MCN, γεγονός που πιθανότατα αντικατοπτρίζει το πρωιμότερο στάδιο της διάγνωσης [1].

7. Διαγνωστική προσέγγιση βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος

7.1. Κριτήρια διάγνωσης βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων

Τα κριτήρια διάγνωσης των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων είναι τα ακόλουθα:

1. Η παρουσία «βλέννης αλλοίωσης»

ή

2. Αυξημένο CEA του υγρού της κύστεως (192 ng/ml ,ακρίβεια ~80%)

ή

3. Μεταλλάξεις των ογκογονιδίων KRAS και GNAS

ή/και

4. Ανίχνευση και ταυτοποίηση νεοπλασματικών επιθηλιακών κυττάρων

Η συνεκτίμηση των ως άνω κριτηρίων συνοψίζεται στον αλγόριθμο της **Εικόνας 2** [70].

7.2. Κυτταρολογία βλεννοπαραγωγών νεοπλασματικών κύστεων (IPMNs και MCNs)

Οι δύο πρωτοπαθείς νεοπλασματικές βλεννοπαραγωγοί κύστες του παγκρέατος, τα IPMNs και τα MCNs, είναι προκαρκινικές κύστες μέχρι τη στιγμή που θα γίνουν διηθητικές. Από τη στιγμή που θα συμβεί διήθηση, η πρόγνωση θα επιδεινωθεί κατά 50% και κατά συνέπεια ο ιδανικός χρόνος χειρουργικής εκτομής αυτών των νεοπλασμάτων είναι πριν τη διήθηση [2]. Η χειρουργική επέμβαση καθορίζεται από τον ειδικό τύπο του όγκου και τον κίνδυνο κακοηθείας, ο οποίος πρωτίστως βασίζεται σε τομογραφικά απεικονιστικά χαρακτηριστικά [34]. Τόσο τα MCNs όσο και τα IPMNs είναι βλεννοπαραγωγά επιθηλιακά κυστικά νεοπλάσματα, τα οποία ταξινομούνται ανάλογα με τον βαθμό της κυτταρικής και της αρχιτεκτονικής

ατυπίας σε προδιηθητικά νεοπλάσματα με ελαφρού, μετρίου/ενδιαμέσου και υψηλού βαθμού δυσπλασία και σε διηθητικά καρκινώματα (στις περισσότερες περιπτώσεις σωληνώδους ή κολλοειδούς τύπου και σπανίως ογκοκυτταρικού) [2].

Η Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreaticobiliary Cytology προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης 6 κατηγοριών (Πίνακας 7). Σε ότι αφορά τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του επιχρίσματος που αξιολογούνται [71-74] είναι η παρουσία βλέννης και ο τύπος αυτής, τα κυτταρικά χαρακτηριστικά, η αρχιτεκτονική διάταξη και η παρουσία/απουσία νέκρωσης.

A. Βλέννη

Η παρουσία «βλέννης αλλοίωσης» επιβεβαιούται από:

- Παχύρρευστη εξωκυτάρια βλέννη, τύπου κολλοειδούς (colloid-like)
- Βλέννη (συνήθως λεπτόρρευστη) με «παγιδευμένα» φλεγμονώδη στοιχεία ή κυτταρικά ράκη (**Εικόνα 3**)

Λεπτόρρευστη βλέννη, που καλύπτει το επίχρισμα (επιβεβαιούται με ειδικές χρώσεις βλέννης, όπως βλεννοκαρμίνη ή Alcian Blue pH 2,5, ωστόσο οι αρνητικές χρώσεις βλέννης δεν αποκλείουν τη διάγνωση ενός IPMN

B. Κυτταρικά χαρακτηριστικά και αρχιτεκτονική διάταξη

Από τη στιγμή που μια κύστη ταξινομηθεί ως βλεννοπαραγωγός, η επιθηλιακή συνιστώσα είναι εκείνη που θα καθορίσει το βαθμό της δυσπλασίας, ενώ ο ακριβής καθορισμός του βαθμού της δυσπλασίας του επενδύοντος επιθηλίου αποτελεί πρόκληση για τον κυτταρολόγο. Στους παράγοντες που υπεισέρχονται στην εκτίμηση, συμπεριλαμβάνονται η εκφύλιση, η επιμόλυνση από το γαστρεντερικό σύστημα και η ετερογένεια του επενδύοντος επιθηλίου. Με σκοπό να απλουστευθεί ο καθορισμός της δυσπλασίας της επιθηλιακής συνιστώσας προτάθηκε ένα σύστημα με δύο κατηγοριοποιήσεις [73]:

- Ελαφρού βαθμού ατυπία (χαμηλόβαθμη και ενδιάμεσου βαθμού ατυπία)
- Υψηλού βαθμού ατυπία (υψηλού βαθμού δυσπλασία και αδenoκαρκίνωμα)

Αυτή η προσέγγιση επιχειρεί να διαχωρίσει τις κύστεις που πρέπει να παρακολουθούνται συντηρητικά (χαμηλόβαθμη ατυπία) από εκείνες που πρέπει να εξαιρεθούν χειρουργικά (υψηλόβαθμη ατυπία). Η ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία αποτελεί πρόκληση, διότι τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά της αλληλεπικαλύπτονται σημαντικά με αυτά της υψηλόβαθμης ατυπίας.

Η παρουσία υψηλόβαθμης ατυπίας στο υγρό μιας βλεννοπαραγωγού κύστεως έχει ειδικότητα 85-88% και ευαισθησία 67-72% στην ανίχνευση κακοηθείας [75]. Η FNA ενός IPMN αναρροφά ποικίλη ποσότητα βλέννης και στοιχεία του επενδύοντος επιθηλίου και κατά συνέπεια μπορεί να μην αντανακλά με ακρίβεια τον ιστολογικό βαθμό της δυσπλασίας [72,76-79]. Τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλασμάτα είναι ετερογενή και κατά συνέπεια ο βαθμός της δυσπλασίας μπορεί να υποτιμηθεί στο κυτταρολογικό δείγμα [77].

Τα κριτήρια για τη διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης ατυπία συμπεριλαμβάνουν κυρίως τα κυτταρικά χαρακτηριστικά και την αρχιτεκτονική διάταξη:

-Χαμηλόβαθμο βλεννώδες επιθήλιο/χαμηλόβαθμη ατυπία (χαμηλόβαθμη ως ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία):

- Χαμηλή κυτταρική πυκνότητα
- Μεμονωμένα κύτταρα, μικρές αθροίσεις, επίπεδα «σεντόνια» από ομαλά αδενικά κύτταρα (μέγεθος κυττάρου \geq του αδενικού κυττάρου του δωδεκαδακτύλου μεγέθους 12 μm)
- Ορατή κυτταροπλασματική βλέννη
- Πυρήνες στρογγύλοι και ομαλοί, με ομαλή κατανομή της χρωματίνης και μη διακριτό, αλλά ενίοτε προέχον πυρήνιο

- Αρχιτεκτονική διάταξη «δίκην μελισσοκηρήθρας» ή «on edge» με πυρήνες στη βάση του κυττάρου και κυπελλοειδή κορυφαία κυτταροπλασματική βλέννη
- Ενδεχομένως μη δυνατή διάκριση από επιμόλυνση εκ του γαστρικού βλεννογόνου
- Βλεννοφάγα ιστοκύτταρα

-Υψηλόβαθμο επιθήλιο / υψηλόβαθμη ατυπία (τουλάχιστον υψηλόβαθμη δυσπλασία / καρκίνωμα in situ, αλλά η ποιότητα και η ποσότητα της ατυπίας δεν επαρκούν για την διάγνωση αδενοκαρκινώματος):

- Ελαχίστη ως υψηλή κυτταρικήτητα
- Επιθηλιακά κύτταρα που έχουν χάσει την καλοήγη κυτταρομορφολογία της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας
- Μικρές και μεγάλες αθροίσεις από μικρά μεμονωμένα κύτταρα (μεγέθους μικρότερου του αδενικού κυττάρου του δωδεκαδακτύλου μεγέθους 12 μm)
(**Εικόνα 4**)
- Συμπαγείς αθροίσεις των 2-4 κυττάρων (εκβλαστήσεις, «budding») (**Εικόνα 5**)
- Τρισδιάστατη αρχιτεκτονική (**Εικόνα 4**)
- Θηλώδης διαμόρφωση (συνηγορητική υπέρ IPMN) (**Εικόνες 5-7**)
- Μεμονωμένα κύτταρα
- Υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία υπέρ του πυρήνα
- Ποσότητα κυτταροπλάσματος που ποικίλλει, με ή χωρίς ορατή βλέννη ή κενोटόπια
- Ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης, ελαφρές ως μέτριες
- Υπο-/υπερ-χρωμασία
- Διακριτό ή προέχον πυρήνιο

- Ελάχιστα ή μέτρια νεκρωτικό υπόστρωμα

Οι θηλώδεις αθροίσεις πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από δωδεκαδακτυλικές λάχνες προερχόμενες εξ επιμολύνσεως. Η αναγνώριση ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων και διάσπαρτων λαγνοειδών κυττάρων ενισχύει τη δωδεκαδακτυλική προέλευση, ενώ η αναγνώριση μικροσκοπικά ενός βλεννώδους αυλού ενισχύει προέλευση από την αλλοίωση [80].

Γ. Υπόστρωμα: νεκρωτικό ή μη

Ικανή παρουσία νεκρωτικού υποστρώματος αποτελεί ένδειξη διήθησης.

7.3. Ειδικότερος σχολιασμός για την κυτταρολογική εκτίμηση των MCNs

Τα ευρήματα της FNA των MCNs είναι ταυτόσημα με αυτά των IPMNs. Το υποεπιθηλιακό ωοθηκικού τύπου στρώμα καταρχήν δεν παρατηρείται στα κυτταρολογικά επιχρίσματα. Αντίθετα από τα IPMNs, τα οποία έχουν διαφορετικούς τύπους επενδύοντος επιθηλίου, το βλεννώδες επιθήλιο των MCNs αποτελείται συνήθως από μονήρη στοιβάδα ομοιόμορφου κυλινδρικού βλεννώδους επιθηλίου, με πυρηνική ατυπία που αυξάνεται όσο αυξάνεται ο βαθμός ατυπίας του νεοπλασματος. Τα κύτταρα που επενδύουν την κύστη δυνατόν να αποπλατυνθούν λόγω πίεσεως και έτσι να είναι λιγότερο εμφανής η βλεννώδης μορφολογία τους.

Επιπλέον, το επιθήλιο μερικών MCNs μπορεί να απογυμνωθεί και το αναρροφηθέν υγρό να περιέχει μόνο κυτταρικά ράκη και ιστοκύτταρα, οπότε λόγω απουσίας «βλέννης αλλοίωσης» και επιθηλιακής συνιστώσης, να δοθεί εσφαλμένη διάγνωση ψευδοκύστεως ή ορώδους κύστεως. Η διαγαστρική EUS-FNA πολύ συχνά καθιστά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, τη διαφορική διάγνωση μεταξύ του χωρίς ατυπία βλεννώδους επενδύοντος επιθηλίου και του γαστρικού επιθηλίου. Σε αυτήν την περίπτωση, είναι αναγκαία η ανάλυση του υγρού της κύστεως, συνεπικουρούμενη από το φύλο, την εντόπιση και τα EUS ευρήματα. Η πολυπαραγοντική εκτίμηση

επιτρέπει τη διάγνωση. Η βιοχημική ανάλυση του υγρού της κύστεως όπως η μοριακή ανάλυση είναι πανομοιότυπες με αυτές του IPMN [81].

7.4. Διαγνωστικά προβλήματα

Διαφορική διάγνωση βλέννης προερχομένης εκ της αλλοίωσης από βλέννη προερχόμενη από επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος: Η βλέννη η προερχόμενη εκ της αλλοίωσης περιγράφηκε ως άνω (Κεφάλαιο 7.2.). Η βλέννη η προερχόμενη από επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος, είναι λεπτόρρευστη ή παχύρρευστη. Η λεπτόρρευστη βλέννη είναι καθαρή, χωρίς «παγιδευμένα» φλεγμονώδη στοιχεία και εκφυλισμένα αδενικά κύτταρα εντός αυτής, ενώ στην περίπτωση που είναι παχύρρευστη (ιδιαίτερως η γαστρική βλέννη), δεν μοιάζει με κολλοειδές. Επιπλέον η βλέννη εξ επιμόλυνσεως γειτνιάζει με πολυάριθμες αθροίσεις καλοήθων αδενικών κυττάρων του γαστρεντερικού σωλήνος ή/και γυμνών πυρήνων [80].

Φολίδες παχύρρευστης βλέννης με «παγιδευμένα» επιθηλιακά στοιχεία αποτελούμενα από κυλινδρικά κύτταρα με κυπελλοειδή κορυφαία βλέννη αντιστοιχούν σε βλέννη προερχόμενη εξ επιμόλυνσεως εκ του στομάχου. Σε αποξηραμένα επιχρίσματα, η λεπτόρρευστη βλέννη δυνατόν να κρυσταλλωθεί «δίκην φύλλων πτέρης» (**Εικόνα 8**), στοιχείο που αποτελεί ένδειξη της βλενώδους φύσεως του υποστρώματος. Στην περίπτωση επεξεργασίας του υλικού δια της μεθόδου κυτταρολογίας υγρής φάσης, η λεπτόρρευστη βλέννη δυνατόν να αναγνωριστεί με τη μορφή πτύχωσης λεπτού υφάσματος (μουσελίνας) [81].

Διαφορική διάγνωση μεταξύ επιθηλίου επενδύοντος την κύστη και επιθηλίου εξ επιμόλυνσεως εκ του γαστρεντερικού σωλήνος (δωδεκαδακτύλου ή στομάχου): Η διάκριση των ποικίλων τύπων του επενδύοντος την κύστη επιθηλίου είναι σημαντική για τη διάκρισή του από την επιθηλιακή «επιμόλυνση» εκ του γαστρεντερικού σωλήνος. Για την ως άνω διάκριση, λαμβάνεται υπόψη η εντόπιση της κύστεως, το όργανο εισόδου της βελόνης βιοψίας και λοιπά κλινικά και

απεικονιστικά ευρήματα που στις περισσότερες περιπτώσεις την καθιστούν δυνατή [81]. Η επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού, είτε από το δωδεκαδάκτυλο είτε από τον στόμαχο, συνήθως παρουσιάζεται υπό μορφή μονοεπίπεδων αθροίσεων («σεντονιών»), με αρχιτεκτονική διάταξη «δίκην μελισσοκηρήθρας».

Το επιθήλιο του στομάχου παρουσιάζεται συνήθως υπό μορφή μικροτέρων (εν σχέσει προς το δωδεκαδάκτυλο) αθροίσεων αδενικού επιθηλίου, στις οποίες τα επιφανειακά κύτταρα πυλωρικού τύπου παρουσιάζουν βλενώδες κυτταρόπλασμα που καθιστά πρακτικά αδύνατη τη διαφορική διάγνωση από το επενδύον επιθήλιο των βλενοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων με χαμηλόβαθμη δυσπλασία. Ένα στοιχείο που ενδεχομένως βοηθά είναι η εντόπιση της κυτταροπλασματικής βλέννης, η οποία στο γαστρικό επιθήλιο τείνει να περιορίζεται στο άνω τριτημόριο του κυτταροπλάσματος (κυπελλοειδής κορυφαία βλέννη), σε αντίθεση με την ανομοιόμορφα κατανεμημένη βλέννη, που πληροί το σύνολο του κυτταροπλάσματος του επενδύοντος την κύστη επιθηλίου.

Δεδομένου ότι το γαστρικού τύπου επιθήλιο (**Εικόνα 9**) αποτελεί τον συνηθέστερο τύπο επένδυσης των IPMNs παραπλευρών κλάδων, που συνήθως εντοπίζονται στην κεφαλή του παγκρέατος, κατά την τυπική διαδωδεκαδακτυλική προσέγγιση δεν είναι δυνατόν να προκύψει επιμόλυνση από επιθήλιο γαστρικού τύπου (**Εικόνα 10**) [72,82]. Εάν η αλλοίωση εντοπίζεται στον αυχένα, το σώμα ή την ουρά του παγκρέατος, επενδύεται από επιθήλιο πυλωρικού τύπου και επιχειρηθεί διαγαστρική προσέγγιση, δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί η προέλευση της επιθηλιακής συνιστώσης.

Το επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου συνήθως παρουσιάζεται υπό μορφή μεγάλων επιπέδων αθροίσεων, διάσπαρτων από λαγνοειδή κύτταρα, τα οποία σε επιχρίσματα μονιμοποιημένα σε αλκοόλη παρουσιάζουν εικόνα «δίκην τηγανητού αυγού», όπου ο στρογγύλος κεντρικός πυρήνας περιβάλλεται από διαυγή άλω. Τα αδενικά κύτταρα δυνατόν να σχηματίζουν «όριο αυλού» με ψηκτροειδή παρυφή (**Εικόνα 11, Εικόνα 12**). Λεμφοκύτταρα σαν «σπόροι σουσαμιού» είναι πιθανόν να

παρατηρηθούν στο επιθήλιο. Ενίοτε το επιθήλιο του δωδεκαδακτύλου παρουσιάζεται υπό μορφή θηλωδών αθροίσεων (ακεραίων λαχνών), μικροτέρων αθροίσεων και μεμονωμένων κυττάρων.

Η επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού σωλήνος δυνατόν να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση ή υποτίμηση μιας EUS FNA παγκρέατος. Εάν αθροίσεις καλοήθων αδενικών κυττάρων εκ του γαστρεντερικού σωλήνος θεωρηθούν ως αθροίσεις καλοήθων κυττάρων εκ των παγκρεατικών πόρων, αυτό θα οδηγήσει σε αξιολόγηση ενός ανεπαρκούς επιχρίσματος ως επαρκούς, με αποτέλεσμα μια ψευδώς αρνητική εκτίμηση. Αντιθέτως αθροίσεις αδενικών κυττάρων εκ του γαστρεντερικού σωλήνος, αποτελούμενες από κύτταρα με αντιδραστικού τύπου ατυπία δυνατόν να εκτιμηθούν ως καλώς διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα και να οδηγήσουν σε ψευδώς θετική εκτίμηση. Τα δύο πλέον αξιόπιστα κριτήρια για την αποφυγή της ψευδώς θετικής διάγνωσης είναι οι ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης και η ανισοπυρήνωση, που ορίζεται ως αναλογία του μεγέθους των πυρήνων τουλάχιστον 4:1 εντός της αυτής αθροίσεως. Αμφότερα τα επιμολύνοντα επιθήλια μπορεί να παρουσιαστούν ως σύνθετα και άτυπα λόγω πτυχώσεων/ενδιπλώσεων και διάσπασης ή, στην περίπτωση του δωδεκαδακτύλου, ως ακέραιες λάχνες που δυνατόν να εκτιμηθούν ως αδενοκαρκίνωμα. Οι εν λόγω αθροίσεις των κυττάρων διαφοροδιαγιγνώσκονται από το πορογενές αδενοκαρκίνωμα, διότι αφενός μεν στερούνται των πυρηνικών χαρακτηριστικών της κακοηθείας και αφετέρου εντοπίζονται εντός αυτών λαγηνοειδή κύτταρα και λεμφοκύτταρα [81].

Ρόλος των επικουρικών τεχνικών – βιοχημική ανάλυση CEA και αμυλάσης του υγρού της κύστεως: Οι επικουρικές τεχνικές είναι κρίσιμης σημασίας για την ταξινόμηση των εν λόγω κύστεων και είναι σημαντική η διαχείριση του αναρροφηθέντος υγρού για την πραγματοποίηση των επικουρικών τεχνικών (**Εικόνα 13**), ενώ επισημαίνεται ότι τα κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος δεν επιδέχονται ROSE (Rapid On-Site Evaluation). Η βιοχημική ανάλυση CEA και αμυλάσης βοηθά στη διάκριση μιας βλεννοπαραγωγού ή μη κύστεως, αλλά δεν

δύναται να προσδιορίσει το βαθμό δυσπλασίας [83-85]. Το CEA του υγρού της κύστεως είναι το πλέον αξιόπιστο για την ταξινόμησή της ως βλεννοπαραγωγού, ενώ η κυτταρολογία είναι η πλέον αξιόπιστη για τον καθορισμό του βαθμού της δυσπλασίας [71,83]. Πολύ υψηλά επίπεδα CEA σχετίζονται με κακοήθεια, ενώ η αύξηση της τιμής κατωφλίου του CEA αυξάνει την ειδικότητα, αλλά ελαττώνει την ευαισθησία της δοκιμασίας [86]. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα δυνατόν να προκύψουν όσον αφορά στο CEA ως δείκτη βλεννοπαραγωγού κύστεως, αλλά αυτό είναι σπάνιο και ενίοτε συμβαίνει σε ψευδοκύστεις και λεμφοεπιθηλιακές κύστεις [87,88]. Το CEA πρέπει να προσδιορίζεται, όταν τα βλεννώδη χαρακτηριστικά της κύστεως δεν είναι μακροσκοπικά προφανή, παρ' όλα αυτά η χαμηλή τιμή του CEA δεν αποκλείει ένα βλεννοπαραγωγό νεόπλασμα [80]. Πάντα πρέπει να γίνεται μέτρηση CEA του υγρού της κύστεως, διότι ακόμη και επί παρουσίας χαμηλόβαθμης αλλοίωσης (ιδιαίτερως σε περιπτώσεις μετρίου/ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασίας), εάν το CEA είναι >192 ng/mL, δυνατόν να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής αφαίρεσης, ιδιαιτέρως σε νέα άτομα χωρίς συν-νοσηρότητα.

Τα επίπεδα της αμυλάσης τείνουν να είναι υψηλά στα IPMNs, οφειλόμενα στην επικοινωνία με το σύστημα του παγκρεατικού πόρου, αλλά τα επίπεδά της δυνατόν να είναι υψηλά και στα MCNs και στις ψευδοκύστεις και κατά συνέπεια πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν και άλλες παράμετροι για την τελική εκτίμηση [81].

Ρόλος των επικουρικών τεχνικών – μοριακή ανάλυση: Η μοριακή ανάλυση του υγρού της κύστεως που θα αναδείξει μεταλλάξεις του KRAS ή απώλεια ετεροζυγωτίας ενισχύει τη διάγνωση μιας βλεννοπαραγωγού κύστεως, ενώ η κακοήθεια σχετίζεται με αυξημένη ποσότητα DNA, με μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS ή/και την απώλεια ετεροζυγωτίας [89,90] Παρ' όλα αυτά η απουσία μεταλλάξεων KRAS και GNAS δεν αποκλείει ένα βλεννοπαραγωγό νεόπλασμα.

Συνεκτίμηση των διαγνωστικών κριτηρίων βλεννοπαραγωγού νεοπλασματος για την ορθή κατάταξη του νεοπλασματος σύμφωνα με την Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting

Pancreaticobiliary Cytology: Αν η επιθηλιακή συνιστώσα που εμπεριέχεται στο αναρροφηθέν υγρό της κύστεως παρουσιάσει κυτταρολογικά κριτήρια κακοήθειας, τότε το νεόπλασμα κατατάσσεται στην κατηγορία VI «θετικό για κακοήθεια». Αν παρά ταύτα, η εκτίμηση μιας βλεννοπαραγωγού κύστεως στηρίζεται στην κυτταρολογία ή/και σε βοηθητικές τεχνικές, όπως το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) [83], η ανάλυση μεταλλάξεων KRAS και GNAS [85,91] και η επιθηλιακή συνιστώσα δεν αποτελείται από κακοήθη κύτταρα, τότε η ενδεδειγμένη κατηγορία ταξινόμησης είναι κατηγορία IV «νεοπλασματικό/άλλο», ταξινόμηση που είναι προτιμότερη από την κατηγορία III/«άτυπο» ή V/«ύποπτο για κακοήθεια». Η κατηγορία αυτή βεβαιώνει ότι το νεόπλασμα υπάρχει και παρέχει ένα ευρύ φάσμα κατηγοριοποίησης της κύστης και παράλληλα τη μεγαλύτερη δυνατή ευελιξία στη διαχείριση του ασθενούς.

Διαγνωστικές προκλήσεις: Η εξειδικευμένη κυτταρολογική διάγνωση ενός IPMN δεν είναι πάντοτε εύκολη και προτιμάται συχνά η γενικότερη διάγνωση της νεοπλασματικής βλεννοπαραγωγού κύστεως. Αυτό κυρίως οφείλεται στη χαμηλή κυτταρική του αναρροφηθέντος βλεννώδους περιεχομένου καθώς και στην έλλειψη ιδιαίτερων αρχιτεκτονικών δομών του επιθηλίου, όπως π.χ. των θηλωδών αθροίσεων [72,77].

Διαγνωστικές προκλήσεις αποτελούν τα κάτωθι:

- Ελάχιστο και μη αντιπροσωπευτικό δείγμα
- Λεπτόρρευστη ή μη ανιχνεύσιμη βλέννη
- Στοιχεία φλεγμονής, νέκρωσης και κυτταρικά ράκη που εμποδίζουν την κυτταρολογική εκτίμηση των επιθηλιακών στοιχείων
- Επιμόλυνση εκ του γαστρεντερικού στις παρακεντήσεις υπό ενδοσκοπικό υπέρηχο
- Χαμηλά επίπεδα CEA
- Περιπαγκρεατικές κύστεις, όπως οι κύστεις εκ διπλασιασμού
- Κυστικώς εκφυλισθέντα συμπαγή νεοπλάσματα

8. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη διαχείριση των βλεννοπαρωγών κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος (Fukuoka Consensus and Revisions)

8.1. Εισαγωγή

Η παρατηρούμενη αύξηση της συχνότητας ανίχνευσης των παγκρεατικών κύστεων οφείλεται στη βελτίωση και στην εκτεταμένη χρήση των απεικονιστικών τεχνικών (CT και MRI), που οδήγησε σε αύξηση του ενδιαφέροντος για τα IPMNs του παγκρέατος. Μολονότι δεν είναι σαφές τι ποσοστό αυτών των τυχαίων απεικονιστικών ευρημάτων που αφορούν σε παγκρεατικές κύστεις αντιπροσωπεύει IPMNs, χειρουργικές σειρές έδειξαν ότι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος από αυτές είναι στην πραγματικότητα IPMNs των παραπλεύρων κλάδων. Παλαιότερα, το κακόηθες δυναμικό αυτής της οντότητας είχε οδηγήσει σε χειρουργική εκτομή των περισσότερων παγκρεατικών κύστεων, προσέγγιση που πλέον συνεχίζεται σε πολύ λίγα κέντρα.

Μετά τη δημοσίευση της Διεθνούς Εταιρείας Παγκρεατολογίας σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες Sendai 2006 [13] και Fukuoka 2012 υιοθετήθηκε μια πιο συντηρητική στάση [34]. Συνέπεια των ως άνω είναι ότι σήμερα η πλειονότητα των πρωτοδιαγνωσθέντων BD-IPMNs δεν υποβάλλεται σε χειρουργική θεραπεία. Παρ' όλα αυτά, είναι επίσης γνωστό ότι ένα ποσοστό αυτών εξελίσσεται συν τω χρόνω και δυνατόν να γίνει κακόηθες, ενώ επίσης οι ασθενείς με IPMNs έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν συμβατικό πορογενές παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα σε άλλο σημείο του αδένος και κατά συνέπεια επιβάλλεται παρακολούθηση. Αντικείμενο εκτεταμένων μελετών σε όλο τον κόσμο, αλλά και πηγή αντιπαράθεσεων, αποτελούν τόσο η απόφαση σχετικά με το ποιοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν ή να αναπτύξουν διηθητικό καρκίνωμα ή υψηλόβαθμη δυσπλασία και ως εκ τούτου να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή, όσο και η απόφαση για τον τρόπο παρακολούθησης των λοιπών ασθενών.

Το 2015 η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία (AGA) δημοσίευσε άλλη μία νέα κατευθυντήρια οδηγία που έχει διαφορετικά και πιο συντηρητικά κριτήρια σχετικά με τις ενδείξεις χειρουργικής εκτομής και συνιστά παύση της παρακολούθησης μετά από 5 έτη, εάν δεν παρατηρηθεί σημαντική αλλαγή ή εάν η εξαιρεθείσα κύστη αποδειχθεί καλοήθης [92]. Όπως ήταν αναμενόμενο, η κατευθυντήρια οδηγία της AGA προκάλεσε γενικευμένη έντονη διαφωνία στον χώρο της παγκρεατολογίας.

Κατά τη διάρκεια της 20ης Συνάντησης της Διεθνούς Εταιρείας Παγκρεατολογίας το 2016 στο Sendai της Ιαπωνίας, πραγματοποιήθηκε ένα Συμπόσιο που εστίασε στην παρακολούθηση των BD-IPMNs. Το Συμπόσιο επίσης έδωσε έμφαση στη σημασία του μεγέθους του τοιχωματικού οζιδίου ως προβλεπτικού παράγοντος του διηθητικού καρκινώματος και της υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε BD-IPMNs. Οι λοιπές κατευθυντήριες οδηγίες της Fukuoka παρέμειναν χωρίς αλλαγή ή επικαιροποιήθηκαν με βάση τη σύγχρονη βιβλιογραφία. Τα κυστικά νεοπλάσματα MCNs εξαιρέθηκαν από τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες δεδομένου ότι υπάρχουν πολύ λίγα εναπομείναντα αμφιλεγόμενα σημεία σχετικά με αυτήν την οντότητα [93].

8.2. Κριτήρια διάκρισης μεταξύ BD-IPMN και MD-IPMN

Τα IPMNs ταξινομούνται σε τρεις τύπους [34,93]:

MD-IPMN (main duct-IPMN, IPMN του μείζονος παγκρεατικού πόρου): χαρακτηρίζεται από τμηματική ή διάχυτη διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου μεγαλύτερη από 5 mm, χωρίς άλλες αιτίες απόφραξης. Σύμφωνα με σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο προαναφερθείς χαμηλός ουδός σχετικά με τη διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου δυνατόν να γίνει αποδεκτός, διότι αυξάνει την ευαισθησία της απεικονιστικής διάγνωσης του MD-IPMN χωρίς σημαντική ελάττωση της ειδικότητας [38,40,94-100]. Διάταση του MD 5-9 mm θεωρείται ως μια από τις

ανησυχητικές εικόνες (worrisome features, WF), ενώ διάμετρος ενός MD ≥ 10 mm αποτελεί ένα από τα στίγματα υψηλού κινδύνου (high-risk stigmata).

BD-IPMN (branch duct-IPMN, IPMN παραπλεύρων κλάδων): Αφορά σε παγκρεατικές κύστεις διαμέτρου >5 mm που επικοινωνούν με τον MD. Η ψευδοκύστη υπεισέρχεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών με προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδος.

Μικτού τύπου (mixed type) IPMN: Συνύπαρξη των κριτηρίων για MD-IPMN και BD-IPMN.

Υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τα ποσοστά εμφάνισης κάθε τύπου IPMN και τον κίνδυνο κακοηθείας που τα συνοδεύει [22-24,36,38,40,94-109]. Οι διαφορές εν μέρει οφείλονται στα διαφορετικά κριτήρια ορισμού κάθε τύπου, ενώ η συσχέτιση μεταξύ ιστολογικών και απεικονιστικών κριτηρίων ανέρχεται περίπου στο 70% [40,110]. Ενώ ο MD μπορεί να διαταθεί λόγω αυξημένης πίεσης εντός του πόρου εξαιτίας βλέννης, πρωτεϊνικών συγκριμάτων ή εστιακής παγκρεατίτιδος, είναι επίσης δυνατόν να παρατηρηθεί νεοπλασματική εμπλοκή του χωρίς διάταση, η οποία διαγιγνώσκεται μόνο ιστολογικά [111]. Η ταξινόμηση είναι σημαντική για τον προγραμματισμό της διαχείρισης του ασθενούς από τους κλινικούς και προεγχειρητικά μεν στηρίζεται σε απεικονιστικά δεδομένα, ενώ μετεγχειρητικά είναι παθολογοανατομική.

8.3. Ορισμός του κακοήθους IPMN και MCN κατά Fukuoka Consensus

Ο ορισμός της κακοηθείας ποικίλλει βιβλιογραφικά, καθόσον οι περισσότεροι συγγραφείς συμπεριελάμβαναν τον όρο *in situ* στην κατηγορία της κακοηθείας, ενώ άλλοι θεωρούσαν ως κακοήθη μόνο τα διηθητικά νεοπλάσματα. Μια τρίτη προσέγγιση ορίζει ως κακοήθεια την επιθετική κλινική συμπεριφορά [2]. Η πρόσφατη ταξινόμηση της WHO έχει εγκαταλείψει τον όρο «καρκίνωμα *in situ*» και τον

αντικατέστησε από τον όρο «υψηλόβαθμη δυσπλασία», περιορίζοντας τον όρο κακοήθεια στο διηθητικό καρκίνωμα [17].

8.4. Διερεύνηση κυστικών αλλοιώσεων παγκρέατος

Οι κυστικές αλλοιώσεις του παγκρέατος αναγνωρίζονται με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές (MRI: 20%, CT: 2.5%) [25,112,113]. Οι κύστεις οι σχετιζόμενες με διηθητικό καρκίνωμα είναι ασυνήθεις σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ιδιαιτέρως όταν έχουν διάμετρο μικρότερη των 10 mm και κατά συνέπεια δεν είναι αναγκαίως περαιτέρω έλεγχος, μολονότι επιβάλλεται συστηματική παρακολούθηση [114]. Όσον αφορά στις κύστεις τις μεγαλύτερες του 1 cm, επιβάλλεται CT με παγκρεατικό πρωτόκολλο ή ενισχυμένη MRI με γαδολίνιο με MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography). Η “dedicated” MRI είναι η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση μιας παγκρεατικής κύστεως, λόγω της υψηλότερης σκιαγραφικής αντίθεσης που βελτιώνει την αναγνώριση διαφραγματίων, όζων και επικοινωνιών με τους πόρους [115]. Όταν οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά απεικονιστικά, η MRI είναι προτιμότερη λόγω μη έκθεσης σε ακτινοβολία.

Η απόφαση για χειρουργική εξαίρεση ή για περαιτέρω διερεύνηση καθορίζεται από κλινικούς αλγορίθμους και στοχεύει αφενός μεν στη βελτίωση των συμπτωμάτων και αφετέρου στην αντιμετώπιση πιθανότητας κακοήθειας. Ο προτεινόμενος αλγόριθμος κατά Fukusoka Consensus για τη διαχείριση υπόνοιας παρουσίας ενός BD-IPMN παρατίθεται στην **Εικόνα 14**.

8.5. Διάκριση του BD-IPMN από MCN και άλλες παγκρεατικές κύστεις

Χρησιμοποιώντας τον συνδυασμό του κλινικού ιστορικού, του φύλου, των απεικονιστικών χαρακτηριστικών, των κυτταρολογικών ευρημάτων, της βιοχημικής ανάλυσης του υγρού της κύστεως για καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και αμυλάση

επιτυγχάνεται όχι μόνον ο χαρακτηρισμός των κύστεων ως βλεννώδων ή μη, αλλά και η ακριβής ταυτοποίηση των υποτύπων τους [26,71,75,83,89,90,116-120]. Ο συνδυασμός των κλινικών και απεικονιστικών χαρακτηριστικών αποτελεί την καλύτερη αρχική προεγχειρητική διάγνωση του τύπου της κύστεως (**Πίνακας 8**).

Για την απεικονιστική διάγνωση του BD-IPMN, η πολυανιχνευτική CT (multidetector CT, MDCT) και η MRCP αποτελούν τις πλέον χρήσιμες μεθόδους για την αξιολόγηση της μορφολογίας, της εντοπίσεως, της πολλαπλότητας και της επικοινωνίας με τον MD [38,40,104,121,122]. Η πολλαπλότητα και η επικοινωνία με τον μείζονα παγκρεατικό πόρο αποτελούν αξιόπιστα μορφολογικά κριτήρια, μολονότι η επικοινωνία δεν είναι πάντοτε σαφής. Το EUS είναι δυνατόν σε δεύτερο χρόνο να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση τοιχωματικών όζων και διηθήσεως και είναι αποτελεσματικότερο στην ανίχνευση των κακοήθων χαρακτηριστικών [104], μολονότι σχετίζεται άμεσα με την αξιοπιστία του ενδοσκόπου [22,121]. Η βιοχημική ανάλυση CEA και αμυλάσης καθώς και η κυτταρολογική εκτίμηση του περιεχομένου της κύστεως που ελήφθη με EUS-FNA είναι συχνά χρήσιμες, αλλά δεν μπορούν να διακρίνουν ένα MCN από ένα IPMN [71,75,83,89]. Η μοριακή ανάλυση για μεταλλάξεις του GNAS ενδεχομένως διακρίνει τα MCNs από τα BD-IPMNs [91], καθόσον μεταλλάξεις του GNAS παρατηρούνται μόνο στα IPMNs, αλλά όχι στα MCNs.

8.6. Ο ρόλος της βιοχημικής ανάλυσης του κυστικού υγρού και του κυτταρολογικού υλικού που ελήφθη με EUS-FNA στη διάγνωση των κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος

Η χρήση της EUS-FNA ποικίλλει ευρέως. Οι υψηλές τιμές του CEA αποτελούν ένα δείκτη που διαφοροδιαγιγνώσκει τις βλεννώδεις από τις μη βλεννώδεις κύστεις, αλλά όχι τις καλοήθειες από τις κακοήθειες [42,75,83,86,120]. Ουδός ≥ 192 -200 ng/ml είναι περίπου κατά 80% ακριβής για τη διάγνωση μιας βλεννώδους κύστεως

[83,120]. Αύξηση του ουδού βελτιώνει την ειδικότητα εις βάρος της ευαισθησίας [86].

Η χαμηλή τιμή του CEA δεν αποκλείει την πιθανότητα μιας βλεννώδους κύστεως.

Η αμυλάση του υγρού της κύστεως δεν είναι ομοιόμορφα υψηλή στα IPMNs, ενώ και τα MCNs δυνατόν να έχουν υψηλά επίπεδα αμυλάσης [120]. Οι ορώδεις κύστεις κατά κανόνα παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα CEA και αμυλάσης.

Η κυτταρολογία ενδεχομένως είναι διαγνωστική, μολονότι η ευαισθησία της περιορίζεται όταν το δείγμα είναι υποκυτταρικό [71,76-79,86,119,123-125]. Μια πλέον πρόσφατη μελέτη συσχέτισε ποικίλους μοριακούς δείκτες και κλινική εικόνα που ταξινόμησαν τον τύπο της κύστεως με ευαισθησία 90-100% και ειδικότητα 92-98% [126]. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των βιοχημικών δεικτών του κυστικού υγρού σε συνδυασμό με τα κυτταρολογικά ευρήματα αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία και πρέπει να αφορά στους ασθενείς στους οποίους οι ως άνω πρόσθετες πληροφορίες θα έχουν επίπτωση στη απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση.

Σε κέντρα με εξειδίκευση στην EUS-FNA, η κυτταρολογική εκτίμηση αποκτά ιδιαίτερη σημασία όταν πρόκειται για μικρά BD-IPMNs χωρίς WF [75], στα οποία η διάγνωση υψηλόβαθμης ατυπίας είναι προτιμότερη από τη διάγνωση του καρκινώματος, δεδομένου ότι ως υψηλόβαθμη ατυπία ορίζεται η παρουσία ατύπων μεν επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία εντούτοις είναι ποιοτικά και ποσοτικά ανεπαρκή, ώστε να χαρακτηριστούν κακοήθη [71,72,75,95,127]. Η παρουσία ατύπων κυττάρων σε μια βλεννώδη κύστη προοιωνίζει κακοήθεια με ευαισθησία 72% και ακρίβεια 80% [71], ενώ, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, ανίχνευσε κατά 30% περισσότερους καρκίνους σε μικρού μεγέθους IPMNs από ό,τι τα WF [75].

Η ανίχνευση των μεταλλάξεων KRAS είναι ακριβέστερη όσον αφορά στην ανίχνευση μιας βλεννώδους κύστεως, ενώ είναι λιγότερο αξιολογήσιμη ως κριτήριο παρουσίας κακοήθους κύστεως [84,89,90]. Οι μεταλλάξεις του GNAS ενδεχομένως βοηθούν στη διάκριση βλεννώδων από λοιπές καλοήθεις κύστεις που αντιμετωπίζονται συντηρητικά [91].

Επισημαίνεται ότι Ιάπωνες ερευνητές δεν συνιστούν ανάλυση του υγρού της κύστεως για τη διάγνωση των βλεννοπαραγωγών κυστικών αλλοιώσεων και θεωρούν ότι μια κύστη οποιουδήποτε μεγέθους με σημεία υψηλού κινδύνου ή WF δεν πρέπει να παρακεντάται, διότι μπορεί να προκληθεί εκροή του περιεχομένου της κύστεως, με αποτέλεσμα περιτοναϊκή διασπορά [128]. Παρά ταύτα, δύο νέες μελέτες κατέδειξαν ότι η προεγχειρητική EUS-FNA δεν σχετιζόταν με αυξημένη συχνότητα υποτροπής γαστρικού ή περιτοναϊκού καρκίνου σε ασθενείς με εξαιρεθέντα παγκρεατικό καρκίνο [129] ή IPMN [130]. Προς το παρόν η EUS-FNA με κυτταρολογική και μοριακή ανάλυση του αναρροφηθέντος υγρού θεωρείται ακόμα ότι βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο και πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε Κέντρα με εξειδίκευση στη λήψη και εκτίμηση του υλικού.

8.7. Διάκριση του BD-IPMN από ορώδες κυστικό νεόπλασμα

Τα ορώδη κυσταδενώματα παρουσιάζουν τρία μορφολογικά πρότυπα: πολυκυστικό, ολιγοκυστικό και «δίκην μελισσοκηρήθρας». Τα BD-IPMNs δύνανται σαφώς να διακριθούν από τα πολυκυστικά ή «δίκην μελισσοκηρήθρας» ορώδη, είτε με CT είτε με MRCP [128]. Η διάκριση μεταξύ ολιγοκυστικού ορώδους και BD-IPMN αποτελεί πρόκληση και μπορεί να απαιτεί EUS-FNA και καθορισμό των επιπέδων CEA του υγρού της κύστεως [131]. Το πολύ χαμηλό επίπεδο CEA του υγρού της κύστεως και τα συνήθως ακυτταρικά κυτταρολογικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της διαγνώσεως του ορώδους κυστικού νεοπλασματος [132,133].

8.8. Ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης

MD-IPMN: Σύμφωνα με δημοσιευμένες σειρές που συμπεριέλαβαν περισσότερες από 50 περιπτώσεις, η μέση συχνότητα υψηλόβαθμης δυσπλασίας και κακοήθειας των MD-IPMNs είναι 61,6% (εύρος: 36-100%), ενώ η μέση συχνότητα του διηθητικού IPMN είναι 43,1% (εύρος 11-81%) [22-24,36,94-98,101-105]. Αν

λάβουμε υπόψιν την υψηλή επίπτωση της υψηλόβαθμης δυσπλασίας / διηθητικών αλλοιώσεων και τη υψηλή 5ετή επιβίωση (31-54%) [22,23,95-97,101], η χειρουργική εκτομή είναι επιβεβλημένη στους κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς με διάμετρο MD >10 mm, ίκτερο ή τοιχωματικό όζο. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν σταθερά δεδομένα για την τιμή κατωφλίου του μεγέθους του τοιχωματικού όζου, η οποία θα είναι προβλεπτική για διηθητικό καρκίνωμα ή υψηλόβαθμη δυσπλασία στα MD-IPMNs.

Παρ' όλα αυτά, διάταση του MD 5-9 mm πρέπει να θεωρείται ως WF, όπως ακριβώς συμβαίνει και στα BD-IPMNs, και να ακολουθείται από σύσταση για περαιτέρω αξιολόγηση, αλλά όχι άμεση χειρουργική εκτομή [22,36,97], μολονότι σε μια μελέτη αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα κακοήθους IPMN (59%) σε ασθενείς των οποίων ο MD είχε διάμετρο μεταξύ 5-9 mm [134]. Επισημαίνεται ότι ο MD μπορεί να διαταθεί για άλλους λόγους και η διαφορική διάγνωση του MD-IPMN από τη χρόνια παγκρεατίτιδα πρέπει να διερευνηθεί επιμελώς βάσει των λοιπών κλινικοεργαστηριακών δεδομένων.

Στόχος της χειρουργικής εκτομής είναι η ολική εξαίρεση του όγκου με αρνητικά εγχειρητικά όρια. Στην περίπτωση του τμηματικά διατεταμένου τύπου MD-IPMN ή του διάχυτου τύπου με εστιακές αλλοιώσεις, είναι σχετικά εύκολο να αποφασιστεί το είδος της παγκρεατικής εκτομής (εγγύς ή άπω παγκρεατεκτομή) καθώς και η γραμμή εκτομής. Σε διάταση διαχύτου τύπου χωρίς εστιακές αλλοιώσεις συνιστάται μια προσεκτικότερη εκτίμηση που συμπεριλαμβάνει ERCP, διότι μερικοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μην έχουν IPMN, αλλά χρόνια παγκρεατίτιδα [34].

Διατεταμένο φύμα του Vater με βλέννη που εκρέει από αυτό ή τοιχωματικό οζίδιο ορατό στην ERCP επιβεβαιώνει τη διάγνωση MD-IPMN. Αν αποδειχθεί η παρουσία ενός IPMN προτιμάται η δεξιά παγκρεατεκτομή, διότι είναι τεχνικά ευκολότερο να αφαιρεθεί πρόσθετος παγκρεατικός ιστός, ώστε να επιτευχθεί ελεύθερο χειρουργικό όριο. Οι ταχείες βιοψίες είναι χρήσιμες για τον καθορισμό της γραμμής εκτομής [135]. Αν το χειρουργικό όριο είναι θετικό για υψηλόβαθμη δυσπλασία ή καρκίνωμα, πρέπει να επιχειρηθεί πρόσθετη εκτομή του παγκρέατος,

ενώ αν εντοπιστεί χαμηλόβαθμη ή μετρίου βαθμού δυσπλασία, είναι αμφιλεγόμενη η αναγκαιότητα περαιτέρω εκτομής [136,137]. Η ολική παγκρεατεκτομή θα πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά μόνο σε νεαρότερους ασθενείς που μπορούν ευκολότερα να διαχειριστούν τις επιπλοκές του εύκολα απορρυθμιζόμενου διαβήτη και της ενζυμικής ανεπάρκειας [138]. Ένδειξη για ολική παγκρεατεκτομή αφορά μόνο στους ασθενείς με οριστική διάγνωση και στηρίζεται στο βαθμό διάτασης του MD και στην παρουσία συμπτωμάτων ή τοιχωματικών όζων. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε υπερθεραπεία ή πολύ εκτεταμένη εκτομή σε ποσοστό 19% [139]. Ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία, παγκρεατοσκόπηση και κυτταρολογία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την λήψη πρόσθετων πληροφοριών όσον αφορά στο χειρουργικό όριο σε δύσκολες περιπτώσεις [140].

BD-IPMN: Η μέση συχνότητα του διηθητικού καρκινώματος και της υψηλόβαθμης δυσπλασίας στα χειρουργηθέντα BD-IPMNs είναι συνολικά 31,1% (εύρος 14,4-47,9%), ενώ αποκλειστικώς του διηθητικού καρκινώματος 18,5% (εύρος 6,1-37,7%), σύμφωνα με επτά πρόσφατες σειρές [141-147]. Μολονότι η χειρουργική εκτομή ενός BD-IPMN απαιτεί περίσκεψη, αυτές οι αλλοιώσεις παρατηρούνται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς και ο ετήσιος ρυθμός εξέλιξης προς υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα είναι σχετικά χαμηλός (1,4-6,9%) [148-152]. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη της συντηρητικής διαχείρισης με παρακολούθηση των ασθενών που δεν έχουν προβλεπτικά συνηγορητικά στοιχεία υπέρ διηθητικού καρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας [153,154].

Η χρησιμότητα των κριτηρίων των κατευθυντηρίων οδηγιών Fukuoka 2012 για την ανάγκη χειρουργικής εκτομής επαληθεύτηκε από πολλές μελέτες [141-147,155-163]. Απόλυτες ενδείξεις για χειρουργική εκτομή είναι κυτταρολογία θετική για υψηλόβαθμη δυσπλασία και η παρουσία τοιχωματικού όζου [72,75,164-167]. Ο συνολικός κίνδυνος για υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα όταν παρατηρείται τοιχωματικός όζος είναι 4-6 φορές υψηλότερος, με θετική προγνωστική αξία 60% [75,145,147,166,168]. Αναλύσεις των χειρουργηθέντων BD-IPMNs

συνηγορούν ότι μεγέθη τοιχωματικού όζου 5-10 mm στο EUS αποτελούν αξιόπιστους προβλεπτικούς παράγοντες διηθητικού καρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας (ευαισθησία 73-100%, ειδικότητα 73-85%) [166,169-174]. Μολονότι έχει αναφερθεί ότι περίπου 10% των κακοήθων BD-IPMNs δεν έχουν τοιχωματικά οζίδια, σχεδόν όλες αυτές οι περιπτώσεις είχαν υψηλόβαθμη δυσπλασία και κατά συνέπεια το διηθητικό καρκίνωμα είναι σπανιότατο όταν δεν παρατηρείται μέσα στην κύστη τοιχωματικός όζος [108,141,172]. Το κατώφλι του μεγέθους του τοιχωματικού όζου για την ταυτοποίηση διηθητικού καρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας έχει τοποθετηθεί στη 5 mm, με αποδεκτή ευαισθησία και ειδικότητα [175].

Η χρήση σκιαγραφικού κατά τη διάρκεια του EUS (contrast-enhanced EUS) φαίνεται να είναι η πιο ακριβής μέθοδος για τη διαφορική διάγνωση των τοιχωματικών όζων από συγκρίματα βλέννης, με πολύ χαμηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών [164,176-179]. Τιμή του CA19-9 υψηλότερη από τις 37 U/L σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο διηθητικού καρκινώματος και υψηλόβαθμης δυσπλασίας, αλλά έχει χαμηλή ειδικότητα [180-183]. Επισημαίνεται ότι στις περισσότερες από τις προηγούμενες μελέτες η υψηλόβαθμη δυσπλασία και το διηθητικό καρκίνωμα έχουν ομαδοποιηθεί ως ενιαία κατηγορία κακοήθειας, ενώ ιδεατά θα έπρεπε τα ποσοστά των δυο υποκατηγοριών να αναφέρονται ξεχωριστά.

Μολονότι είναι ακόμα αμφιλεγόμενο, νεότεροι ασθενείς (<65 ετών) με μέγεθος κύστεως >2 cm είναι ενδεχομένως υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή, λόγω του αθροιστικού κινδύνου διηθητικού καρκινώματος και υψηλόβαθμης δυσπλασίας [107,184]. Μολονότι το μέγεθος της κύστεως σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υψηλόβαθμης δυσπλασίας και διηθητικού καρκίνου, δεν υπάρχει κατώφλι για την ποσοτικοποίηση του κινδύνου [52,145]. Το μέγεθος της κύστεως αποκλειστικά και μόνο δεν αποτελεί κατάλληλη παράμετρο ως ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης δεδομένης της πτωχής προβλεπτικής του αξίας για διηθητικό καρκίνωμα ή υψηλόβαθμη δυσπλασία [108,141,169,185-187].

Η κλινική διαχείριση δεν θα πρέπει να στηρίζεται στη βάση ενός μόνο προβλεπτικού παράγοντα διηθητικού καρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Κάποιες μελέτες πρότειναν νομογράμματα που συνδυάζουν πολλαπλούς προβλεπτικούς παράγοντες [183,186-188]. Αυτά τα νομογράμματα είναι πολλά υποσχόμενα και απαιτούν περαιτέρω επαλήθευση. Η απόφαση παρ' όλα αυτά πρέπει πάντοτε να εξατομικεύεται και εξαρτάται όχι μόνο από τον κίνδυνο διηθητικού καρκινώματος ή υψηλόβαθμης δυσπλασίας, αλλά επίσης από το προσδόκιμο ζωής του ασθενούς, τους συνυπάρχοντες παράγοντες θνητότητας και την εντόπιση της κύστεως.

MCN: Τα MCNs παρουσιάζουν μικρή συχνότητα διηθητικού καρκινώματος (<15%), ενώ δεν έχει παρατηρηθεί κακοήθεια σε MCNs διαμέτρου <4 cm χωρίς τοιχωματικά οζίδια [63,116]. Συνιστάται παρακολούθηση των ηλικιωμένων ασθενών [116]. Παρά ταύτα, δεδομένης της σχετικά νεαρής ηλικίας των περισσότερων ασθενών, του κινδύνου εξέλιξης προς διηθητικό MCN και της συνήθους εντόπισης του νεοπλασματος στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος, συνιστάται χειρουργική εκτομή σε όλους τους κατά τα λοιπά υγιείς ασθενείς, καθόσον η φυσική ιστορία των MCNs είναι ακόμα άγνωστη και η μη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών θα απαιτούσε χρόνια παρακολούθηση με υψηλής ανάλυσης απεικονιστικές τεχνικές που έχουν υψηλό κόστος [63,116,189]. Οι ασθενείς με διηθητικό MCN είναι σημαντικά μεγαλύτεροι (περίπου κατά 11 χρόνια) σε σχέση με αυτούς χωρίς διηθητικό MCN [63,189] και συχνά εμφανίζουν περιοχές με χαμηλότερη δυσπλασία [63,116,189]. Η χειρουργική εκτομή είναι συνήθως θεραπευτική για το μη διηθητικό MCN χωρίς κίνδυνο υποτροπής [63,116]. Δεδομένης της συνήθους εντόπισης των MCNs στο σώμα και την ουρά του παγκρέατος, απαιτείται περιφερική παγκρεατεκτομή [190,191]. Σε ασθενείς με MCNs <4 cm χωρίς τοιχωματικά οζίδια εξετάζεται ως προοπτική η εκτομή με «διάσωση» του παρεγχύματος (μέση παγκρεατεκτομή), ή η άπω παγκρεατεκτομή με διατήρηση του σπληνός, καθώς και οι ποικίλες λαπαροσκοπικές τεχνικές [191,192].

8.9. Μέθοδοι εκτομής και άλλες θεραπείες

Μέθοδοι παγκρεατεκτομής για διηθητικά και μη διηθητικά MCNs και IPMNs: Μολονότι ο προεγχειρητικός και διεγχειρητικός καθορισμός του βαθμού της δυσπλασίας των MCNs και IPMNs μπορεί να είναι δύσκολος, οι απεικονιστικές τεχνικές (US, CT, MRI και EUS) σε σημαντικό ποσοστό επιτυγχάνουν να ταυτοποιήσουν τους όγκους με σημαντική διηθητική συνιστώσα [34]. Σε αυτούς τους ασθενείς παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, αριστερά παγκρεατεκτομή ή ολική παγκρεατεκτομή (ανάλογα με την εντόπιση και την επέκταση της νόσου) συνοδευόμενη από λεμφαδενικό καθαρισμό αποτελεί την παραδεδεδγμένη θεραπεία [193]. Περιορισμένες εκτομές ή ακόμα και εστιακές μη ανατομικές εκτομές (εξαίρεση, εκπυρήνιση, εκτομή αγκιστροειδούς αποφύσεως) θα μπορούσαν να αποτελέσουν επιλογή για MCNs ή BD-IPMNs χωρίς κλινική, απεικονιστική, κυτταρολογική ή βιοχημική υπόνοια διηθητικού καρκινώματος [194,195]. Παρ' όλα αυτά, οι μη ανατομικές εκτομές δυνατόν σπανίως να συνοδευτούν από διαρροή βλέννης, με αποτέλεσμα ψευδομύξωμα του περιτοναίου [196], ενώ επίσης έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα δημιουργίας παγκρεατικού συριγγίου και υποτροπής λόγω υπολειμματικού νεοπλασματικού ιστού. Λαπαροσκοπική χειρουργική αντιμετώπιση έχει προταθεί σε IPMNs και MCNs με χαμηλόβαθμη και πιθανόν ακόμα και με υψηλόβαθμη δυσπλασία [197]. Μετατροπή στην κλασσική εκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό απαιτείται όταν τα διεγχειρητικά ευρήματα εγείρουν υπόνοια κακοήθειας ή η ταχεία βιοψία αποκαλύπτει υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητική νόσο. Όταν η τελική βιοψία αποκαλύψει θετικό εγχειρητικό όριο που δεν ανιχνεύθηκε στην ταχεία βιοψία, επιβάλλεται εκ νέου επέμβαση στους κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς.

Ο ρόλος της βλεννογονικής εκτομής με ένεση αιθανόλης υπό EUS καθοδήγηση στη διαχείριση των MCNs και IPMNs: Έχει ήδη αρχίσει η διερεύνηση της δυνατότητας της καθοδηγούμενης υπό EUS εκτομής των παγκρεατικών κύστεων

με αιθανόλη ή αιθανόλη ακολουθούμενη από πακλιταξέλη [198]. Προτιμώμενοι υποψήφιοι είναι οι ασθενείς με κυστικές αλλοιώσεις > 2cm, μονόχωρες ή ολιγόχωρες που δεν επικοινωνούν με τον MD και οι ασθενείς που αρνούνται χειρουργική επέμβαση ή είναι υψηλού κινδύνου [199]. Κατά συνέπεια, επειδή το BD-IPMN είναι εξ ορισμού μια αλλοίωση που επικοινωνεί με τον MD, δεν αποτελεί, τουλάχιστον θεωρητικά, ένδειξη για τη συγκεκριμένη διαδικασία. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ποσοστά ύφεσης της κύστης μετά τη συγκεκριμένη διαδικασία, όπως καταγράφονται με βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση μέσω αξονικής τομογραφίας, κυμαίνονται ανάμεσα σε 33-79% [199,200].

Οι πιθανές επιπλοκές συμπεριλαμβάνουν την οξεία παγκρεατίτιδα (4,5-10%), τον κοιλιακό πόνο (<20%) και την απόφραξη της σπληνικής φλέβας. Μολονότι η διαδικασία φαίνεται πολλά υποσχόμενη, εντούτοις φαίνεται να υπάρχουν κάποια προβλήματα που πρέπει να διευθετηθούν, όπως η ανεπαρκής προσρόφηση αιθανόλης και η αδυναμία παρακολούθησης της κύστεως απεικονιστικά μετά τη σύμπτωση των τοιχωμάτων της [201]. Επισημαίνεται εντούτοις ότι το PDA δεν αφορά μόνο σε εξαλλαγή ενός IPMN, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιοχές απομακρυσμένες από IPMN [41,149,202,203]. Μια μελέτη που εξέτασε τη βλεννογονική εκτομή με ένεση αιθανόλης υπό EUS σε 23 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης τους 40 μήνες (εύρος 9-82 μήνες) έδειξε πλήρη ύφεση μόνο στο 9% και 5 ασθενείς πέθαναν κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (4 από εξωπαγκρεατικές αιτίες), συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς που διαγνώστηκε με πορογενές αδενοκαρκίνωμα που θεωρείται ότι αναπτύχθηκε από το θεραπευθέν BD-IPMN 41 μήνες μετά την ως άνω εκτομή [204].

Περαιτέρω μελέτες πρέπει να διεξαχθούν όσον αφορά στις τεχνικές, στα υλικά, στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και στην επάρκεια αυτής της διαδικασίας. Προς το παρόν, η καθοδηγούμενη υπό EUS εκτομή πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με BD-IPMNs και MCNs στο πλαίσιο ενός στενά παρακολουθούμενου ερευνητικού πρωτοκόλλου [205].

Προσέγγιση πολυεστιακού BD-IPMN: Σύγχρονες μελέτες εκτιμούν ότι το 25-41% όλων των BD-IPMNs είναι πολυεστιακά [40,95,106], αλλά η μοριακή ανάλυση αποκάλυψε ότι η πλειονότητά τους φαίνεται να αναπτύσσεται ανεξάρτητα. Δεν υπάρχει πειστική απόδειξη ότι ο κίνδυνος διηθητικού IPMN πολλαπλασιάζεται ανάλογα με τον αριθμό των βλαβών. Αντίθετα, σε μια μελέτη ασθενείς με συμπτωματικό, μονοεστιακό BD-IPMN είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο κακοήθειας από εκείνους με συμπτωματικό πολυεστιακό BD-IPMN (18% έναντι 7%) [95], ενώ κάποια άλλη ανέφερε υψηλότερη συχνότητα διηθητικού καρκινώματος / υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε πολυεστιακά BD-IPMNs [206]. Η θεραπευτική προσέγγιση των πολυεστιακών BD-IPMNs πρέπει να αντικατοπτρίζει αυτή των μονοεστιακών. Όταν ενδείκνυται χειρουργική εξαίρεση, πρέπει να διενεργείται τμηματική ανατομική παγκρεατεκτομή στις περιπτώσεις εκείνες που η πολυεστιακή νόσος περιορίζεται σε μία παγκρεατική περιοχή. Ενδεχομένως όμως να μην είναι δυνατό να περιορίσουμε τη νόσο χωρίς ολική παγκρεατεκτομή. Ακόμα και τότε, θεωρείται συνετό να γίνεται τμηματική εκτομή για να εξαιρεθούν τα IPMNs με το μεγαλύτερο ογκολογικό κίνδυνο και να παρακολουθούνται οι υπόλοιπες αλλοιώσεις. Επισημαίνεται ότι η ολική παγκρεατεκτομή θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό PDA, λόγω της μεγαλύτερης επίπτωσης υψηλόβαθμων αλλοιώσεων [32].

8.10. Παρακολούθηση μη εξαιρεθέντος IPMN

Η απόφαση για την παρακολούθηση ενός IPMN συνεκτιμά κλινικά τις ακόλουθες παραμέτρους: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό, συμπτώματα, συνοδούς παράγοντες θνητότητας, κίνδυνο ανάπτυξης παγκρεατικού καρκίνου και προτίμηση του ασθενούς. Ως γενική κατευθυντήρια γραμμή προτείνεται η συσχέτιση του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης και η παρακολούθηση με MRI/MRCP ή με CT με παγκρεατικό πρωτόκολλο, και EUS επί υποψίας παρουσίας τοιχωματικού όζου. Σε εξειδικευμένα κέντρα, αξιολογούνται επίσης τα κυτταρολογικά ευρήματα της EUS-

FNA [71,72,95,125,127], η τιμή CEA του υγρού της κύστης και τα αποτελέσματα της μοριακής ανάλυσης [84,89,207,208].

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι τα BD-IPMNs χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου (high-risk stigmata) και WF έχουν μια αθώα πορεία. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε MRI/MRCP ή σε CT παγκρέατος κάθε 3-6 μήνες, ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα της αλλοίωσης, αν οι προηγούμενες απεικονίσεις δεν είναι διαθέσιμες. Στη συνέχεια, η παρακολούθηση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την υποταξινόμηση ανά μέγεθος κύστεως, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα μακροχρόνιας παρακολούθησης για να καθορίσουν αν αυτή δυνατόν να γίνει με ασφάλεια σε αραιότερα χρονικά διαστήματα, περίπου κάθε 2 χρόνια ή και ακόμα αραιότερα, μετά από μακρόχρονη σταθερότητα της αλλοίωσης [41,56,149,150,202,203,209,210]. Μια αναδρομική μελέτη 261 ασθενών με BD-IPMN χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου ή WF έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην έκβαση μεταξύ μακροχρόνιου (12-24 μήνες) και βραχυχρόνιου (3-9 μήνες) μεσοδιαστήματος παρακολούθησης με τη χρήση MRI [211]. Από την άλλη πλευρά, η πιθανότητα ανάπτυξης PDA σε ένα πάγκρεας με IPMN επιβάλλει σε αρκετούς ερευνητές να συνεχίσουν την παρακολούθηση ανά βραχεία χρονικά διαστήματα [56,212]. Το εάν η παρακολούθηση θα τροποποιηθεί πέραν των 2 ή 5 ετών είναι επίσης ένα θέμα υπό διερεύνηση. Μολονότι μια μελέτη ανέφερε ότι ο κίνδυνος εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνωμα μετά από 5 χρόνια είναι ελάχιστος για ένα χαμηλού κινδύνου BD-IPMN και οι οδηγίες της AGA συνιστούν ακόμα και παύση της παρακολούθησης, άλλοι ερευνητές ανέφεραν το συνεχή και ίσως αυξανόμενο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής συνιστώντας την εντατικοποίηση της παρακολούθησης μετά από 5 χρόνια [213,214].

Οι κατά τα λοιπά υγιείς ασθενείς με σημεία υψηλού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εξαίρεση. Ασθενείς των οποίων τα IPMNs εξελίχθηκαν εμφανίζοντας σημεία υψηλού κινδύνου, θεωρείται σκόπιμο να παρακολουθούνται ανά βραχεία χρονικά διαστήματα 3-9 μηνών, όπως επίσης και οι ασθενείς που έχουν ήδη σημεία υψηλού κινδύνου, αλλά για λόγους εγχειρητικού κινδύνου ή προσωπικής

προτίμησης επέλεξαν τη συστηματική παρακολούθηση έναντι της χειρουργικής εξαίρεσης. Μια ταχεία αύξηση του μεγέθους μεγαλύτερη των 5 mm ανά 2 χρόνια σε οποιαδήποτε απεικονιστική μέθοδο θα πρέπει να θεωρηθεί ως WF, σχετιζόμενη με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο υψηλόβαθμης δυσπλασίας και διηθητικού καρκινώματος και σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται παρακολούθηση ανά βραχύτερα χρονικά διαστήματα [148,176].

Μερικοί ερευνητές ανέφεραν την επίπτωση και τον ακριβή χρόνο μετάχρονης εμφάνισης ενός συγχρόνως αναπτυσσόμενου PDA κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ενός IPMN χωρίς χειρουργική εκτομή [215,216]. Η αθροιστική 5ετής επίπτωση του συγχρόνως αναπτυσσόμενου PDA κυμαίνεται από 2,2-8,8%. Μελέτες ανέλυσαν την επίπτωση του συγχρόνως αναπτυσσόμενου PDA κατά τη διάρκεια παρακολούθησης για περισσότερο από 5 χρόνια και η 5ετής και 10ετής αθροιστική επίπτωση ήταν 3,0% και 8,8% (διάμεσος: 62,5 μήνες, εύρος: 37-92 μήνες) [212] και 2,2% και 8,7% (διάμεσος: 39 μήνες, εύρος: 6-258 μήνες) [217], καταδεικνύοντας ότι η μακροχρόνια παρακολούθηση άνω των 5 ετών είναι αναγκαία για την ανίχνευση συγχρόνως αναπτυσσόμενου PDA.

8.11. Παρακολούθηση χειρουργικά εξαιρεθέντος IPMN και MCN

Υποτροπή των MCNs μετά χειρουργική εκτομή: Τα MCNs είναι συνήθως πάντοτε μονήρη και η πλήρης εκτομή ενός μη διηθητικού MCN είναι θεραπευτική και κατά συνέπεια δεν απαιτεί μετεγχειρητική παρακολούθηση [63,128,189]. Μολονότι οι ασθενείς με διηθητικό MCN έχουν πτωχότερη πρόγνωση [63,218], τα παρεμβαλλόμενα χρονικά διαστήματα μεταξύ των απεικονίσεων συμπίπτουν με αυτά του PDA, μολονότι δεν υπάρχει απόδειξη ότι η παρακολούθηση βάσει απεικόνισης βελτιώνει την πρόγνωση σε σύγκριση με την παρακολούθηση βάσει υποτροπής των συμπτωμάτων.

Παρακολούθηση των IPMNs μετά χειρουργική εκτομή: Υπολειμματικές IPMN βλάβες με κλινική επίπτωση μπορεί να εμείνουν σε ασθενείς μετεγχειρητικά, λόγω είτε ενός γνωστού BD-IPMN που δεν εξαιρέθηκε χειρουργικά, είτε ενός υπολειμματικού IPMN στα χειρουργικά όρια, είτε λόγω ανάπτυξης νέων αλλοιώσεων στο εναπομείναν (μη εξαιρεθέν) πάγκρεας. Σε κάθε περίπτωση, συνιστάται παρακολούθηση ανά βραχεία χρονικά διαστήματα, λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης PDA μετά τη χειρουργική εκτομή ενός IPMN [41,56,149,150,202,203,209,210,219].

Όλοι οι ασθενείς με IPMNs ακόμα και εκείνοι με μη διηθητικά IPMNs, με αρνητικά χειρουργικά όρια πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χειρουργική εκτομή, με στόχο να ανιχνευθεί η ανάπτυξη ενός νέου IPMN που ενδεχομένως απαιτεί χειρουργική διαχείριση ή συνυπάρχον PDA [56,149,150,202,203,209,210,219,220]. Αυτές οι σημαντικές αλλοιώσεις συνήθως αναπτύσσονται σε περισσότερα από 5-10 έτη μετά την αρχική χειρουργική επέμβαση και κατά συνέπεια η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο ο ασθενής παραμένει σε καλή φυσική κατάσταση [219,221]. Τομογραφική απεικόνιση τουλάχιστον δις ετησίως συνιστάται σε εκείνους τους ασθενείς που έχουν υψηλότερο κίνδυνο, όπως οικογενειακό ιστορικό PDA, χειρουργικό όριο θετικό για υψηλόβαθμη δυσπλασία και μη εντερικό υπότυπο του εξαιρεθέντος IPMN, ενώ παρακολούθηση ανά 6-12 μήνες θεωρείται επαρκής για άλλους ασθενείς. Η στρατηγική παρακολούθησης των διηθητικών IPMNs πρέπει να είναι ίδια με αυτή ενός PDA [24,222,223].

Είναι συνήθης η εξέλιξη ενός IPMN στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα μετά τη χειρουργική εκτομή ενός προδιηθητικού IPMN με χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη δυσπλασία. Ο λοιπός αδένας έχει πιθανόν προδιάθεση για εξέλιξη ή υποτροπή, η οποία παρουσιάζεται είτε ως σχηματισμός ενός νέου IPMN, είτε ως εξέλιξη των εναπομεινάντων IPMNs, είτε ως ανάπτυξη συνυπάρχοντος PDA. Μια ανάλυση 130 ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή για μη διηθητικά IPMNs ανέδειξε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός νέου IPMN σε 1, 5 και 10 έτη είναι αντιστοίχως 4%, 25% και 62%, ενώ της επιβαλλόμενης χειρουργικής θεραπείας

1,6%, 14% και 18% [224]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διηθητικού IPMN σε 1, 5 και 10 έτη είναι αντιστοίχως 0%, 7% και 38%. Οι Kang και συνεργάτες ανέφεραν συχνότητα υποτροπής 5,4% στον εναπομείναντα αδένα μετά χειρουργική εκτομή 298 μη διηθητικών IPMNs και είναι αξιοσημείωτο ότι 10 από τους 298 υποτροπίασαν ως διηθητική αλλοίωση [225]. Οι Marchegiani και συνεργάτες ανακοίνωσαν επίσης ότι από 299 ασθενείς με μη διηθητικά IPMNs υποτροπίασαν 28 ασθενείς, ποσοστό 9,4%, μετά τη χειρουργική εκτομή, ενώ 6 εξ αυτών είχαν διηθητική αλλοίωση [226]. Το εύρημα αυτό εναρμονίζεται με τα προηγούμενα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν συχνότητα υποτροπών κυμαινόμενη από 1% έως 20% και συχνότητα διηθητικής υποτροπής 2-7,8% [46,96,137,227-233].

Τα MD-IPMNs παρουσιάζουν επίσης όμοιο πρότυπο υποτροπής [234]. Οι περισσότερες από τις αναφορές που αφορούν στην ανάπτυξη δευτερογενών αλλοιώσεων στο εναπομείναν πάγκρεας δεν διαχωρίζουν το συνυπάρχον PDA από το διηθητικό IPMN και κατά συνέπεια η ακριβής επίπτωση ανάπτυξης συνυπάρχοντος PDA μετά από μερική παγκρεατεκτομή για IPMN δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Παρ' όλα αυτά, οι Miyasaka και συνεργάτες διέκριναν το συνυπάρχον PDA από το διηθητικό καρκίνωμα/υψηλόβαθμη δυσπλασία σε IPMN και ανέδειξαν ότι η αθροιστική επίπτωση της ανάπτυξης συνυπάρχοντος PDA μετά μερική παγκρεατεκτομή για IPMN μετά από 5 και 10 έτη είναι αντιστοίχως 4,5% και 5,9% [235]. Άλλοι ερευνητές έχουν επίσης ανακοινώσει μετάχρονη ανάπτυξη συνυπάρχοντος PDA πολλά χρόνια μετά τη μερική παγκρεατεκτομή για IPMN [236,237]. Κατά συνέπεια, είναι αναγκαία η μακρόχρονη παρακολούθηση για την ανίχνευση συνυπάρχοντος PDA στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα μετά παγκρεατεκτομή για IPMN.

Προβλεπτικοί παράγοντες υποτροπής: Τρεις παράγοντες θεωρούνται οι κυρίως σχετιζόμενοι με εξέλιξη της νόσου στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα: η παρουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας στο χειρουργηθέν πάγκρεας, τα θετικά χειρουργικά όρια και το οικογενειακό ιστορικό PDA. Οι He και συνεργάτες [224]

ανακοίνωσαν ότι το 17% των ασθενών που εντοπίστηκαν με υψηλόβαθμη δυσπλασία στην αρχική χειρουργική επέμβαση για IPMN, ανέπτυξαν νέα αλλοίωση ή εξέλιξαν προϋπάρχουσα στο εναπομείναν παγκρεατικό παρέγχυμα. Ομοίως οι Miller και συνεργάτες ανακοίνωσαν ότι το 10% των ασθενών με IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία ανέπτυξαν ένα επόμενο, εκ νέου διηθητικό IPMN, παρά τα αρνητικά χειρουργικά όρια [233]. Σε μια ανάλυση 140 ασθενών, οι Rezaee και συνεργάτες ανακοίνωσαν ότι οι ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία σε ένα αρχικά χειρουργηθέν για IPMN πάγκρεας είχαν 8 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ακολούθως ένα διηθητικό καρκίνωμα [238]. Αυτή η ιδιαίτερη ομάδα πρέπει να ταξινομηθεί ως υψηλού κινδύνου για υποτροπή και επίσης πρέπει να παρακολουθείται πολύ στενά.

Όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό, οι He και συνεργάτες ανέδειξαν ότι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό PDA είχαν σημαντικά υψηλότερες πιθανότητες να αναπτύξουν υποτροπή μετά χειρουργική εξαίρεση ενός μη διηθητικού IPMN, και το οικογενειακό ιστορικό ήταν ο μόνος ανεξάρτητος προεγχειρητικός προβλεπτικός παράγοντας υποτροπής [224]. Είναι σημαντικό να τονιστεί emphaticά ότι αυτές οι υποτροπές συμπεριλαμβάνουν όχι μόνο την ανάπτυξη ή εξέλιξη ενός υπολειμματικού IPMN, αλλά και επίσης το συνυπάρχον PDA.

Η σημασία των χειρουργικών ορίων κατά την εκτομή στον κίνδυνο υποτροπής είναι λιγότερο σαφής, με αντικρουόμενα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί από διαφορετικά κέντρα. Οι He et al. και Kang et al. ανακοίνωσαν ότι δεν βρήκαν διαφορά στη συχνότητα υποτροπής, όταν ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια συγκρίθηκαν με ασθενείς με αρνητικά χειρουργικά όρια [224,225]. Αντίθετα οι Frankel και συνεργάτες [239] διεπίστωσαν ότι οποιοδήποτε βαθμού δυσπλασία στα χειρουργικά όρια αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για υποτροπή της νόσου στον εναπομείναντα αδένα αλλά όχι για υποτροπή στα ίδια τα χειρουργικά όρια. Ομοίως, οι Marchegiani και συνεργάτες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερη εμφάνιση υποτροπής σε ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια (25% έναντι 14%) και ανέδειξαν ότι η

κατάσταση των χειρουργικών ορίων είναι ένας από τους πιο σημαντικούς προβλεπτικούς παράγοντες επιβίωσης με πολυπαραγοντική ανάλυση [226]. Αυτά τα αντιφατικά ευρήματα οφείλονται πιθανόν στην αναδρομική φύση των μελετών χαμηλής στατιστικής ισχύος, οι οποίες ανέλυσαν μικρές ειδικές υποομάδες ασθενών.

Οι Ideno και συνεργάτες [240] ανέδειξαν ότι τα IPMNs με σύγχρονο PDA ήταν συνηθέστερα γαστρικού υποτύπου, ενώ οι Miyasaka και συνεργάτες [236] ανακοίνωσαν ότι η περιφερική παγκρεατεκτομή για τον υπότυπο παγκρέατος-χοληφόρων ενός IPMN αποτελούσε προβλεπτικό παράγοντα για μετάχρονη ανάπτυξη συνυπάρχοντος PDA στο εναπομείναν πάγκρεας. Ο τύπου παγκρέατος/χοληφόρων και ο γαστρικός υπότυπος των IPMNs δυνατόν να ταξινομηθούν ως MUC2 αρνητικοί, μη εντερικοί υπότυποι και πρέπει να θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου παράγοντας για την ανάπτυξη συνυπάρχοντος PDA [235].

Πρωτόκολλο παρακολούθησης: Ο κίνδυνος εξέλιξης ενός IPMN δεν ελαττώνεται συν τω χρόνω μετά τη χειρουργική εκτομή και η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται επ' αόριστον, όσο καιρό ο ασθενής παραμένει υποψήφιος για χειρουργείο. Επιπροσθέτως, όπως άλλωστε προαναφέρθηκε, υπάρχει και κίνδυνος ανάπτυξης συνυπάρχοντος PDA. Πολλοί Ιάπωνες ερευνητές χρησιμοποιούν το πρωτόκολλο παρακολούθησης που συνίσταται σε εναλλαγή CT και MRI, MRCP/EUS μαζί με φυσική εξέταση και αιματολογικό έλεγχο για καρκινικούς δείκτες και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δις ετησίως σε ασθενείς με IPMNs, ανεξαρτήτως του εάν ή όχι έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή, μολονότι αυτό το πρωτόκολλο πολλές φορές αποτυγχάνει να ανιχνεύσει χειρουργήσιμο PDA και δεν φαίνεται να είναι εφαρμόσιμο σε όλο τον κόσμο, δεδομένων των διαφορών που παρατηρούνται στην παροχή ιατρικής φροντίδας [241]. Όλοι οι υπότυποι του IPMN ενέχουν κίνδυνο ανάπτυξης συνυπάρχοντος PDA, αλλά αυτό είναι συνηθέστερο στα BD-IPMNs σε σχέση με τα MD-IPMNs [234].

8.12. Πιθανή παρουσία PDA σε ασθενείς με IPMN υπό παρακολούθηση και η επίδραση οικογενειακού ιστορικού PDA

Άτομα με πρώτου βαθμού συγγενή με PDA, έχουν κατά 2,3 φορές αυξημένο κίνδυνο, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται 6,4 φορές σε περίπτωση δύο συγγενών πρώτου βαθμού με PDA και 32 φορές σε περίπτωση τριών συγγενών πρώτου βαθμού με PDA. Οι καλύτερα διερευνημένες γενετικές ανωμαλίες συμπεριλαμβάνουν μεταλλάξεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι BRCA2 / Fanconi anemia: κίνδυνος αυξημένος 3,5-10 φορές, σύνδρομο FAMMM (Familial Atypical Mole Malignant Melanoma): κίνδυνος αυξημένος 9-47 φορές και σύνδρομο Peutz-Jeghers: κίνδυνος αυξημένος 132 φορές [242-245].

Η αρχική προσέγγιση ενός IPMN πρέπει να συμπεριλαμβάνει ένα λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό και αντίστοιχη εκτίμηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη PDA. Οι ασθενείς που έχουν ένα συγγενή πρώτου βαθμού με PDA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά με τα ίδια κριτήρια που ισχύουν για τους ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Για άτομα με δύο ή περισσότερους προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού, ο κίνδυνος αυξάνεται δραματικά, γεγονός που απαιτεί πιο έντονη παρακολούθηση, αλλά αυτό δεν σημαίνει κατ' ανάγκη σύσταση για χειρουργική εκτομή. Σε αυτή τη κατηγορία κινδύνου, οι ασθενείς με ένα πρωτοδιαγνωσμένο BD-IPMN πρέπει να κάνουν υψηλής ποιότητας MRI/MRCP ή CT και EUS. Στην τελευταία περίπτωση, εκτός από τα σημεία υψηλού κινδύνου, πρέπει να δίδεται περισσότερη προσοχή στα WF και στην περίπτωση που παρατηρούνται πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα χειρουργικής εκτομής σε έναν κατά τα άλλα υγιή ασθενή. Επί απουσίας WF, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται με MRI/MRCP ή CT ανά τρεις μήνες και με EUS ανά έτος για τα δύο πρώτα έτη, ώστε να ανιχνευθεί η πιθανή εμφάνιση WF. Οι ασθενείς με ταχέως αναπτυσσόμενη κύστη ή με WF έχουν ισχυρή ένδειξη να οδηγηθούν στο χειρουργείο [34].

Οι Nehra και συνεργάτες [246] κατέδειξαν ότι συνυπάρχον PDA παρατηρήθηκε συνηθέστερα στους ασθενείς με IPMN που είχαν οικογενειακό ιστορικό PDA σε

σύγκριση σε εκείνους που δεν είχαν, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 324 εξαιρεθείσες περιπτώσεις IPMN. Από αυτούς, 45 ασθενείς (13,9%) είχαν οικογενειακό ιστορικό PDA (34 τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο συγγενή 1^{ου} βαθμού και 11 τουλάχιστον ένα προσβεβλημένο συγγενή 2^{ου} βαθμού). Αυτοί επίσης κατέδειξαν ότι τα χαρακτηριστικά των IPMNs δεν ήταν διαφορετικά μεταξύ των ασθενών που είχαν ή δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό. Οι Mandai και συνεργάτες [247] ανακοίνωσαν ότι ένα συνυπάρχον PDA παρατηρείται συνηθέστερα σε ασθενείς με IPMN με ένα συγγενή 1^{ου} βαθμού με PDA σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 300 ασθενείς με IPMN σε παρακολούθηση, μολονότι η συχνότητα του PDA δεν διαφέρει μεταξύ εκείνων με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό μεταξύ 177 ασθενών ηλικίας ≥ 70 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι 6 από τα 9 συνυπάρχοντα PDA ανιχνεύθηκαν μετά από 6 έτη ή και αργότερα μετά την ανίχνευση του IPMN. Κατά συνέπεια, άτομα με έναν ή περισσότερους προσβεβλημένους συγγενείς 1^{ου} βαθμού, έχουν υψηλότερο κίνδυνο και σε αυτούς απαιτείται πιο εντατική παρακολούθηση για την πρώιμη ανίχνευση συνυπάρχοντος PDA. Από την άλλη πλευρά, κάποιοι μελετητές ανέδειξαν ότι το οικογενειακό ιστορικό PDA δεν επιταχύνει πάντα την εξέλιξη ενός IPMN προς διηθητικό καρκίνωμα. Αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι η βιολογική συμπεριφορά ενός IPMN υπό παρακολούθηση ή ενός πρωτοδιαγνωσθέντος IPMN μπορεί να μην διαφέρει, εξαρτώμενη από την παρουσία ή απουσία οικογενειακού ιστορικού PDA.

8.13. Πιθανή παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων σε άλλα όργανα σε ασθενείς με IPMN υπό παρακολούθηση

Σύγχρονη ή μετάχρονη παρουσία κακοήθων νεοπλασμάτων σε εξωπαγκρεατικά όργανα σε ασθενείς με IPMN παρατηρείται σε ποσοστό 20-30%. Οι περισσότερες αναφορές περιγράφουν την παρουσία κακοηθειών ως μέρος του ιστορικού του ασθενούς [248]. Εντούτοις, εξωπαγκρεατικές κακοήθειες δυνατόν να

παρατηρηθούν ακόμη και μετά την εκτομή ενός IPMN. Η συχνότητα και η εντόπιση των εξωπαγκρεατικών κακοηθειών διαφέρει από χώρα σε χώρα. Καρκίνοι του γαστρεντερικού σωλήνα είναι συνήθεις στην Ασία, ενώ του δέρματος, του μαστού και του προστάτου είναι συχνοί στις ΗΠΑ [33,249], γεγονός που καταδεικνύει ότι οι εξωπαγκρεατικές κακοήθειες συμβαίνουν ανάλογα με την επίπτωση των διαφόρων τύπων καρκίνου στον γενικό πληθυσμό στις διάφορες περιοχές. Η σχέση μεταξύ των διαφόρων τύπων του IPMN και των εξωπαγκρεατικών κακοηθειών είναι αμφιλεγόμενη. Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι εξωπαγκρεατικές κακοήθειες συμβαίνουν σε όλους τους τύπους του IPMN [248], ενώ άλλοι ισχυρίζονται ότι η έκφραση της MUC2 δυνατόν να σχετίζεται με τη σύγχρονη εμφάνιση εξωπαγκρεατικού καρκίνου στον γαστρεντερικό σωλήνα [250]. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν οδηγίες πληθυσμιακού ελέγχου (screening) για την ανίχνευση εξωπαγκρεατικών κακοηθειών, αλλά άπαξ και τεθεί η διάγνωση ενός IPMN, η πιθανότητα ενός εξωπαγκρεατικού νεοπλασματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν με βάση τη συχνότητα που αυτό απαντάται στον γενικό πληθυσμό στη συγκεκριμένη χώρα ή περιοχή, π.χ. έχει συστηθεί screening για πολύποδες και καρκίνο της ορθοπρωκτικής περιοχής στις ΗΠΑ [33,251].

8.14. Συμπεράσματα του Fukuoka Consensus 2012

Η γνώση που αποκτούν οι επιστήμονες για τα IPMNs του παγκρέατος εξελίσσεται συνεχώς. Μολονότι νέες μελέτες έρχονται διαρκώς στο φως, η πλειονότητα των δεδομένων προέρχεται από αναδρομικές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς μακρά παρακολούθηση, γεγονός που σημαίνει ότι η γνώση μας για τη φυσική ιστορία της νόσου είναι ακόμα ατελής.

Σύμφωνα με το Fukuoka Consensus 2012, κριτήριο για τον ορισμό ενός MD-IPMN είναι διάταση μεγαλύτερη των 5 mm χωρίς σημαντική ελάττωση της ειδικότητας της απεικονιστικής διάγνωσης. Τα σημεία υψηλού κινδύνου και τα WF ορίστηκαν για να προβλεφθεί ο κίνδυνος κακοήθειας στα BD-IPMNs, προκειμένου να ληφθεί η

απόφαση είτε για χειρουργική εκτομή είτε για αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης. Η χειρουργική εξαίρεση επιβάλλεται σε όλους τους κατά τα άλλα υγιείς ασθενείς με MD-IPMN ή MCN. Οι ενδείξεις εκτομής ενός BD-IPMN είναι πιο συντηρητικές: BD-IPMNs >3 cm χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου παρακολουθούνται χωρίς άμεση χειρουργική εξαίρεση. Οι μέθοδοι και τα χρονικά μεσοδιαστήματα παρακολούθησης προτείνονται σε έναν αλγόριθμο που συνεκτιμά τα σημεία υψηλού κινδύνου και τα WF. Εντούτοις, είναι αμφιλεγόμενο το αν τα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης είναι δυνατόν να επιμηκυνθούν μετά από 2 έτη, σε περίπτωση μη αλλαγής του μέγεθος της αλλοίωσης. Μερικοί συγγραφείς συνιστούν παράταση της παρακολούθησης κάθε έξι μήνες λόγω της σχετικά υψηλής επίπτωσης PDA σε ασθενείς με BD-IPMN. Για MCNs <4 cm χωρίς τοιχωματικά οζίδια, θεωρούνται σκόπιμες, λαπαροσκοπικές ή περιορισμένες εκτομές.

Η παγκρεατεκτομή με παράλληλη λεμφαδενεκτομή παραμένει η θεραπεία εκλογής για τα διηθητικά και μη διηθητικά IPMNs, ενώ περιορισμένες εκτομές χωρίς λεμφαδενεκτομή ή σπληνεκτομή διενεργούνται στους ασθενείς για τους οποίους δεν υπάρχει υπόνοια κακοήθειας. Οι ιστολογικοί τύποι του διηθητικού καρκινώματος, κολλοειδές, εν αντιθέσει προς το συμβατικό/σωληνώδες και οι υπότυποι των IPMNs έχουν προγνωστική σημασία. Κατά τη διάρκεια της εκτομής απαιτείται ταχεία βιοψία των χειρουργικών ορίων για να επιβεβαιωθεί η απουσία υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή διηθητικού καρκίνου. Τα IPMNs απαιτούν μετεγχειρητική παρακολούθηση ανάλογα με την κατάσταση των χειρουργικών ορίων. Για τους ασθενείς με χαμηλόβαθμη ή μετρίου βαθμού δυσπλασία στα χειρουργικά όρια προτείνεται συνεκτίμηση του ιστορικού, της φυσικής εξέτασης και παρακολούθηση με MRCP τουλάχιστον δις ετησίως [34].

8.15. Βασικά σημεία των Κατευθυντηρίων Οδηγιών Fukuoka Consensus 2012

1. Ταξινόμηση

1^A. Ο ουδός για τη διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου, τμηματική ή διάχυτη, για τον ορισμό ενός MD-IPMN υποβιβάστηκε σε >5 mm χωρίς άλλες αιτίες απόφραξης και κατά συνέπεια, αυξήθηκε η ευαισθησία της απεικονιστικής διάγνωσης, χωρίς απώλεια της ειδικότητας. Η διάταση του MD 5-9 mm θεωρείται ανησυχητική εικόνα (WF), ενώ διάταση του MD ≥ 10 mm είναι ένα από τα σημεία υψηλού κινδύνου.

1^B. Ο ορισμός της κακοήθειας των IPMNs και MCNs ποικίλλει, δυσχεραίνοντας τη σύγκριση των δεδομένων. Συστήνουμε να εγκαταλειφθεί ο όρος «ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα (καρκίνωμα *in situ*)» υπέρ του όρου «υψηλόβαθμη δυσπλασία» και η κακοήθεια να αφορά αποκλειστικώς στο διηθητικό καρκίνωμα, όπως υπογραμμίστηκε στην πρόσφατη ταξινόμηση κατά WHO.

2. Διερεύνηση

2^A. CT ή MRI με MRCP συνιστώνται για κύστη ≥ 1 cm για τη διερεύνηση σημείων υψηλού κινδύνου, που συμπεριλαμβάνουν την ενισχυμένη συμπαγή συνιστώσα και το μέγεθος του παγκρεατικού πόρου ≥ 10 mm ή των WF, που συμπεριλαμβάνουν μέγεθος κύστεως ≥ 3 cm, πεπαχυσμένα ενισχυμένα κυστικά τοιχώματα, μη ενισχυμένα τοιχωματικά οζίδια, μείζονα παγκρεατικό πόρο μεγέθους 5-9 mm, απότομη μεταβολή στη διάμετρό του με άπω παγκρεατική ατροφία και λεμφαδενοπάθεια. Όλες οι κύστεις με WF και οι κύστεις >3 cm χωρίς WF πρέπει να οδηγούνται σε EUS, ενώ όλες οι κύστεις με σημεία υψηλού κινδύνου πρέπει να εξαιρούνται. Αν δεν υπάρχουν WF, δεν συνιστάται περαιτέρω αρχικός έλεγχος, μολονότι απαιτείται παρακολούθηση.

2^B. CT του μείζονος παγκρεατικού πόρου και MRCP είναι οι κατεξοχήν χρήσιμες εξετάσεις για τη διάκριση των BD-IPMNs από τις λοιπές κύστεις, καθώς

αναδεικνύουν την πολλαπλότητα και την επικοινωνία με τον μείζονα παγκρεατικό πόρο.

2^Γ. Η ανάλυση του υγρού της κύστεως αποτελεί θέμα μελέτης, αλλά συνιστάται για την εκτίμηση των μικρών BD-IPMNs χωρίς WF σε κέντρα με εξειδίκευση στην EUS-FNA και στην εκτίμηση των κυτταρολογικών ευρημάτων.

2^Α. Δεν συνιστάται ERCP για λήψη υγρού ή υλικού ψήκτρας στα IPMNs και πρέπει μόνο να χρησιμοποιείται στο πλαίσιο έρευνας.

2^Ε. Η διαφορική διάγνωση των BD-IPMNs από ένα μικρό ολιγοκυστικό ορώδες νεόπλασμα αποτελεί πρόκληση και ενδεχομένως απαιτεί EUS-FNA και προσδιορισμό του CEA του υγρού της κύστεως.

3. Ενδείξεις χειρουργικής εκτομής

3^Α. Συνιστάται χειρουργική εκτομή σε όλους τους κατά τα λοιπά υγιείς ασθενείς που έχουν MD-IPMN. Εάν το όριο είναι θετικό για υψηλόβαθμη δυσπλασία πρέπει να επιχειρηθεί πρόσθετη εκτομή, ώστε το όριο να έχει το πολύ μετρίου βαθμού δυσπλασία.

3^Β. Οι ενδείξεις για χειρουργική εκτομή ενός BD-IPMN είναι περισσότερο συντηρητικές. Τα WF και τα σημεία υψηλού κινδύνου αποτελούν ενδείξεις. Ένα BD-IPMN >3 cm αλλά χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου συνιστάται να παρακολουθείται χωρίς άμεση χειρουργική εκτομή.

3^Γ. Χειρουργική εκτομή συνιστάται για όλους τους κατά τα λοιπά υγιείς ασθενείς με MCN. Για MCNs >4 cm χωρίς τοιχωματικά οζίδια θα πρέπει να εξετασθεί η δυνατότητα λαπαροσκοπικής εκτομής ή εκτομής με διάσωση του παρεγχύματος και περιφερική παγκρεατεκτομή με διατήρηση του σπληνός.

4. Μέθοδοι χειρουργικής εκτομής και άλλες θεραπείες

4^Α. Η παγκρεατεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό παραμένει η τυπική θεραπεία για διηθητικά και μη διηθητικά MCNs και IPMNs. Εστιακές μη ανατομικές εκτομές ή ανατομικές εκτομές χωρίς λεμφαδενεκτομή ή σπληνεκτομή δυνατόν να πραγματοποιηθούν στους ασθενείς χωρίς υπόνοια κακοήθειας, αλλά στους οποίους

υπάρχει κίνδυνος πιθανής εκροής βλέννης και μεγαλύτερης πιθανότητας δημιουργίας παγκρεατικού συριγγίου ή υποτροπής. Ασθενείς με χαμηλόβαθμη και πιθανόν υψηλόβαθμη δυσπλασία ενός IPMN ή MCN ενδεχομένως αποτελούν καλούς υποψηφίους για λαπαροσκοπική χειρουργική εκτομή.

4^B. «Εκτομή» με αιθανόλη καθοδηγούμενη από ενδοσκοπικό υπέρηχο δεν συνιστάται σε ασθενείς με BD-IPMN ή MCN, παρά μόνο αν αφορά σε ένα στενά παρακολουθούμενο ερευνητικό πρωτόκολλο.

4^Γ. Πολυεστιακά BD-IPMNs έχουν παρόμοιο κίνδυνο κακοήθειας με τα μονήρη IPMNs. Τμηματική εκτομή πραγματοποιείται ώστε να εξαιρεθούν τα IPMNs που έχουν τον υψηλότερο ογκολογικό κίνδυνο. Ο ουδός για ολική παγκρεατεκτομή πρέπει ίσως να υποβιβάζεται στους ασθενείς με ισχυρό ιστορικό οικογενούς πορογενούς αδενοκαρκινώματος παγκρέατος και πολυεστιακού BD-IPMN, μολονότι τα δεδομένα που ενισχύουν αυτήν την άποψη είναι ατελή.

5. Ιστολογικά ευρήματα

5^A. Ο τύπος του διηθητικού καρκινώματος, κολλοειδές εν αντιθέσει προς σωληνώδες, έχει μείζονα προγνωστική επίπτωση και πρέπει να αναφέρεται στη διάγνωση ενός διηθητικού IPMN, εφόσον το κολλοειδές καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από εντερική διαφοροποίηση και έχει καλύτερη πρόγνωση από τα σωληνώδη καρκινώματα.

5^B. Αντί της χρήσεως του όρου «ελάχιστο διηθητικό καρκίνωμα», σχετιζομένου/προερχομένου από IPMN ή MCN, είναι καταλληλότερη η σταδιοποίηση του διηθητικού καρκινώματος με τα συμβατικά πρωτόκολλα σταδιοποίησης και η περαιτέρω υποσταδιοποίηση της κατηγορίας T1 σε T1a (<0.5 cm), T1b (>0.5 cm και <1 cm) και T1c (1-2 cm).

5^Γ. Οι ιστολογικοί υπότυποι των IPMNs έχουν κλινικοπαθολογική σημασία. Ο γαστρικού τύπου είναι γενικά χαμηλόβαθμος και ένα μικρό μόνο ποσοστό εξελίσσεται προς διηθητικό καρκίνωμα. Παρ' όλα αυτά, στην περίπτωση που γίνει διηθητικό, συνήθως είναι σωληνώδους τύπου και επιθετικό. Τα μεγάλα, εντερικού τύπου IPMNs

σχετίζονται με διηθητικό καρκίνωμα κολλοειδούς τύπου με σχετικά ήπια βιολογική συμπεριφορά.

5^A. Εάν στην ταχεία βιοψία παρατηρηθεί σαφής υψηλόβαθμη δυσπλασία ή διηθητικό καρκίνωμα, απαιτείται περαιτέρω εκτομή. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται προεγχειρητικά για την πιθανότητα ολικής παγκρεατεκτομής. Η χαμηλόβαθμη ή μετρίου βαθμού δυσπλασία δεν απαιτεί ενδεχομένως περαιτέρω θεραπεία.

5^E. Οι παθολογοανατόμοι πρέπει να καταβάλουν κάθε προσπάθεια να ταξινομήσουν την αλλοίωση ως MD-IPMN ή BD-IPMN και να είναι εξαιρετικά προσεκτικοί στην ταυτοποίηση του μείζονος παγκρεατικού πόρου, καθώς χειρίζονται το εγχειρητικό υλικό.

5^Z. Προτείνεται η διάκριση μεταξύ παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος προερχομένου/σχετιζομένου με IPMN και παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος συνυπάρχοντος με IPMN, στηριζόμενη στην τοπογραφική συσχέτιση και ιστολογική μετάπτωση, μολονότι η διάκριση μερικές φορές παραμένει ασαφής.

6. Μέθοδοι παρακολούθησης

6^A. Ασθενείς χωρίς σημεία υψηλού κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε MRI/MRCP (ή CT) μετά βραχύ χρονικό διάστημα (3-6 μήνες), ώστε να εξασφαλιστεί η σταθερότητα της αλλοίωσης και έκτοτε να υποβάλλονται σε ετήσια φυσική εξέταση, MRI/MRCP (ή CT) και παρακολούθηση των δεικτών του ορού. Παρακολούθηση ανά βραχεία χρονικά διαστήματα (3-9 μηνών) πρέπει να γίνεται σε ασθενείς των οποίων το IPMN τείνει να αποκτήσει σημεία υψηλού κινδύνου ή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή κληρονομικό πορογενές παγκρεατικό αδενοκαρκίνωμα. Κάποιοι ερευνητές συνεχίζουν την παρακολούθηση σε βραχεία χρονικά διαστήματα, γεγονός που οφείλεται στην ανησυχία τους για πιθανή ανάπτυξη πορογενούς αδενοκαρκινώματος.

6^B. Τα μη διηθητικά MCNs δεν απαιτούν παρακολούθηση μετά τη χειρουργική εκτομή. Τα IPMNs απαιτούν επαγρύπνηση επί τη βάση της κατάστασης των

χειρουργικών ορίων. Αν δεν υπάρχουν υπολειπόμενες βλάβες, η επανάληψη των εξετάσεων στα 2 και 5 έτη φαίνεται ως κατάλληλη αντιμετώπιση. Δεν είναι γνωστό αν χειρουργικό όριο με μετρίου βαθμού δυσπλασία αυξάνει την πιθανότητα υποτροπής. Για αυτούς τους ασθενείς προτείνεται φυσική εξέταση και παρακολούθηση με MRCP τουλάχιστον δις ετησίως. Η στρατηγική παρακολούθησης ενός διηθητικού IPMN πρέπει να είναι πανομοιότυπη με αυτή του PDA.

6^Γ. Σε ασθενείς που έχουν δύο ή περισσότερους προσβεβλημένους συγγενείς πρώτου βαθμού, ο κίνδυνος αυξάνεται απότομα και απαιτείται έντονη επαγρύπνηση με MRI/MRCP (ή CT) και EUS. Τα WF σε αυτήν την περίπτωση είναι περισσότερο αξιολογήσιμα. Εάν υπάρχουν, οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή, υπό την προϋπόθεση ότι είναι κατά τα λοιπά υγιείς. Εάν δεν υπάρχουν WF, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται με MRI/MRCP (ή CT) ανά 3 μήνες και με EUS κατ' έτος για τα πρώτα 2 χρόνια. Ασθενείς με ταχέως αναπτυσσόμενο BD-IPMN και ασθενείς που έχουν WF πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή. Το χρονικό διάστημα παρακολούθησης μετά τα 2 χρόνια, εάν δεν έχει επέλθει καμία μεταβολή, μπορεί να επιμηκυνθεί στους 6 μήνες, αλλά όχι περισσότερο, δεδομένης της σχετικά υψηλής επίπτωσης του PDA που έχει αναφερθεί στα BD-IPMNs.

6^Δ. Δεν υπάρχουν συστάσεις για πληθυσμιακό έλεγχο για την ανίχνευση εξωπαγκρεατικών κακοηθειών σε ασθενείς με IPMN είτε υπό παρακολούθηση είτε μετά χειρουργική εκτομή, αλλά η πιθανότητα παρουσίας εξωπαγκρεατικών νεοπλασμάτων είναι συνάρτηση της συχνότητας αυτών των κακοηθειών στον γενικό πληθυσμό της χώρας ή της περιοχής.

9. Ο ρόλος των μοριακών τεχνικών στη διαφορική διάγνωση παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων

9.1. KRAS

Το KRAS ανήκει στην οικογένεια των GTPασών, που καταλύουν τη μετατροπή του GTP σε GDP. Έχει φανεί ότι το KRAS δρα ευοδωτικά στους GLUT1 μεταφορείς γλυκόζης, οι οποίοι προάγουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [252]. Σύμφωνα με την Panda Study, η μοριακή ανάλυση συμπεριελάμβανε: την ποσοτικοποίηση του DNA, την ανίχνευση του KRAS στο κωδικόνιο 12 και την ανάλυση της απώλειας πολλαπλών αλληλομόρφων γονιδίων ενός ευρέος φάσματος μικροδορυφορικών δεικτών. Σημειακές μεταλλάξεις του KRAS στο κωδικόνιο 12 παρουσίαζαν υψηλή ειδικότητα της τάξεως του 96%, αλλά χαμηλή ευαισθησία της τάξεως του 45% όσον αφορά στη βλεννώδη διαφοροποίηση. Συνδυάζοντας KRAS και CEA η ευαισθησία αυξήθηκε από το 64% στο 82%, ενώ η ειδικότητα διατηρήθηκε στο 83%. Η ανάλυση απώλειας πολλαπλών αλληλόμορφων γονιδίων σε ποσοστό >82% ή ο συνδυασμός της μετάλλαξης KRAS και της ανάλυσης μεγάλης απώλειας πολλαπλών αλληλομόρφων γονιδίων ήταν εντόνως προγνωστική κακοήθειας [84].

Σύμφωνα με τους Nikiforova και συνεργάτες, οι μεταλλάξεις KRAS είχαν ειδικότητα της τάξεως του 100%, αλλά ευαισθησία της τάξεως του 54% για τη βλεννώδη διαφοροποίηση. Οι μεταλλάξεις του KRAS είχαν ευαισθησία 67% και 14% για τα IPMNs και MCNs. Σε συνδυασμό με το CEA η ευαισθησία αυξήθηκε στο 83%, ενώ η ειδικότητα διατηρήθηκε στο 85%. Σημειώνεται ότι οι μεταλλάξεις του KRAS από μόνες τους δε συσχετίζονταν με υψηλόβαθμα βλεννοπαραγωγά νεοπλάσματα [85].

Σύμφωνα με τους Wu και συνεργάτες, μεταλλάξεις του KRAS συσχετίζονταν με χαμηλόβαθμη δυσπλασία και εντοπίζονταν συχνότερα στον γαστρικό υπότυπο και τον υπότυπο παγκρέατος/χοληφόρων, σε σύγκριση με τον εντερικό [91]. Οι Amato και συνεργάτες ανέδειξαν ότι το KRAS ήταν μεταλλαγμένο σε 24/48 IPMNs (50%) και

οι μεταλλάξεις εντοπίζονταν στα κωδικόνια 12, 14, 22 και 61 ενώ συνυπήρχαν με μεταλλάξεις του GNAS σε 18/48 (37.5%) των IPMNs. Οι μεταλλάξεις του KRAS ήταν συχνότερες στα γαστρικού τύπου σε σχέση με τα εντερικού τύπου IPMNs (83% έναντι 39%, $p = 0.07$) [253]. Σύμφωνα με τους Tan και συνεργάτες, οι μεταλλάξεις του KRAS ήταν συχνότερες στον σωληνώδη/συμβατικό τύπο σε σύγκριση με τον κολλοειδή τύπο του διηθητικού IPMN (89% έναντι 52% αντίστοιχα, $p=0.01$). Η παρουσία αυτών των μεταλλάξεων δεν ποίκιλλε ανάλογα με το βαθμό της δυσπλασίας (KRAS: διηθητικό 71%, υψηλόβαθμη 62%, χαμηλόβαθμη 74%), γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι οι μεταλλάξεις του KRAS αποτελούν πρώιμο μοριακό συμβάν κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης στα IPMNs και κατά συνέπεια δεν δύνανται να χρησιμεύσουν για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας [254].

Στη μελέτη των Singhi και συνεργατών, οι μεταλλάξεις του KRAS ανιχνεύθηκαν σε 28 (68%) IPMNs, σε 7 (78%) IPMNs με συνυπάρχον PDA και σε 1 (6%) MCN [255], ενώ σύμφωνα με τους Hosoda και συνεργάτες το KRAS είναι μεταλλαγμένο στην πλειονότητα των PDA [256]. Οι Lee και συνεργάτες ανέδειξαν ότι οι μεταλλάξεις του KRAS ήταν σημαντικά συχνότερες στα PDA σε σχέση με τις παγκρεατικές κύστες (16/19, 84% έναντι 10/49, 20% και $p<0.001$), ενώ επίσης διεπίστωσαν ότι οι μεταλλάξεις του KRAS ήταν πιο συχνές στις βλεννώδεις (MCNs και IPMNs) σε σχέση με τις μη βλεννώδεις (SCA) κύστες (10/29 έναντι 0/20, $p=0.003$) [257].

Επισημαίνεται ότι οι Guo και συνεργάτες πραγματοποίησαν μετα-ανάλυση 8 μελετών και έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις του KRAS εμφάνισαν υψηλή ειδικότητα και θετικό πηλίκο πιθανοφάνειας αλλά χαμηλή ευαισθησία, ως προς τη διαφοροποίηση μεταξύ βλεννώδων και μη βλεννώδων και μεταξύ κακοήθων και καλοήθων παγκρεατικών κύστεων. Η απώλεια της ετεροζυγωτίας φάνηκε να είναι πιο ευαίσθητη από την ποσοτική ανάλυση του DNA ως προς τη διαφορική διάγνωση κακοήθων και καλοήθων κύστεων. Τα αποτελέσματα ωστόσο της μετα-ανάλυσης πρέπει να ερμηνευτούν με προσοχή καθώς βασίζονται σε λίγες και ετερογενείς μελέτες [258].

9.2. GNAS

Το γονίδιο GNAS κωδικοποιεί την ενεργοποιητική α υπομονάδα της πρωτεΐνης G (Gsa) των ετεροτριμερών G-πρωτεϊνών. Η ενεργοποίηση των μεταλλάξεων του GNAS έχει περιγραφεί σε ένα ευρύ φάσμα όγκων [256]. Οι Wu και συνεργάτες αναφέρουν ότι σε αντίθεση με το KRAS, οι μεταλλάξεις του GNAS παρουσιάζονται σε υψηλότερο ποσοστό στις προχωρημένες αλλοιώσεις και στον εντερικό υπότυπο [91], και οι Amato και συνεργάτες κατέδειξαν ότι το GNAS ήταν μεταλλαγμένο σε 38/48 (79%) IPMNs και οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις εντοπίζονταν στο κωδικόνιο 201 [253]. Η μελέτη των Tan και συνεργατών κατέδειξε ότι οι μεταλλάξεις του GNAS ήταν συχνότερες στο διηθητικό IPMN κολλοειδούς τύπου σε σύγκριση με το διηθητικό IPMN σωληνώδους τύπου (89% έναντι 32% αντίστοιχα, $p=0.0003$). Για τους υποτύπους του μη διηθητικού IPMN οι μεταλλάξεις του GNAS ήταν συχνότερες στον εντερικό υπότυπο (74%) σε σύγκριση με τον υπότυπο παγκρέατος/χοληφόρων (31%) και τον γαστρικό (50%) ($p=0.02$). Η παρουσία των μεταλλάξεων δεν σχετιζόταν με τον βαθμό της δυσπλασίας (GNAS: διηθητικό καρκίνωμα: 61%, υψηλόβαθμη: 59%, χαμηλόβαθμη: 53%), γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι οι μεταλλάξεις του GNAS συμβαίνουν νωρίς στην καρκινογένεση ενός IPMN και κατά συνέπεια δεν μπορούν να χρησιμεύσουν για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας [254]. Οι Dal Molin και συνεργάτες συμφώνησαν με τη μελέτη των Tan και συνεργατών και έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις του GNAS είναι συχνότερες στα εντερικού τύπου IPMNs σε σύγκριση με τον υπότυπο παγκρέατος/χοληφόρων και τον γαστρικό [259].

Σύμφωνα με τους Singhi και συνεργάτες, μεταλλάξεις του GNAS ανιχνεύθηκαν σε 16 (39%) IPMNs και 2 (22%) IPMNs με συνυπάρχον PDA. Σημειώθηκε απουσία μεταλλάξεων GNAS σε κυστικώς εκφυλισμένα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα, στις κύστες εκ κατακρατήσεως και στις λεμφοεπιθηλιακές κύστες [255]. Στη μελέτη των Hosoda και συνεργατών, ανιχνεύθηκε μετάλλαξη του GNAS στο 64% (39/61) των IPMNs και στο 37% (11/30) των IPMNs με συνυπάρχον PDA. Οι μεταλλάξεις του

GNAS ήταν συχνές (78%, 7/9) στα βλεννοπαραγωγά αδενοκαρκινώματα με ή χωρίς σχετιζόμενο IPMN. Αντιθέτως, μεταλλάξεις του GNAS σπάνια παρατηρήθηκαν σε PDA (1%, 1/88) και PanIN (3%, 2/87), ενώ δεν εντοπίστηκαν καθόλου στα MCNs (0/10), στα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα (0/52), στα αδενοκυψελιδικά καρκινώματα (0/16), στα ορώδη κυστικά νεοπλάσματα (0/10) και στα συμπαγή ψευδοθελώδη νεοπλάσματα (0/14). Μεταλλάξεις του GNAS ανιχνεύθηκαν στα 55/91 IPMNs, μόνο στα εντερικού (78%, 21/27) και γαστρικού τύπου (62%, 34/55), με ή χωρίς συνυπάρχον αδενοκαρκίνωμα. Στα διηθητικά IPMNs κολλοειδούς τύπου οι μεταλλάξεις του GNAS ήταν συχνότερες (83%, 5/6) σε σύγκριση με τα διηθητικά IPMNs σωληνώδους/συμβατικού τύπου (25%, 6/24) ($p=0.02$) [256].

Οι Lee και συνεργάτες διεπίστωσαν ότι οι μεταλλάξεις του GNAS ήταν συνηθέστερες στα IPMNs εν σχέσει με τις μη-IPMN αλλοιώσεις (8/19, 42% έναντι 2/49, 4% και $p=0.0003$), ενώ απουσίαζαν στα PDA και στα MCNs [257]. Σύμφωνα με τους Ideno και συνεργάτες, η συχνότητα των μεταλλάξεων του GNAS στα IPMNs με συνυπάρχον σαφές PDA ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με αυτή των IPMNs χωρίς σαφές PDA (4/16, 25% έναντι 61/94, 65% και $p=0.0047$). PDA αναπτύσσονται συχνά σε πάγκρεας με γαστρικού τύπου IPMN χωρίς μεταλλάξεις του GNAS. Το DNA test του δωδεκαδακτυλικού υγρού μπορεί να προβλέψει τις πιθανές μεταλλάξεις του GNAS σε IPMN [260].

9.3. Συνδυασμός KRAS και GNAS

Παρουσία μετάλλαξης είτε στο GNAS είτε στο KRAS ταυτοποιήθηκε σε > 96% των IPMNs [91], εύρημα που επιβεβαιώθηκε από τους Amato και συνεργάτες στο 92% (44/48) των IPMNs [253]. Οι Singhi και συνεργάτες κατέδειξαν ότι μεταλλάξεις είτε στο GNAS είτε στο KRAS ανιχνεύθηκαν σε 34 (83%) IPMNs, 8 (89%) IPMNs με συνυπάρχον PDA και σε 1 (6%) MCN. Οι μεταλλάξεις του GNAS και του KRAS είχαν 100% ειδικότητα (95% CI: 0.83-1.00) αλλά 65% ευαισθησία (95%CI: 0.52-0.76) όσον αφορά στη βλεννώδη διαφοροποίηση. Στα IPMNs οι μεταλλάξεις είτε

στο GNAS είτε στο KRAS είχαν 98% ειδικότητα (95%CI: 0.86-1.00) και 85% ευαισθησία (95%: 0.70-0.92), ενώ ούτε οι μεταλλάξεις του GNAS ούτε του KRAS σχετιζόνταν με το βαθμό της δυσπλασίας ή την παρουσία διηθητικού καρκινώματος ενός βλεννοπαραγωγού κυστικού νεοπλάσματος [255]. Διπλή μετάλλαξη του KRAS και του GNAS παρατηρήθηκε μόνο στα IPMNs (5/19 έναντι 0/30 των SCA και MCN, $p=0.006$) [257].

9.4. RNF43

Το RNF43 ανήκει στην οικογένεια των λιγασών E3 της ουβικουίνης. Μεταλλάξεις στο RNF43 βρέθηκαν παράλληλα με τις μεταλλάξεις του KRAS και του GNAS στα IPMNs, ενώ στο 40% των MCNs παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις στο RNF43 πλέον του KRAS. Η συνδυαστική εκτίμηση των KRAS, GNAS και RNF43 ενδεχομένως θα βελτιώσει την ευαισθησία, ενώ ταυτόχρονα θα διατηρήσει υψηλή ειδικότητα για τη βλεννώδη διαφοροποίηση σε σχέση με τον έλεγχο αποκλειστικά για μεταλλάξεις του KRAS [261]. Επιπλέον, οι Amato και συνεργάτες ανέδειξαν ότι το RNF43 ήταν το τρίτο συχνότερα μεταλλαγμένο γονίδιο και σε όλες τις περιπτώσεις σχετιζόταν με GNAS ή/και KRAS μεταλλάξεις [253].

9.5. VHL

Το VHL ανήκει στην οικογένεια των λιγασών E3 της ουβικουίνης. Μεταλλάξεις του VHL παρατηρήθηκαν σε όλα τα ορώδη κυστικά νεοπλάσματα που αναλύθηκαν, ενώ όχι στα IPMNs και MCNs [261]. Οι Singhi και συνεργάτες εντόπισαν μεταλλάξεις στα ορώδη κυστικά νεοπλάσματα στο VHL ή απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH, 6 από τα 8, 75%) εντός ή γειτνιάζουσα προς το VHL, ενώ δεν εντοπίστηκαν μεταλλάξεις στα GNAS, KRAS και RNF43 [255].

9.6. CTNNB1

Οι μεταλλάξεις στο εν λόγω γονίδιο παρατηρήθηκαν μόνο στα συμπαγή ψευδοθελώδη νεοπλασμάτα, ενώ δεν εντοπίστηκαν μεταλλάξεις των KRAS, GNAS, RNF43 και VHL [255,261].

9.7. Άλλα γονίδια

Μεταλλάξεις στα γονίδια TP53 και BRAF παρατηρήθηκαν μόνο σε υψηλόβαθμα IPMNs (10% και 6% αντιστοίχως). Έλλειψη του P16 ανιχνεύθηκε σε 7/34 IPMNs και σε 9/17 καρκινώματα σχετιζόμενα με IPMNs. Έλλειψη του Smad4 παρατηρήθηκε σε 1/34 IPMNs και σε 5/17 καρκινώματα σχετιζόμενα με IPMN [253].

9.8. Συμπεράσματα αναφορικά με το ρόλο των μοριακών τεχνικών στη διάγνωση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων

Η μοριακή ανάλυση DNA με ένα σετ 5 γονιδίων, που περιλαμβάνει τα KRAS, GNAS, RNF43, VHL και CTNNB1, δυνατόν να οδηγήσει σε διάγνωση υψηλής ακρίβειας και κατάλληλη διαχείριση του ασθενούς [85,255,261]. Επισημαίνεται ότι ο καθορισμός και η ερμηνεία των μοριακών μεταλλάξεων αποτελεί τμήμα πολυπαραγοντικής προσέγγισης στη διαφορική διάγνωση των κυστικών νεοπλασμάτων του παγκρέατος, καθώς οι διαθέσιμες μοριακές μέθοδοι επί του παρόντος δεν δύνανται να αντικαταστήσουν τις συμβατικές διαγνωστικές δοκιμασίες [255,258].

Ειδικότερα, ο έλεγχος μεταλλάξεων του KRAS δυνατόν να επιβεβαιώσει τη διάγνωση βλεννοπαραγωγών παγκρεατικών νεοπλασμάτων, αλλά η απουσία μεταλλάξεων δεν τα αποκλείει [258]. Σε συνδυασμό με την ανάλυση του CEA του υγρού της κύστεως, ο έλεγχος μεταλλάξεων του KRAS ενδεχομένως βοηθά στην ταυτοποίηση βλεννοπαραγωγού κυστικού νεοπλασμάτος [85]. Επισημαίνεται ότι 19% των κύστεων που είχαν θεωρηθεί απεικονιστικά ως μη νεοπλασματικές και είχαν

χαμηλό CEA, επαναταξινομήθηκαν επί τη βάσει παρουσίας μεταλλάξεων του KRAS [262].

Η μετάλλαξη του GNAS χαρακτηρίζει τα IPMNs και συμμετέχει στην ογκογένεσή τους κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων [256]. Όπως επισημάνθηκε για το GNAS, έτσι και οι μεταλλάξεις του KRAS συμβαίνουν πολύ νωρίς κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης στα IPMNs και κατά συνέπεια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ χαμηλόβαθμης και υψηλόβαθμης δυσπλασίας [254]. Μεταλλάξεις στο GNAS, όπως και σε άλλα γονίδια, δύνανται να ταυτοποιηθούν στο DNA που εμπεριέχεται σε ελάχιστη ποσότητα υγρού προερχομένου από παγκρεατική κύστη (0.25 mL) [254].

Η μεγαλύτερη συχνότητα των μεταλλάξεων του GNAS στο διηθητικό IPMN κολλοειδούς τύπου και μεταλλάξεων του KRAS στο διηθητικό IPMN σωληνώδους τύπου ενδεχομένως έχει σημαντική κλινική εφαρμογή. Η προεγχειρητική δια της EUS FNA διάγνωση κολλοειδούς αδενοκαρκινώματος (σχετιζόμενου με μεταλλάξεις του GNAS) προοιωνίζει καλύτερη πρόγνωση, σε αντίθεση με το σωληνώδες/συμβατικό αδενοκαρκίνωμα (σχετιζόμενο με μεταλλάξεις του KRAS). Σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας με IPMN και πολλαπλούς παράγοντες θνητότητας δυνατόν να αποφευχθεί η χειρουργική εκτομή αν υπάρχει μόνο μετάλλαξη του GNAS. Αντιθέτως, σε νεότερους ασθενείς μπορεί να πραγματοποιηθεί πλέον εκτεταμένη εκτομή όταν υπάρχει μόνο μετάλλαξη του GNAS λόγω του μεγάλου προσδόκιμου επιβίωσης [254].

Μελλοντικές μοριακές συνδυαστικές μελέτες θα καθορίσουν το εάν και κατά πόσο η ύπαρξη πολλαπλών μεταλλάξεων έχει προγνωστική σημασία. Η χρήση της τεχνικής αλληλούχισης νέας γενεάς (Next-Generation Sequencing, NGS) δυνατόν να συμβάλει στη διαγνωστική και προγνωστική ταξινόμηση των παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων. Σημειώνεται ότι η NGS συμφώνησε με τα απεικονιστικά ευρήματα παγκρεατικών κύστεων σε ποσοστό 78%, ενώ τα τροποποίησε σε ποσοστό 12%. Περαιτέρω, η NGS καθόρισε σε ποσοστό 48% ως βλεννοπαραγωγούς κύστεις με χαμηλό CEA [262].

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

Τα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος συμπεριλαμβάνουν τα ενδοπορικά θηλώδη νεοπλάσματα (ενδοπορικά βλεννώδη θηλώδη νεοπλάσματα, IPMNs και τα ενδοπορικά σωληνοθηλώδη νεοπλάσματα, ITPNs) που συνιστούν κυστικές διατάσεις του μείζονος παγκρεατικού πόρου ή και των παραπλεύρων κλάδων και οφείλονται σε νεοπλασματική επιθηλιακή υπερπλασία καθώς και τα βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα (MCNs) που είναι πολύχωρες κύστεις με παχιά ινώδη κάψα και ωθηκικού τύπου στρώμα [1].

Η βιοψία δια λεπτής βελόνης που κατευθύνεται από ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS-FNA), παίζει καθοριστικό ρόλο στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των βλεννοπαραγωγών κυστικών νεοπλασμάτων και άλλων τύπων νεοπλασματικών ή μη νεοπλασματικών παγκρεατικών κύστεων [81]. Όσον αφορά στα IPMNs, η πρωταρχική διάκριση αφορά στον προσβεβλημένο παγκρεατικό πόρο και κατά συνέπεια υποταξινομούνται σε IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου (MD-IPMNs), των παραπλεύρων κλάδων (BD-IPMNs) και στα μικτού τύπου IPMNs (mixed type IPMNs). Σύμφωνα με τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Παγκρεατολογίας (IAP) του 2012 (Fukuoka Consensus), συνιστάται χειρουργική εκτομή για τα MD-IPMNs με διάμετρο του μείζονος παγκρεατικού πόρου μεγαλύτερη ή ίση των 10 mm και για τα MCNs, ενώ η απόφαση για χειρουργείο ή παρακολούθηση στα BD-IPMNs και στα μικτού τύπου IPMNs (υπό την προϋπόθεση ότι η διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου είναι 5-9 mm [168]) στηρίζεται σε ένα αλγόριθμο που ενσωματώνει ένα σύστημα από σημεία υψηλού κινδύνου (“high risk stigmata”) και WF [34]. Η παρουσία των “high risk stigmata” απαιτεί χειρουργείο σε κλινικά κατάλληλους ασθενείς, ενώ επί παρουσίας WF ακολουθεί EUS-FNA, δεδομένου ότι τα “high risk stigmata” σχετίζονται με δεκαπλάσιο κίνδυνο θανάτου οφειλόμενο σε IPMN σε σύγκριση με τα “worrisome features” [34,93,154]. Πρόσφατες

μετα-αναλύσεις εξέτασαν τους παράγοντες που διακρίνουν τα καλοήθη από τα κακοήθη BD-IPMNs και κατέληξαν σε χρήσιμα απεικονιστικά ευρήματα, όπως μέγεθος κύστεως >3 cm, παρουσία τοιχωματικού όζου και διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου [168,263,264].

Όσον αφορά στον βαθμό της κυτταρικής ατυπίας, η χαμηλόβαθμη ατυπία του βλεννώδους επιθηλίου συμπεριλαμβάνει τη χαμηλόβαθμη και τη μετρίου/ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασία. Η υψηλόβαθμη ατυπία του βλεννώδους επιθηλίου συμπεριλαμβάνει το διηθητικό αδενοκαρκίνωμα και την υψηλόβαθμη δυσπλασία, όταν τα ποιοτικά και ποσοτικά κριτήρια της δυσπλασίας δεν επαρκούν για τη διάγνωση αδενοκαρκινώματος [80]. Αυτή η κατάταξη σε υποομάδες είναι σημαντική στην περίπτωση των BD-IPMNs, διότι τα ύποπτα κυτταρολογικά ευρήματα (παρουσία υψηλόβαθμης ατυπίας) οδηγούν στην απόφαση χειρουργικής εκτομής [34,93]. Έχουν προταθεί αυστηρά κυτταρολογικά κριτήρια για τον καθορισμό της υψηλόβαθμης ατυπίας, που συμπεριλαμβάνουν το μικρό συνήθως μέγεθος του κυττάρου (μικρότερο του κυττάρου του δωδεκαδακτύλου που έχει μέγεθος 12 μm), εύρημα που έχει ως αποτέλεσμα υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία, το ανώμαλο δίκτυο χρωματίνης (υπερ- ή υποχρωματικοί πυρήνες) και το νεκρωτικό υπόστρωμα [74,80]. Η ενδιαμέσου βαθμού δυσπλασία αποτελεί διαγνωστική πρόκληση και συχνά παρακολουθείται συντηρητικά, όμοια με τις χαμηλόβαθμες αλλοιώσεις [80].

Έχοντας υπόψη τα παραπάνω, η παρούσα διδακτορική διατριβή συνεκτιμά την εφαρμογή ενός συνόλου κλινικών, απεικονιστικών και κυτταρολογικών κριτηρίων στην ταυτοποίηση ιστολογικά επιβεβαιωμένης υψηλόβαθμης δυσπλασίας/καρκινώματος (HGD/Ca) στα παγκρεατικά βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα, σε μία προσπάθεια να βοηθήσει στην επιλογή των περιπτώσεων στις οποίες θα ακολουθήσει χειρουργική εκτομή. Για τον σκοπό αυτό, αναλύθηκε μια σειρά από 68 διαδοχικά, ιστολογικά επιβεβαιωμένα, βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα του παγκρέατος [265].

2. Υλικό και Μέθοδος

2.1. Επιλογή των ασθενών και συλλογή δεδομένων

Σε αυτήν τη διατριβή συμπεριελήφθησαν δείγματα 68 διαδοχικών ασθενών με ιστολογικά επιβεβαιωμένα, βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα κατά την περίοδο μεταξύ Μαρτίου 2010 και Μαρτίου 2013 από το γαστρεντερολογικό τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Γεώργιος Γεννηματάς» στην Αθήνα. Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για EUS-FNA για την εκτίμηση παγκρεατικών αλλοιώσεων που ανιχνεύθηκαν με άλλες απεικονιστικές τεχνικές (υπερηχοτομογραφία, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία και μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία). Αυτή ήταν η πρώτη EUS προσέγγιση σε όλες τις περιπτώσεις. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν σε αυτή την μελέτη, έλαβαν θεραπεία ακολουθώντας τις Οδηγίες του 2006 [13] (γι' αυτούς που διαγνώστηκαν πριν τη δημοσίευση των Κατευθυντήριων Οδηγιών του 2012) ή τις Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2012 για τους μεταγενέστερους ασθενείς [34].

Συλλέχθηκαν δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία του τρόπου ζωής και κλινικά δεδομένα. Γραπτή συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους συμμετέχοντες για να συμπεριληφθούν σε αυτή τη μελέτη. Αυτή η μελέτη είναι σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την αρμόδια Επιτροπή.

2.2. EUS-FNA

Η EUS-FNA πραγματοποιήθηκε από έναν έμπειρο ενδοσκόπο (I.K.) με τη χρήση ενός γραμμικού υπερηχοενδοσκοπίου Pentax FG-3830UT (Pentax ion Instruments, Tokyo, Japan), τον επεξεργαστή Hitachi EUB-6000 (Hitachi Ltd. Tokyo, Japan) και μιας 22G βελόνης για παρακέντηση (SONOTIP® Medi-Globe, Achenmühle, Germany). Δεν αναφέρθηκε σε κάποια περίπτωση ανεπαρκές υλικό.

Στηριζόμενος στα ευρήματα του EUS, ο ενδοσκόπος θεώρησε ως πιθανότερη την παρουσία βλεννοπαραγωγού κυστικού νεοπλάσματος. Στα BD-IPMNs, ο

ενδοσκόπος εκτιμούσε τη διάμετρο της κύστεως, την παρουσία τοιχωματικού όζου (που οριζόταν ως όζος από την απουσία κινητικότητας, την παρουσία ροής στο σύστημα Doppler), τη διάμετρο του μείζονος παγκρεατικού πόρου, την πολλαπλότητα και πολυεστιακότητα της αλλοίωσης. Στα MD-IPMNs, ο ενδοσκόπος μετρούσε τη διάμετρο του μείζονος παγκρεατικού πόρου και διερευνούσε την παρουσία τοιχωματικών όζων.

Κατόπιν, ο κυτταρολόγος που πάντοτε παρευρίσκετο στην αίθουσα ενδοσκοπήσεων, εκτιμούσε μακροσκοπικά την εμφάνιση του αναρροφηθέντος υγρού (ποσότητα, χρώμα και κυρίως το ιξώδες αυτού). Σε περιπτώσεις χαμηλού ή ενδιάμεσου ιξώδους του αναρροφηθέντος υγρού, 1 ml από το δείγμα απεστέλλετο για μέτρηση των επιπέδων του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου και της αμυλάσης, είτε διαλυμένο σε φυσιολογικό ορό είτε αδιάλυτο, ανάλογα με την ποσότητα του υγρού. Το υπόλοιπο υγρό συλλεγόταν σε ένα σωληνάριο και προσκομιζόταν αμέσως στο κυτταρολογικό εργαστήριο για φυγοκέντρηση, από το οποίο παρασκευάζονταν πλακίδια συμβατικής κυτταρολογίας, κυτταρολογίας υγρής φάσης και σπανίως υλικό cell block [266]. Στις περιπτώσεις που το αναρροφηθέν υγρό ήταν υψηλού ιξώδους, το υλικό επιστρωνόταν πρωτίστως σε 2-3 πλακίδια για συμβατική κυτταρολογία. Στην τελευταία αυτή περίπτωση, η δυσκολία στην αναρρόφηση και έγχυση του υγρού πάνω στα πλακίδια λόγω του υψηλού ιξώδους, που ονομάζεται σημείο χορδής (“string sign”) [267] ή σημείο σταγόνας (“drop sign”) [268] επιβεβαίωνε την παρουσία βλεννοπαραγωγού κυστικού νεοπλάσματος.

Τα επιχρίσματα διά της μεθόδου κυτταρολογίας υγρής φάσης παρασκευάζονταν με την τεχνική ThinPrep (Hologic MA, USA) (**Εικόνες 15-18**) και χρωματίζονταν με την κλασική χρώση Παπανικολάου. Τα αποξηραμένα συμβατικά κυτταρολογικά πλακίδια χρωματίζονταν με χρώση Giemsa (Merck KGaA, Darmstadt, Germany) και τα μονιμοποιημένα επιχρίσματα με χρώση Παπανικολάου. Τα cell blocks μονιμοποιούνταν σε διάλυμα φορμόλης 10% και ακολουθούσε χρώση με αιματοξυλίνη/ηωσίνη (**Εικόνες 19-26**).

Δύο ειδικοί κυτταρολόγοι (Χ.Σ. και Π.Κ.), χωρίς ο ένας να γνωρίζει τη διάγνωση του άλλου, επανεξέτασαν όλα τα περιστατικά EUS-FNA, επανεκτιμώντας τόσο τη διάγνωση όσο και το βαθμό ατυπίας, στηριζόμενοι στα κριτήρια για τη διάγνωση και τη διατύπωση των κυτταρολογικών ευρημάτων παγκρέατος-χοληφόρων της Parapanicolaou Society (Pitman and Layfield, 2015 [80]). Ως «ύποπτο» ορίστηκε η παρουσία υψηλόβαθμης ατυπίας. Εκτιμήθηκαν τα παρακάτω: η πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία, το δίκτυο χρωματίνης (ορθοχρωματικοί, υποχρωματικοί, ή με διαύγαση χρωματίνης πυρήνες, υπερχρωματικοί / με αδρή κοκκίωση χρωματίνης πυρήνες, συνύπαρξη υπερχρωματικών και υποχρωματικών πυρήνων στο ίδιο περιστατικό, **Εικόνες 27-29**), η νέκρωση του υποστρώματος (**Εικόνες 30 και 31**), η παρουσία πυρηνίου, η παχύρρευστη εξωκυττάρια βλέννη (**Εικόνες 32 και 33**), το βλεννώδες επιθήλιο προερχόμενο εκ της αλλοίωσης (δηλαδή μη προερχόμενο εκ του γαστρεντερικού συστήματος), οι μείζονες ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης (πάχυνση αυτής ή/και οδοντώσεις) και η ύπαρξη επιμήκων πυρήνων.

Μελετήθηκε ιδιαίτερος η παρουσία θηλωδών αθροίσεων και η μορφολογία της αρχιτεκτονικής των θηλών, ειδικότερα εάν το μήκος της θηλής ήταν τουλάχιστον διπλάσιο του πλάτους ($\geq 2d$) με απουσία άλλων διακριτών θηλωδών χαρακτηριστικών, εάν $\geq 2d$ αλλά συνυπήρχαν άλλα διακριτά θηλώδη χαρακτηριστικά (όπως διακλάδωση και αγγειοσυνδετικοί άξονες, **Εικόνες 34-39**) ή εάν δεν ανευρίσκονταν θηλές με τη χαρακτηριστική αναλογία μήκους:πλάτους $\geq 2d$.

2.3. Ιστολογική επιβεβαίωση

Ο τύπος (BD-IPMN, MD-IPMN, MCN) και ο βαθμός διαφοροποίησης των αλλοιώσεων εκτιμήθηκαν σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά WHO (2010) από δύο ειδικούς παθολογοανατόμους (Κ.Π. και Α.Κ.) [17]. Ακολουθώντας τις Κατευθυντήριες Οδηγίες της Βαλτιμόρης για τις πρόδρομες νεοπλασματικές αλλοιώσεις, τα

περιστατικά ταξινομήθηκαν ως “LGD” (**Εικόνα 9**) (χαμηλόβαθμη δυσπλασία, συμπεριλαμβάνουσα τη χαμηλή και ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία) [269,270] και “HGD/Ca” (συμπεριλαμβάνουσα την υψηλόβαθμη δυσπλασία και τα καρκινώματα) [271,272]. Τα μικτού τύπου IPMNs ταξινομήθηκαν μαζί με τα BD-IPMNs, όταν η διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου ήταν 5-9 mm. Όταν η διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου ήταν 10 mm ή μεγαλύτερη, η αλλοίωση θεωρήθηκε MD-IPMN [168].

2.4. Ανοσοκυτταροχημική διερεύνηση

Επιχειρήθηκε ανοσοκυτταροχημική διερεύνηση στα περιστατικά στα οποία ήταν διαθέσιμο υλικό μικροβιοψίας (cell block), με στόχο τον καθορισμό του επενδύοντος επιθηλίου σε IPMNs, συνεκτιμώντας τα ενδοσκοπικά και κυτταρομορφολογικά ευρήματα (n=23) και στο 1 εκ των 2 MCNs που συμπεριελάμβανε ωθητικού τύπου στρώμα, για την επιβεβαίωση έκφρασης υποδοχέων προγεστερόνης. Με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα [53], διαδοχικές τομές πάχους 4 μm ελήφθησαν από τα περιστατικά στα οποία ήταν διαθέσιμο υλικό μικροβιοψίας (cell block), μονιμοποιημένο σε φορμόλη και εμπεδωμένο σε παραφίνη. Ακολούθησαν ανοσοκυτταροχημικές χρώσεις έναντι των αντισωμάτων MUC1 (MRQ-17 prediluted/προαραιωμένο έτοιμο προς χρήση, Cell Marque™, Rocklin, CA, USA), MUC2 (MRQ-18 prediluted/προαραιωμένο έτοιμο προς χρήση, Cell Marque™, Rocklin, CA, USA), MUC5AC (MRQ-19 prediluted/προαραιωμένο έτοιμο προς χρήση, Roche Tissue Diagnostics, Tucson, AZ, USA), MUC6 (MRQ-20, αραιώση 1:400, Cell Marque™, Rocklin, CA, USA), CK20 (NCL-L-CK20, αραιώση 1:50, Novocastra™, Newcastle upon Tyne, UK), CDX2 (EPR2764Y, αραιώση 1:500, Cell Marque™, Rocklin, CA, USA), PR (1E2, prediluted/προαραιωμένο έτοιμο προς χρήση, Roche Tissue Diagnostics, Tucson, AZ, USA), σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών (**Εικόνες 40-43**).

2.5. Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε καταρχάς περιγραφική στατιστική του δείγματος της μελέτης ξεχωριστά για κάθε τύπο αλλοίωσης (MD-IPMN, BD-IPMN και MCN). Ακολούθως οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών τύπων αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Fisher's exact test (για κατηγορικές μεταβλητές) ή με τη δοκιμασία Kruskal-Wallis test (για συνεχείς μεταβλητές).

Οι συσχετίσεις της παρουσίας HGD/Ca αλλοιώσεων με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις συνήθειες ζωής, το ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, καθώς και με τα συμπτώματα, αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία Pearson's chi-squared test ή την Fisher's exact test, κατά περίπτωση, με βάση τις αναμενόμενες συχνότητες (expected frequencies) στους αντίστοιχους πίνακες. Τα BD-IPMNs και MD-IPMNs αναλύθηκαν από κοινού κατά την διερεύνηση αυτών των συσχετίσεων.

Οι συσχετίσεις της HGD/Ca στο χειρουργικό υλικό με τα ευρήματα του EUS-FNA, και της «ύποπτης κυτταρολογίας», εκτιμήθηκαν χωριστά για τα BD-IPMNs (κύστη ≥ 3 cm, τοιχωματικός όζος ≥ 5 mm, διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου, πολλαπλότητα, πολυεστιακότητα, ύποπτη κυτταρολογία) και MD-IPMNs (διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου, τοιχωματικός όζος, ύποπτη κυτταρολογία) υπό το πρίσμα των διαφορετικών χαρακτηριστικών των δύο αυτών οντοτήτων. Πραγματοποιήθηκαν κατά περίπτωση οι δοκιμασίες Pearson's chi-squared test ή Fisher's exact test. Υπολογίστηκαν επίσης η ευαισθησία και η ειδικότητα.

Όσον αφορά τα κυτταρολογικά κριτήρια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση μόνο για τα BD-IPMNs, με τις προαναφερθείσες δοκιμασίες. Για τα MD-IPMNs, δεν παρουσιάστηκαν *P-values* ως προς τα κριτήρια, εξαιτίας του μικρού αριθμού των περιστατικών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το ειδικό λογισμικό STATA/SE version 13 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

3. Αποτελέσματα

3.1. Περιγραφή του δείγματος της μελέτης

Η μελέτη συμπεριέλαβε 39 BD-IPMNs, 21 MD-IPMNs και 8 MCNs. Ο Πίνακας 9 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης. Η παρουσία MCN συσχετιζόταν με θήλυ φύλο ($P=0,002$, Fisher's exact test), συγκρινόμενα με τα BD-IPMNs και MD-IPMNs όπου οι άρρενες αφορούσαν το 51,3% και το 71,4%, αντίστοιχα. Μολονότι οι ασθενείς με MCNs ήταν περίπου κατά δέκα χρόνια νεότεροι από αυτούς με IPMNs, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,127$, Kruskal-Wallis test). Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα του καπνίσματος ($P=0,935$), της παχυσαρκίας ($P=0,389$), του σακχαρώδους διαβήτη ($P=0,326$), του ιστορικού παγκρεατίτιδας ($P=0,274$), του οικογενειακού ιστορικού καρκινώματος ($P=0,454$), του κοιλιακού ή/και πόνου ράχεως ($P=0,879$), της απώλειας βάρους ($P=0,236$) και της δυσπεψίας ($P>0,999$). Ο αποφρακτικός ίκτερος ήταν ένα σύμπτωμα που παρατηρήθηκε μόνο στα περιστατικά MD-IPMN (38,1% έναντι 0% στα BD-IPMN και MCN, $P<0,001$).

Από τα 39 περιστατικά BD-IPMN, τα 23 (59,0%) ήταν ιστολογικά LGD (18 χαμηλόβαθμη δυσπλασία και 5 ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία), ενώ 16 περιστατικά (41,0%) ήταν HGD/Ca (8 υψηλόβαθμη δυσπλασία και 8 καρκινώματα). Από τα 21 MD-IPMNs, η πλειονότητα (85,7%, 18 περιστατικά) ήταν HGD/Ca (4 υψηλόβαθμη δυσπλασία και 14 καρκινώματα). Οι υπόλοιπες 3 περιπτώσεις (14,3%) αφορούσαν σε χαμηλόβαθμη δυσπλασία (2 χαμηλόβαθμη και 1 ενδιάμεσου βαθμού).

3.2. Δημογραφικές, κλινικές παράμετροι και συνήθειες ζωής σε συσχέτιση με HGD/Ca

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των δημογραφικών, των συνηθειών ζωής και των κλινικών παραμέτρων με τα HGD/Ca. Επισημαίνεται ότι εν προκειμένω τα BD-IPMNs και τα MD-IPMNs αναλύθηκαν από κοινού. Μεταξύ των δημογραφικών χαρακτηριστικών και των συνηθειών ζωής, η ηλικία ≥ 65 ετών

συσχετιζόταν με HGD/Ca (76,5% των HGD/Ca ήταν ≥ 65 ετών, έναντι 46,2% των LGD, $P=0,016$). Απεναντίας, το φύλο ($P=0,538$), το κάπνισμα ($P=0,251$) και η παχυσαρκία κατά τη διάγνωση ($P=0,967$) δεν συσχετιζόνταν σημαντικά με HGD/Ca. Όσον αφορά στο ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις: ειδικότερα, ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη ($P=0,816$), το ιστορικό της παγκρεατίτιδας ($P=0,875$) και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου ($P=0,689$) δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ LGD και HGD/Ca. Ο αποφρακτικός ίκτερος αναδύθηκε σαν σύμπτωμα-συναγερμός για HGD/Ca, καθόσον το 23,5% των HGD/Ca εμφάνιζαν ίκτερο έναντι 0% των LGD ($P=0,008$). Ο κοιλιακός ή/και ο πόνος ράχεως ($P=0,202$), η απώλεια βάρους ($P=0,302$) και η δυσπεψία ($P>0,999$) δεν συσχετιζόνταν με HGD/Ca.

3.3. Παράμετροι του ενδοσκοπικού υπερήχου και «ύποπτη κυτταρολογία»: συσχετίσεις με HGD/Ca σε εγχειρητικό υλικό

Οι συσχετίσεις της HGD/Ca στο εγχειρητικό υλικό με τις παραμέτρους του ενδοσκοπικού υπερήχου και της κυτταρολογίας συνοψίζονται στον **Πίνακα 11**, ξεχωριστά για τα BD-IPMNs και τα MD-IPMNs. Στα BD-IPMNs, μια κύστη με διάμετρο ≥ 3 cm (ευαισθησία=68,8%, ειδικότητα=65,2%, $P=0,037$), παρουσία τοιχωματικού όζου (ευαισθησία=56,3%, ειδικότητα 78,3%, $P=0,027$), διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου 5-9 mm (ευαισθησία=50,0%, ειδικότητα=87,0%, $P=0,012$) και «ύποπτη κυτταρολογία» (ευαισθησία=81,3%, ειδικότητα=100%, $P<0,001$) σηματοδοτούσαν την παρουσία HGD/Ca. Εξάλλου η πολλαπλότητα ($P=0,593$) και η πολυεστιακότητα ($P=0,709$) δεν σχετιζόνταν σημαντικά με HGD/Ca.

Στα MD-IPMNs, ομοίως με τα BD-IPMNs, η «ύποπτη κυτταρολογία» προέβλεψε HGD/Ca ($P<0,001$) με μεγάλη ευαισθησία (88,9%) και εξαιρετική ειδικότητα (100%). Η διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου και η παρουσία τοιχωματικού όζου δεν σχετιζόνταν σημαντικά με HGD/Ca, αλλά αυτή η ανάλυση θα

πρέπει να θεωρηθεί ανιχνευτική δεδομένου του μικρού αριθμού των LGD MD-IPMNs (μόνο 3 περιπτώσεις).

3.4. Συσχέτιση των κυτταρολογικών κριτηρίων με την παρουσία HGD/Ca στο εγχειρητικό υλικό

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει τις συσχετίσεις μεταξύ των κυτταρολογικών κριτηρίων και της HGD/Ca σε εγχειρητικό υλικό, στα BD-IPMNs και στα MD-IPMNs. Στα BD-IPMNs, η HGD/Ca συσχετιζόταν με υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία ($P=0,001$), νέκρωση του υποστρώματος ($P=0,002$), παρουσία θηλωδών αθροίσεων ($P=0,012$), παρουσία υποχρωματικών πυρήνων ή διαύγασης παραχρωματίνης ($P=0,001$), υπερχρωματικούς πυρήνες/αδρή κοκκίωση χρωματίνης ($P=0,025$) και μείζονες ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης (παχύνσεις ή/και οδοντώσεις αυτής ($P<0,001$)). Λεπτομέρειες σχετικές με τους συνδυασμούς των ανωμαλιών της πυρηνικής μεμβράνης παρέχονται στον Πίνακα 13.

Ως προς τη συσχέτιση με HGD/Ca BD-IPMNs, σημειώθηκαν μη στατιστικώς σημαντικές τάσεις που αφορούσαν στη συχνή παρουσία πυρηνίου ($P=0,066$), τη θηλώδη αρχιτεκτονική με μήκος θηλής μεγαλύτερο ή ίσο του διπλασίου του πλάτους αυτής ($\geq 2d$), τις διακλαδιζόμενες θηλές με αγγειοσυνδετικούς άξονες ($P=0,089$) και τους δύο συνυπάρχοντες τύπους χρωματίνης (ταυτόχρονη παρουσία υπερχρωματικών και υποχρωματικών πυρήνων, $P=0,071$). Η παχύρρευστη εξωκυτάρια βλέννη ($P=0,209$), το βλεννώδες επιθήλιο προερχόμενο εκ της αλλοίωσης ($P=0,169$) και οι επιμήκεις πυρήνες ($P=0,174$) δεν σχετίζονταν με HGD/Ca στα BD-IPMNs.

Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν και στα MD-IPMNs, αλλά δεν αξιολογήθηκαν στη στατιστική ανάλυση, λόγω του μικρού αριθμού των LGD MD-IPMNs. Η εκτίμηση των κυτταρολογικών κριτηρίων των MCNs παρουσιάζεται στον Πίνακα 14, στον οποίο δεν παρουσιάζεται στατιστική ανάλυση λόγω του μικρού αριθμού των συμπεριλαμβανομένων MCNs.

3.5. Ανοσοκυτταροχημική προσέγγιση

Ο Πίνακας 15 συνοψίζει τα αποτελέσματα της ανοσοκυτταροχημικής προσέγγισης σε 25 περιστατικά με διαθέσιμο υλικό μικροβιοψίας (cell block), εκ των οποίων 12 αφορούσαν σε BD-IPMNs, 11 σε MD-IPMNs και 2 σε MCNs. Βάσει των κυτταρομορφολογικών κριτηρίων και των ανοσοϊστοχημικών δεικτών, τα 12 BD-IPMNs ταξινομήθηκαν ως ακολούθως: 10 (83.3%) πυλωρικού τύπου, 1 (8.3%) εντερικού τύπου και 1 (8.3%) τύπου παγκρέατος-χοληφόρων. Αντιστοίχως, τα 11 MD-IPMNs με διαθέσιμο υλικό μικροβιοψίας ταξινομήθηκαν ως εξής: 7 (63.6%) εντερικού τύπου, 2 (18.2%) πυλωρικού τύπου και 2 (18.2%) τύπου παγκρέατος-χοληφόρων.

Εκ των δύο διαθέσιμων υλικών μικροβιοψίας σε MCNs, το ένα συμπεριελάμβανε ωοθηκικού τύπου στρώμα, ανοσοθετικό έναντι των υποδοχέων προγεστερόνης.

4. Συζήτηση

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ανέδειξε τη χρησιμότητα των κλινικών, απεικονιστικών, και κυτταρολογικών κριτηρίων στην ταυτοποίηση των HGD/Ca στα IPMNs. Στα BD-IPMNs, τα απεικονιστικά κριτήρια συμπεριλαμβάνουν μέγεθος κύστεως >3 cm, παρουσία τοιχωματικού όζου ≥ 5 mm, διάταση του μείζονος παγκρεατικού πόρου >5 mm. Εξάλλου, η πολλαπλότητα και η πολυεστιακότητα δεν φαίνονται ενδεικτικές κακοηθείας. Εξαιρετική ειδικότητα και υψηλή ευαισθησία παρατηρήθηκε όσον αφορά στην ύποπτη κυτταρολογία. Τα κυτταρολογικά κριτήρια συμπεριελάμβαναν αυτά που συνεστήθησαν από την Pananicochia Society το 2015, δηλαδή την υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία, την υπερ/υποχρωμασία του πυρήνος και τη νέκρωση του υποστρώματος [74,80]. Επιπροσθέτως, η παρουσία θηλωδών αθροίσεων και μειζόνων ανωμαλιών της πυρηνικής μεμβράνης (πάχυνση ή/και οδοντώσεις) φάνηκαν βοηθητικές στην ανίχνευση HGD/Ca. Η κυτταρολογία ανεδείχθη εξαιρετική και στην τεκμηρίωση HGD/Ca στα MD-IPMNs.

Ο τελικός σκοπός της εκτίμησης με απεικόνιση ή/και EUS-FNA είναι η αναγνώριση της υποομάδας των βλεννοπαραγωγών παγκρεατικών κυστικών νεοπλασμάτων που έχουν υψηλό κίνδυνο να αναδείξουν HGD ή διηθητικό καρκίνωμα στο ιστολογικό παρασκεύασμα [7,92,93,273]. Τα MD-IPMNs έχουν 62% κίνδυνο κακοηθείας (εύρος 36-100%), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό είναι 31,1% (εύρος 14-48%) στα BD-IPMNs και 10-17% στα MCNs [93,273]. Αυτά τα ποσοστά είναι συμβατά με την κατανομή της διαφοροποίησης και των δικών μας περιστατικών.

Όταν το μέγεθος της κύστεως είναι ≥ 3 cm, μολονότι αποτελεί κάποιο από τα σημεία υψηλού κινδύνου σε μια προηγούμενη έκδοση [13], ταξινομείται ως WF στις τελευταίες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Παγκρεατολογίας [34,93], γεγονός που οφείλεται στην πτωχή θετική προγνωστική αξία για παρουσία HGD/Ca στην ιστολογία [93]. Όπως κατεδείχθη σε μια μελέτη των Genevay και συνεργατών, μέγεθος κύστεως >3 cm εμφανίζει ευαισθησία και ειδικότητα 37% και 70%, ενώ η

παρουσία τοιχωματικού όζου 39% και 93%, αντιστοίχως. Παρ' όλα αυτά, το μέγεθος της κύστεως δεν ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για HGD/Ca, εν αντιθέσει προς την κυτταρολογία, τον τοιχωματικό όζο και τον διατεταμένο MD >6 mm [75]. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της Αμερικανικής Γαστρεντερολογικής Εταιρείας (AGA), όταν το μέγεθος κύστεως ήταν >3 cm, ο κίνδυνος κακοηθείας ήταν 3 φορές μεγαλύτερος (odds ratio: 2,97), ενώ όταν υπήρχε συμπαγές στοιχείο εντός της κύστεως ήταν 8 φορές υψηλότερος (odds ratio:7,73) [274]. Είναι άξιο ενδιαφέροντος να αναφερθεί ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό κύστεων <3 cm, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν κακοήθεις αλλοιώσεις [146,275] και αυτό οδήγησε τη Διεθνή Εταιρεία Παγκρεατολογίας να αναγνωρίσει την αξία της κυτταρολογίας στην εκτίμηση των μικρών BD-IPMNs που δεν συνοδεύονται από WF, όταν αυτή πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα που διαχειρίζονται μεγάλο όγκο παγκρεατικών περιστατικών [93]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση των Kim και συνεργατών [168] ανέφερε συνολική ευαισθησία 59% και ειδικότητα 64% για μέγεθος κύστεως >3 cm. Στη μελέτη μας, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 68,8% και 65,2%. Στην ίδια μετα-ανάλυση, η παρουσία ενός τοιχωματικού όζου >5 mm, ήταν προγνωστικός δείκτης κακοήθειας με ευαισθησία 59% και ειδικότητα 83%. Στη μελέτη μας, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 56,3% και 78,3%. Τα ευρήματά μας είναι επίσης σύμφωνα με την προαναφερθείσα μετα-ανάλυση [168], όσον αφορά στο ρόλο της διάτασης του MD.

Οι τελευταίες οδηγίες του Fukuoka consensus συνιστούν την χρήση της κυτταρολογίας (EUS-FNA) στην ταυτοποίηση ενός υπό διερεύνηση BD-IPMN με WF [34,93]. Οι προηγούμενες οδηγίες [13] αγνοούσαν οποιουδήποτε βαθμού κυτταρολογική ατυπία και απαιτούσαν μόνο την παρουσία θετικής κυτταρολογίας στον αλγόριθμο των BD-IPMNs, αλλά το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα μικρότερη συχνότητα ανίχνευσης κακοήθειας [71]. Κατά συνέπεια, τόσο η Διεθνής Εταιρεία Παγκρεατολογίας όσο και η Αμερικανική Γαστρεντερολογική Εταιρεία καθιέρωσαν πρόσφατα την «ύποπτη κυτταρολογία» ως κριτήριο περαιτέρω

διαχείρισης των BD-IPMNs [34,92,93], λαμβάνοντας επίσης υπόψιν τους ότι η διήθηση έχει δυσμενή επίπτωση στην πρόγνωση του ασθενούς [276]. Η αλλαγή του ουδού από «θετική κυτταρολογία» σε «ύποπτη κυτταρολογία» αναφέρθηκε ότι αυξάνει την ευαισθησία και την ακρίβεια της μεθόδου [71,272]. Οι ασθενείς με HGD, στους οποίους η διήθηση δεν είναι ακόμη εμφανής είναι εκείνοι οι οποίοι κυρίως θα ευεργετηθούν από μια πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση. Σε περιπτώσεις με χαμηλότερο βαθμό δυσπλασίας, το σημαντικό θέμα της θνητότητας λόγω της χειρουργικής επέμβασης, ιδιαίτερα στους πλέον ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους κυρίως ανιχνεύονται αυτές οι κύστες, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψιν, δεδομένου ότι το προσδόκιμο ζωής τους πιθανότατα να υπερβεί τον απαιτούμενο χρόνο εξέλιξης της δυσπλασίας προς κακοήθεια [92,93,273,276].

Η κυτταρολογία ανεδείχθη υπέρτερη της συμπτωματολογίας, έχοντας υψηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα, γεγονός σύμφωνο και με λοιπές μελέτες [167]. Παρ' όλα αυτά η ευαισθησία της δεν είναι η βέλτιστη: οι αιτίες συμπεριλαμβάνουν πτωχή κυτταρικότητα, υποδειγματοληψία του υψηλόβαθμου ή κακοήθους τμήματος της αλλοίωσης, γεγονός που οφείλεται και στην ετερογένεια των βλεννοπαραγωγών νεοπλασμάτων, και την ατελή αναπαραγωγιμότητα μεταξύ των παρατηρητών, όσον αφορά στη διαβάθμιση της κυτταρολογικής ατυπίας [71,73,77,93,272]. Τα κυτταρολογικά ευρήματα έχουν υψηλή ειδικότητα για τα υψηλόβαθμα IPMNs και για τα MCNs [71,83,272], έως και 100% σε κάποιες σειρές [75,271,277]. Επιπροσθέτως, η αρνητική προγνωστική αξία φτάνει το 99% στα IPMNs που δεν έχουν σημεία υψηλού κινδύνου ή WF [278].

Ιστολογικά, βασιστήκαμε στο σύστημα τεσσάρων κατηγοριών (χαμηλού, ενδιάμεσου, υψηλού βαθμού δυσπλασία, διηθητικό καρκίνωμα) της τελευταίας ταξινόμησης κατά WHO [17]. Ακολούθως όμως, προχωρήσαμε σε ένα σύστημα δύο κατηγοριών (LGD και HGD/Ca) τοποθετώντας τον ουδό στο HGD και όχι στο καρκίνωμα, επιλογή που είναι σε απόλυτη συμφωνία τόσο με τις τελευταίες οδηγίες της Διεθνούς Εταιρείας Παγκρεατολογίας [34,93], όσο και με τις αντίστοιχες της

Βαλτιμόρης που αφορούν στον τρόπο αναφοράς των πρόδρομων νεοπλασματικών αλλοιώσεων του παγκρέατος [269]. Αυτό το νέο σχήμα υπογραμμίζει την αναγκαιότητα να διαχωριστεί σαφώς η ενδιάμεσου βαθμού δυσπλασία από τις αλλοιώσεις τύπου *in situ* (HGD), με στόχο να συγκλίνει η παθολογοανατομική διατύπωση με την κλινική διαχείριση [269].

Όσον αφορά στα κυτταρολογικά κριτήρια, η υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία ήταν το προεξάρχον εύρημα στα HGD/Ca, σε συμφωνία και με τις λοιπές μελέτες [74]. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν δυσκολίες στην εκτίμησή της, στις περιπτώσεις όπου υπάρχει πυρηνική συσσώρευση και αλληλεπικάλυψη στην κυτταρική άθροιση. Επιπλέον, στη μελέτη μας παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ HGD/Ca και υπερ/υποχρωμασίας στα BD-IPMNs. Η διαύγαση παραχρωματίνης, που συνίσταται σε έντονη υποχρωμασία του πυρήνος («ξεπλυμένος» πυρήνας) και ταυτοχρόνως στην εντόνως υποσημαινόμενη πυρηνική μεμβράνη (συγκέντρωση της χρωματίνης υπό την πυρηνική μεμβράνη), αποτελεί μια αξιόπιστη ένδειξη καλώς διαφοροποιημένου διηθητικού IPMN που έχει πανομοιότυπα πυρηνικά μορφολογικά κριτήρια με το καλώς διαφοροποιημένο συμβατικό PDA [1]. Επιπλέον, η νέκρωση του υποστρώματος αποτελεί ένδειξη διήθησης [80]. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπήρχε νέκρωση στα περιστατικά των LGD IPMNs.

Σε μια προηγούμενη μελέτη [74] το έντονο πυρήνιο αφορούσε στο 7,7% της χαμηλόβαθμης ατυπίας και στο 19,2% της υψηλόβαθμης ατυπίας. Εκτιμήσαμε την παρουσία πυρηνίου ανεξαρτήτως μεγέθους και κατά συνέπεια η επίπτωση του αναφερθέντος πυρηνίου φαίνεται υψηλότερη. Μόνο οριακή συσχέτιση μεταξύ HGD/Ca και πυρηνίου εντοπίστηκε στην μελέτη μας. Η παρουσία θηλωδών αθροίσεων ήταν ενδεικτική HGD/Ca στα BD-IPMNs. Η προσπάθεια υποκατηγοριοποίησης των θηλωδών αθροίσεων με βάση τα αρχιτεκτονικά κριτήρια ανέδειξε μόνο οριακή τάση συνηγορητική υπέρ HGD/Ca επί παρουσίας διακλαδιζομένων θηλών με διακριτό αγγειοσυνδετικό άξονα.

Η πρόσφατη έρευνα ανέδειξε το ρόλο της NGS ως βοηθητικής της κυτταρολογίας ή/και των κλινικών και απεικονιστικών δεδομένων στη διαφοροποίηση των παγκρεατικών βλεννοπαραγωγών νεοπλασμάτων. Οι Rosenbaum και συνεργάτες ανέφεραν ότι η ευαισθησία αυξήθηκε από 75% σε 79%, ενώ η ειδικότητα παρέμεινε στο 100%, όταν η NGS συνεκτιμήθηκε με την κυτταρολογία [277]. Κατά τον ίδιο τρόπο, οι Springer και συνεργάτες ανέδειξαν αυξημένη ακρίβεια όταν χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός των κλινικών και μοριακών δεικτών [126].

Βάσει των ευρημάτων της ανοσοκυτταροχημικής διερεύνησης, τα BD-IPMNs ανεδείχθησαν στη συντριπτική τους πλειονότητα (83.3%) πυλωρικού τύπου, και αντιστοίχως τα MD-IPMNs σε υψηλό ποσοστό εντερικού τύπου, ευρήματα που συμφωνούν με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα [53,279,280]. Ενδεικτικά αναφέρεται η σχετικά πρόσφατη μελέτη των Marchegiani et al., η οποία συμπεριέλαβε 223 IPMNs που αφορούσαν στον μείζονα παγκρεατικό πόρο και ανέδειξε ότι περίπου τα μισά εξ αυτών αφορούσαν σε εντερικού τύπου επενδύον επιθήλιο, ακολουθούμενα από τα γαστρικού τύπου και σπανιότερα από τύπου παγκρέατος-χοληφόρων [281].

Μεταξύ των περιορισμών της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα πρέπει να αναφερθεί ο σχετικά περιορισμένος αριθμός περιστατικών του δείγματος. Κάποιες συσχετίσεις δεν έφτασαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας και κατά συνέπεια αναφέρονται μόνον ως τάσεις. Η έλλειψη κάποιων συσχετίσεων μπορεί να αποδοθεί σε στατιστικό σφάλμα τύπου 2. Για παράδειγμα, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σε ασθενείς με IPMNs σχετίζεται σημαντικά με HGD και διηθητικό καρκίνωμα [282], εντούτοις αυτή η συσχέτιση δεν αναπαράχθηκε στη μελέτη μας. Είναι άξιο ενδιαφέροντος ότι λόγω του μικρού αριθμού των MCNs και LGD MD-IPMNs (8 και 3 αντίστοιχα), δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση για αυτές τις αλλοιώσεις. Επίσης, δεν πραγματοποιήθηκε ξεχωριστή ανάλυση στον μικρό αριθμό των μικτού τύπου IPMNs. Τα τελευταία ορίστηκαν σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας [168]. Ειδικότερα,

όταν η διάμετρος του MD ήταν μεταξύ 5-9 mm, οι μικτού τύπου αλλοιώσεις ομαδοποιήθηκαν με τα BD-IPMNs, ενώ όταν η διάμετρος του MD ήταν ≥ 10 mm, η αλλοίωση θεωρήθηκε MD-IPMN [168]. Επίσης, η προβλεπτική σημασία των συνδυασμών των προεγχειρητικών μεταβλητών δεν αναλύθηκε λόγω του περιορισμένου μεγέθους του δείγματος.

Συμπερασματικά, η παρούσα διδακτορική διατριβή ανέδειξε σαφώς καθορισμένα και αναπαραγώγιμα κυτταρολογικά μορφολογικά κριτήρια για την ανίχνευση υψηλόβαθμων/διηθητικών IPMNs, παράλληλως προς τα συνυπάρχοντα κλινικά και απεικονιστικά δεδομένα. Περαιτέρω μελέτες που θα συνεκτιμούν κλινικά, απεικονιστικά, ενδοσκοπικά, κυτταρολογικά και μοριακά δεδομένα (NGS) σε μια πολυπαραγοντική προσέγγιση, θα αποκαλύψουν τη βέλτιστη στρατηγική για τη διαχείριση των βλεννοπαραγωγών κυστικών παγκρεατικών νεοπλασμάτων.

Δ. ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Παγκρεατικά νεοπλασμάτα που μπορεί να υποστούν κυστική εκφύλιση [1].

Επιθηλιακά	Μη επιθηλιακά
Παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα	Κυστικό σβάννωμα
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με γιγαντοκύτταρα του τύπου των οστεοκλαστών	Δεσμοπλαστικός όγκος εκ μικρών στρογγυλών κυττάρων
Καρκίνωμα εξ αδενοκυψελών	GIST
Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα	Λειομυοσάρκωμα
Παγκρεατικό ενδοκρινές νεόπλασμα	Κακοήθης όγκος εξ ελύτρων των περιφερικών νεύρων (MPNST)
Παγκρεατοβλάστωμα	Παραγαγγλίωμα
Μεταστάσεις	Περιφερικός νευροεκτοδερμικός όγκος (PNET)
	Περιαγγειακό νεόπλασμα εξ επιθηλιοειδών κυττάρων (PEComa)

Πίνακας 2. Συνδυαστική ταξινόμηση των κυστικών αλλοιώσεων του παγκρέατος με βάση τον νεοπλασματικό ή μη χαρακτήρα, καθώς επίσης την επιθηλιακή ή μη επιθηλιακή επένδυση [1].

Νεοπλασματικές επιθηλιακές	Μη νεοπλασματικές επιθηλιακές	Νεοπλασματικές μη επιθηλιακές	Μη νεοπλασματικές μη επιθηλιακές
Ορώδες κυστικό νεόπλασμα (SCN)	Συγγενής κύστη	Λεμφαγγείωμα	Ψευδοκύστη
Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN)	Κύστη εκ διπλασιασμού του εντέρου	Αιμαγγείωμα	Παρασιπική κύστη
Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN)	Χοληδοχολική κύστη	Κυστικό σβάννωμα	
Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα (SPN)	Κυστικό αμάρτωμα	Κυστική εκφύλιση περιφερικού νευροεκτοδερμικού όγκου (PNET)	
Παγκρεατικό ενδοκρινές νεόπλασμα (PEN)	Λεμφοεπιθηλιακή κύστη	Κυστική εκφύλιση λειομυοσαρκώματος	
Κυσταδένωμα εκ κυττάρων των αδενοκυψελών	Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη	Κυστική εκφύλιση GIST	
Κυστικώς εκφυλισμένο καρκίνωμα εξ αδενοκυψελών	Κύστη εκ κατακρατήσεως	Κυστική εκφύλιση κακοήθους όγκου εξ ελύτρων των περιφερικών νευρικών	
Κυστικό τεράτωμα	Κύστη παρά το τοίχωμα του δωδεκαδακτύλου ή groove παγκρεατίτις	Κυστική εκφύλιση παραγαγγλιώματος	
Κυστικώς εκφυλισθέν πορογενές αδenoκαρκίνωμα	Ενδομητρική κύστη		
Κυστικώς εκφυλισθέν παγκρεατοβλάστωμα	Επιδερμοειδής κύστη σε ενδοπαγκρεατικό έκτοπο σπλήνα		
Κυστικώς εκφυλισθείσα μεταστατική εστία			

Πίνακας 3. Ταξινόμηση των παγκρεατικών κυστικών αλλοιώσεων σύμφωνα με τον τύπο του επενδύοντος επιθηλίου [1].

Επιθήλιο εξ αδενοκυψελών	Βλεννώδες επιθήλιο	Επιθήλιο τύπου παγκρέατος-χοληφόρων	Ορώδες επιθήλιο	Πλακώδες επιθήλιο
Κυσταδένωμα εξ αδενοκυψελιδικών κυττάρων (ή κυστική αδενοκυψελιδική μετατροπή)	Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα (MCN)	Χοληδοχολική κύστη	Μικροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα	Λεμφοεπιθηλιακή κύστη
Κυσταδενοκαρκίνωμα εξ αδενοκυψελιδικών κυττάρων (σπάνια ποικιλία του καρκινώματος εξ αδενοκυψελών με σχηματισμό κύστεως μη εκφυλιστικής αιτιολογίας)	Ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN)	Κύστη εκ κατακρατήσεως	Μακροκυστικό ορώδες κυσταδένωμα	Δερμοειδής κύστη / ώριμο κυστικό τεράτωμα
	Βλεννώδης μη νεοπλασματική κύστη		Σύνδρομο Von Hippel-Lindau	Επιδερμοειδής κύστη σε ενδοπαγκρεατικό έκτοπο σπλήνα
			Ορώδες κυσταδενοκαρκίνωμα	Πλακώδης κύστη του παγκρεατικού πόρου
				Πλακώδης μετάπλαση σε διατεταμένο πόρο / κύστη εκ κατακρατήσεως
				Πλακώδης μετάπλαση σε βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα
				Επένδυση εκ πλακώδους επιθηλίου σε κύστη εκ διπλασιασμού του εντέρου

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με τον τύπο επενδύοντος επιθηλίου των IPMNs και σύγκριση με το ITPN [1].

	Γαστρικού τύπου	Εντερικού τύπου	Τύπου παγκρέατος-χοληφόρων	Ογκοκυτταρικού τύπου	ITPN
Εντόπιση	BD>MD	MD>BD	BD>MD	BD>MD	BD>MD
Αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης	Επίπεδο ή θηλώδεις	Θηλώδεις προσεκβολές «δίκην δακτύλου»	Σύνθετες θηλές	Συμπαγής ανάπτυξη	Συμπαγής ανάπτυξη
Δυσπλασία	LGD/IGD	IGD/HGD	HGD	HGD	HGD
Ποσοστό παρουσίας διηθητικού καρκινώματος	15%	30-60%	60-75%	25%	40%
Τύπος διηθητικού καρκινώματος	Συμβατικό (σωληνώδεις)	Κολλοειδές ή συμβατικό (σωληνώδεις)	Συμβατικό (σωληνώδεις)	Ογκοκυτταρικό ή συμβατικό (σωληνώδεις)	Συμβατικό (σωληνώδεις)

BD (branch duct): εντόπιση σε παράπλευρους κλάδους, MD (main duct): εντόπιση στον μείζονα παγκρεατικό πόρο, LGD (low-grade dysplasia): χαμηλόβαθμη δυσπλασία, IGD (intermediate-grade dysplasia): μετρίου βαθμού δυσπλασία, HGD (high-grade dysplasia): υψηλού βαθμού δυσπλασία

Πίνακας 5. Έκφραση γλυκοπρωτεϊνών βλέννης, CDX2 και CK20 στους διάφορους επιθηλιακούς υποτύπους των IPMNs και στα ITPNs [53].

	MUC1	MUC2	MUC5AC	MUC6	CDX2/CK20
Πυλωρικού τύπου	-	-	+	-/+	-
Εντερικού τύπου	-	+	+	-	+
Τύπου παγκρέατος-χοληφόρων	+	-	+	+	-
Ογκοκυτταρικού τύπου	+	- (+) στα λαγηνοειδή κύτταρα)	+	+	- (+) στα λαγηνοειδή κύτταρα)
ITPN	+	-	-	+	-

-/+ : Μπορεί να επιδείξει ανοσοθετικότητα

+: Συνήθως ανοσοθετικότητα

Πίνακας 6. Κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ PanIN και IPMN [1]

	PanIN	IPMN
Κλινικά ανιχνεύσιμο	Όχι	Ναι
Μακροσκοπικά ορατό	Όχι	Ναι
Βλέννη που εκρέει από το φύμα του Vater	Όχι	Ναι
Μέγεθος πόρου	Συνήθως διαμέτρου <5 mm	Συνήθως διαμέτρου >10 mm
Ενδοαυλική βλέννη	Ελάχιστη	Άφθονη
Αρχιτεκτονικό πρότυπο ανάπτυξης	Επίπεδο ή θηλές	Κυρίως θηλώδες, σπανίως επίπεδο
Θηλές	Μικροσκοπικό εύρημα	Υψηλότερες, περισσότερο σύνθετες, μακροσκοπικά ορατές
Σχετιζόμενο διηθητικό καρκίνωμα	Συμβατικού τύπου	Συμβατικού τύπου, κολλοειδές καρκίνωμα ή ογκοκυτταρικό καρκίνωμα

Πίνακας 7. Papanicolaou Society of Cytopathology System για την αναφορά των κυτταρολογικών ευρημάτων αλλοιώσεων παγκρέατος-χοληφόρων [80]

I. Μη διαγνωστικό
II. Αρνητικό για κακοήθεια Καλοήθης παγκρεατικός ιστός (στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο) Οξεία παγκρεατίτις Χρόνια παγκρεατίτις (αυτοάνοση παγκρεατίτις) Ψευδοκύστη Λεμφοεπιθηλιακή κύστη Σπληνίδιο / επικουρικός σπλην
III. Ατυπία
IV. Νεοπλασματικό Καλοήθες Ορώδες κυσταδένωμα Νευροενδοκρινές μικροαδένωμα Λεμφαγγείωμα Άλλο Καλώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές νεόπλασμα IPMN MCN Συμπαγές ψευδοθηλώδες νεόπλασμα
V. Ύποπτο για κακοήθεια
VI. Θετικό ή κακοήθες Πορογές αδenoκαρκίνωμα και οι ποικιλίες του Χολαγγειοκαρκίνωμα Αδενοκυψελιδικό καρκίνωμα Πτωχώς διαφοροποιημένο νευροενδοκρινές καρκίνωμα (εκ μικρών και μεγάλων κυττάρων) Παγκρεατοβλάστωμα Λέμφωμα Μεταστατική κακοήθεια

Πίνακας 8. Κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά των συνηθέστερων παγκρεατικών κύστεων (τροποποιημένο από [34])

Χαρακτηριστικά	MCN	BD-IPMN	Ορώδες κυστικό νεόπλασμα (SCN)	Ψευδοκύστη
Φύλο (% γυναικών)	>95%	~55%	~70%	<25%
Ηλικία (δεκαετία)	4 ^H , 5 ^H	6 ^H , 7 ^H	6 ^H , 7 ^H	4 ^H , 5 ^H
Ασυμπτωματικό	~50%	Η πλειονότητα, όταν είναι μικρά	~50%	Σχεδόν μηδενικό
Εντόπιση (% στο σώμα και την ουρά)	95%	30%	50%	65%
Συνήθης κάψα	Ναι	Όχι	Ναι	Εξ ορισμού άνευ κάψας
Αποπιάνωση	Σπανίως, «δίκην κελύφους ωού»	Όχι	30-40% κεντρική, star burst	Όχι
Μακροσκοπική εικόνα	«Δίκην πορτοκαλιού»	«Δίκην σταφυλιού»	«Δίκην σπόγγου ή μελισσοκηρήθρας»	Ποικίλλει
Πολυεστιακότητα	Όχι	Ναι	Όχι	Σπανίως
Εσωτερική δομή	Κύστη μέσα σε κύστη	Κύστη παραπλευρώς κύστεως	Μικροκυστικό ή/και μακροκυστικό	Μονόχωρη
Επικοινωνία με τον μείζονα παγκρεατικό πόρο	Ασυνήθης	Ναι (μολονότι δεν αναδεικνύεται πάντοτε)	Όχι	Συνήθης
Μείζον παγκρεατικός πόρος	Φυσιολογικός ή αποκλίνων	Φυσιολογικός ή διατεταμένος >5mm (ένδειξη μικτού τύπου IPMN)	Φυσιολογικός ή αποκλίνων	Φυσιολογικός ή ανωμάλως διατεταμένος και ενδεχομένως με λίθους
Ανάλυση υγρού κύστεως	Βλέννη, υψηλό CEA, μη μεταλλαγμένο GNAS, RNF43 μεταλλαγμένο	Βλέννη, υψηλό CEA, συχνά μεταλλαγμένο GNAS, RNF43 μεταλλαγμένο	Ορώδες, πολύ χαμηλό CEA, VHL γονίδιο μεταλλαγμένο, RNF43 μη μεταλλαγμένο	Μη βλεννώδες, υψηλή αμυλάση

Πίνακας 9. Περιγραφή του δείγματος της διδακτορικής διατριβής [265].

	BD-IPMN (n = 39)	MD-IPMN (n = 21)	MCN (n = 8)	P
Δημογραφικά χαρακτηριστικά				
Φύλο, άρρεν, n (%)	20 (51.3)	15 (71.4)	0 (0)	0.002
Ηλικία, μέση τιμή (SD), έτη	64.0 (11.2)	64.9 (13.8)	53.8 (14.4)	0.127*
Συνήθειες ζωής, n (%)				
Κάπνισμα, ever	26 (66.7)	13 (61.9)	5 (62.5)	0.935
Παχυσαρκία κατά τη διάγνωση (BMI≥30 kg/m ²)	9 (23.1)	5 (23.8)	0 (0)	0.389
Κλινικά συμπτώματα, n (%)				
Σακχαρώδης διαβήτης	8 (20.5)	2 (9.5)	0 (0)	0.326
Ιστορικό παγκρεατίτιδος	9 (23.1)	2 (9.5)	0 (0)	0.274
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου	8 (20.5)	5 (23.8)	0 (0)	0.454
Πόνος κοιλίας ή ράχως	16 (41.0)	8 (38.1)	4 (50.0)	0.879
Απώλεια βάρους	6 (15.4)	7 (33.3)	1 (12.5)	0.236
Ίκτερος	0 (0)	8 (38.1)	0 (0)	<0.001
Δυσπεψία	4 (10.3)	2 (9.5)	0 (0)	>0.999
Τα επισημασμένα με έντονη γραμματοσειρά κελιά υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι τιμές P values υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Fisher's exact test, εκτός από όσες έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (οι οποίες υπολογίστηκαν με βάση τη δοκιμασία Kruskal-Wallis test).				

Πίνακας 10. Συσχετίσεις ανάμεσα στις κλινικές-δημογραφικές παραμέτρους και την ιστοπαθολογική διάγνωση HGD/Ca στα IPMNs (τα BD-IPMNs και MD-IPMNs ομαδοποιήθηκαν)

	LGD αλλοιώσεις (n = 26)	HGD/Ca αλλοιώσεις (n = 34)	P
Δημογραφικά χαρακτηριστικά και συνήθειες ζώης, n(%)			
Φύλο			0.538
<i>Ανδρες</i>	14 (53.9)	21 (61.8)	
<i>Γυναίκες</i>	24 (46.1)	13 (38.2)	
Ηλικία (έτη)			0.016
≥65	12 (46.2)	26 (76.5)	
<65	14 (53.8)	8 (23.5)	
Κάπνισμα, ever			0.251
<i>Ναι</i>	19 (73.1)	20 (58.8)	
<i>Όχι</i>	7 (26.9)	14 (41.2)	
Παχυσαρκία κατά τη διάγνωση			0.967
<i>Ναι</i>	6 (23.1)	8 (23.5)	
<i>Όχι</i>	20 (76.9)	26 (76.5)	
Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, n(%)			
Σακχαρώδης διαβήτης			0.816
<i>Ναι</i>	4 (15.4)	6 (17.6)	
<i>Όχι</i>	22 (84.6)	28 (82.4)	
Ιστορικό παγκρεατίτιδος			0.875
<i>Ναι</i>	5 (19.2)	6 (17.6)	
<i>Όχι</i>	21 (80.8)	28 (82.4)	
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου			0.689
<i>Ναι</i>	5 (19.2)	8 (23.5)	
<i>Όχι</i>	21 (80.8)	26 (76.5)	
Συμπτώματα, n(%)			
Πόνος κοιλίας ή ράχους			0.202
<i>Ναι</i>	8 (30.8)	16 (47.1)	
<i>Όχι</i>	18 (69.2)	18 (52.9)	
Απώλεια βάρους			0.302
<i>Ναι</i>	4 (15.4)	9 (26.5)	
<i>Όχι</i>	22 (84.6)	25 (73.5)	

Ίκτερος			0.008*
Ναι	0 (0)	8 (23.5)	
Όχι	6 (100)	26 (76.5)	
Δυσπεψία			>0.999*
Ναι	3 (11.5)	3 (8.8)	
Όχι	23 (88.5)	31 (91.2)	

Οι τιμές P values υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Pearson's chi-squared test , εκτός από όσες έχουν επισημανθεί με αστερίσκο (στις τελευταίες πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher's exact test λόγω μικρών αριθμών παρατηρήσεων). Τα επισημασμένα με έντονη γραμματοσειρά κελιά υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. HGD: high-grade dysplasia (υψηλόβαθμη δυσπλασία), LGD: low-grade dysplasia (χαμηλόβαθμη δυσπλασία)

Πίνακας 11. Συσχετίσεις ανάμεσα στις παραμέτρους EUS, τα κυτταρολογικά ευρήματα και την ιστοπαθολογική διάγνωση HGD/Ca στα IPMNs, ξεχωριστές αναλύσεις στα BD-IPMNs (ανώτερα κελιά του πίνακα) και τα MD-IPMNs (κατώτερα κελιά).

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν στα BD-IPMNs, n(%)	LGD αλλοιώσεις (n = 23)	HGD/Ca αλλοιώσεις (n = 16)	P
Μέγεθος κύστεως ≥ 3 cm			0.037
Ναι	8 (34.8)	11 (68.8)*	
Όχι	15 (65.2)†	5 (31.2)	
Τοιχωματικό οζίδιο ≥ 5 mm			0.027
Ναι	5 (21.7)	9 (56.3)*	
Όχι	18 (78.3)†	7 (43.7)	
Διάμετρος κυρίως παγκρεατικού πόρου			0.012
5-9 mm	3 (13.0)	8 (50.0)*	
<5 mm	20 (87.0)†	8 (50.0)	
Πολλαπλότητα			0.593
Ναι	6 (26.1)	3 (18.7)*	
Όχι	17 (73.9)†	13 (81.3)	
Πολύχωρη κύστη			0.709
Ναι	13 (56.5)	10 (62.5)*	
Όχι	10 (43.5)†	6 (37.5)	
Κυτταρολογική εκτίμηση			<0.001 ‡
Ύποπτη	0 (0)	13 (81.3)*	
Μη ύποπτη	23 (100)†	3 (18.7)	
Παράμετροι που αξιολογήθηκαν στα MD-IPMNs, n(%)	Low-grade lesions (n = 3)	High-grade lesions (n = 18)	P
Διάμετρος μείζονος παγκρεατικού πόρου			>0.999‡
≥ 10 mm	1 (33.3)	11 (61.1)*	
5-9 mm	2 (66.7)†	7 (38.9)	
Τοιχωματικό οζίδιο			>0.999‡
Ναι	1 (33.3)	8 (44.4)*	
Όχι	2 (66.7)†	10 (55.6)	
Κυτταρολογική εκτίμηση			<0.001 ‡
Ύποπτη	0 (0)	16 (88.9)*	
Μη ύποπτη	3 (100)†	2 (11.1)	

HGD: high-grade dysplasia υψηλόβαθμη δυσπλασία), LGD: low-grade dysplasia (χαμηλόβαθμη δυσπλασία), *το ποσοστό αυτό ισούται με την ευαισθησία του κριτηρίου, †το ποσοστό ισούται με την ειδικότητα του κριτηρίου. Οι τιμές P values υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Pearson's chi-squared test, εκτός από όσες έχουν επισημανθεί με ‡ (στις τελευταίες πραγματοποιήθηκε η δοκιμασία Fisher's exact test λόγω μικρών αριθμών παρατηρήσεων). Τα επισημασμένα με έντονη γραμματοσειρά κελιά υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

<i>Ναι</i>	9 (50.0)	3 (60.0)	8 (100)	7 (87.5)	0.012	0 (0)	0 (0)	2 (50.0)	14 (100)
<i>Όχι</i>	9 (50.0)	2 (40.0)	0 (0)	1 (12.5)		2 (100)	1 (100)	2 (50.0)	0 (0)
Μορφολογία της θηλώδους αρχιτεκτονικής									
<i>Όχι αρχιτεκτονική Ι≥2d* Θηλώδης αρχιτεκτονική με Ι≥2d (με απουσία άλλων διακριτών θηλωδών χαρακτηριστικών) *</i>	9 (100)	0 (0)	3 (37.5)	2 (28.6)	Ref.	Χωρίς θηλώδεις δομές	Χωρίς θηλώδεις δομές	0 (0)	3 (21.4)
<i>Θηλώδης αρχιτεκτονική με Ι≥2d (με παρουσία άλλων διακριτών θηλωδών χαρακτηριστικών) *</i>	0 (0)	1 (33.3)	2 (25.0)	1 (14.3)	0.275	Χωρίς θηλώδεις δομές	Χωρίς θηλώδεις δομές	1 (50.0)	0 (0)
<i>Θηλώδης αρχιτεκτονική με Ι≥2d (με παρουσία άλλων διακριτών θηλωδών χαρακτηριστικών) *</i>	0 (0)	2 (66.7)	3 (37.5)	4 (57.1)	0.089	Χωρίς θηλώδεις δομές	Χωρίς θηλώδεις δομές	1 (50.0)	11 (78.6)
Βλεννώδες επιθήλιο προερχόμενο εκ της αλλοίωσης									
<i>Ναι</i>	8 (44.4)	5 (100)	6 (75.0)	7 (87.5)	0.169	1 (50.0)	1 (100)	2 (50.0)	11 (78.6)
<i>Όχι</i>	10 (55.6)	0 (0)	2 (25.0)	1 (12.5)		1 (50.0)	0 (0)	2 (50.0)	3 (21.4)
Πρότυπο δικτύου χρωματίνης									
<i>Ευχρωμασία Υποχρωματικοί πυρήνες ή διαύγαση παραχρωματίνης</i>	12 (66.7)	1 (20.0)	0 (0)	0 (0)	Ref.	1 (50.0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
<i>Υπερχρωματικοί πυρήνες / αδρή κοκκίωση χρωματίνης</i>	6 (33.3)	3 (60.0)	7 (87.5)	6 (75.0)	0.001	1 (50.0)	0 (0)	1 (25.0)	8 (57.1)
<i>Δύο τύποι χρωματίνης (συνυπάρχοντες υπερ- και υποχρωματικοί</i>	0 (0)	1 (20.0)	0 (0)	2 (25.0)	0.025	0 (0)	0 (0)	3 (75.0)	3 (21.4)
	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0.071	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)

πυρήνες)									
Ανωμαλίες πυρηνικής μεμβράνης									
Μείζονες	1 (5.6)	2 (40.0)	7 (87.5)	8 (100)	<0.001	0 (0)	0 (0)	3 (75.0)	14 (100)
Όχι ή ελάσσονες	17 (94.4)	3 (60.0)	1 (12.5)	0 (0)		2 (100)	1 (100)	1 (25.0)	0 (0)
Επιμήκειες πυρήνες									
Ναι	2 (11.1)	3 (60.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	0.174	0 (0)	0 (0)	4 (100.0)	10 (71.4)
Όχι	16 (88.9)	2 (40.0)	6 (75.0)	3 (37.5)		2 (100)	1 (100)	0 (0)	4 (28.6)

Οι τιμές *P values* υπολογίστηκαν με τη δοκιμασία Fisher's exact test. Τα επισημασμένα με έντονη γραμματοσειρά κελιά υποδηλώνουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις. Τιμές *P values* δεν παρουσιάζονται για τα MD-IPMNs λόγω μικρού αριθμών παρατηρήσεων. HG: high grade, HGD: high-grade dysplasia, IG: intermediate grade, LG: low grade, LGD: low-grade dysplasia, *αξιολογήσιμα μόνο σε περιστατικά στα οποία ήταν παρούσες θηλώδεις δομές (27 BD-IPMNs, 16 MD-IPMNs), τα διακριτά θηλώδη χαρακτηριστικά ήταν: διακλαδιζόμενες θηλές και αγγειοσυνδετικοί άξονες.

Πίνακας 13. Είδος ανωμαλιών πυρηνικής μεμβράνης στα BD-IPMNs.

Είδη ανωμαλιών	LG (n = 18)	IG (n = 5)	HG (n = 8)	Διηθητικό (n = 8)	Σύνολο
Μείζονες Ελάσσονες ανωμαλίες, n(%)					
Πάχυνση	1 (5.6)	-	1 (12.5)	3 (37.5)	5 (12.8)
Πάχυνση και οδοντώσεις	-	-	-	1 (12.5)	1 (2.6)
Πάχυνση και αύλακες	-	-	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (10.3)
Πάχυνση και ενδοπυρηνικά έγκλειστα	-	-	1 (12.5)	-	1 (2.6)
Οδοντώσεις	-	-	1 (12.5)	-	1 (2.6)
Οδοντώσεις και αύλακες	-	1 (20.0)	1 (12.5)	-	2 (5.1)
Πάχυνση, οδοντώσεις και αύλακες	-	-	-	1 (12.5)	1 (2.6)
Πάχυνση, αύλακες και ενδοπυρηνικά έγκλειστα	-	1 (20.0)	-	-	1 (2.6)
Πάχυνση, οδοντώσεις, αύλακες και ενδοπυρηνικά έγκλειστα	-	-	-	2 (25.0)	2 (5.1)
Μόνο ελάσσονες ανωμαλίες, n(%)					
Αύλακες	2 (11.1)	-	-	-	2 (5.1)
Αύλακες και ενδοπυρηνικά έγκλειστα	2 (11.1)	-	1 (12.5)	-	3 (7.7)
Καμία ανωμαλία, n(%)					
Καμία ανωμαλία	13 (72.2)	3 (60.0)	0 (0)	0 (0)	16 (41.0)

Πίνακας 14. Εκτίμηση των κυτταρολογικών κριτηρίων σε συσχέτιση με την ιστοπαθολογική διάγνωση HGD/Ca στα MCNs.

Κριτήρια, n(%)	LGD αλλοιώσεις		HGD/Ca αλλοιώσεις	
	LG (n = 2)	IG (n = 2)*	HG (n = 2)	Διηθητικό (n = 2)
Πυρήνιο				
<i>Ναι</i>	1 (50.0)	1 (100)	2 (100)	2 (100)
<i>Όχι</i>	1 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία				
<i>Ναι</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	1 (50.0)
<i>Όχι / μη αξιολογήσιμη</i>	2 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (50.0)
Νέκρωση υποστρώματος				
<i>Ναι</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)
<i>Όχι</i>	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50.0)
Παχύρρευστη εξωκυττάρια βλέννη				
<i>Ναι</i>	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100)	1 (50.0)
<i>Όχι</i>	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)
Βλεννώδες επιθήλιο προερχόμενο εκ της αλλοίωσης				
<i>Ναι</i>	1 (50.0)	1 (100)	1 (50.0)	2 (100)
<i>Όχι</i>	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)
Πρότυπο δικτύου χρωματίνης				
<i>Ευχρωμασία</i>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<i>Υποχρωματικοί πυρήνες ή διαύγαση παραχρωματίνης</i>	0 (0)	1 (100)	1 (50.0)	1 (50.0)
<i>Υπερχρωματικοί πυρήνες / αδρή κοκκίωση χρωματίνης</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)
<i>Δύο τύποι χρωματίνης (συνυπάρχοντες υπερ- και υποχρωματικοί πυρήνες)</i>	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)	0 (0)
Ανωμαλίες πυρηνικής μεμβράνης				
<i>Μείζονες</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)
<i>Όχι ή ελάσσονες</i>	2 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Επιμήκεις πυρήνες				
<i>Ναι</i>	0 (0)	1 (100)	2 (100)	1 (50.0)
<i>Όχι</i>	2 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)

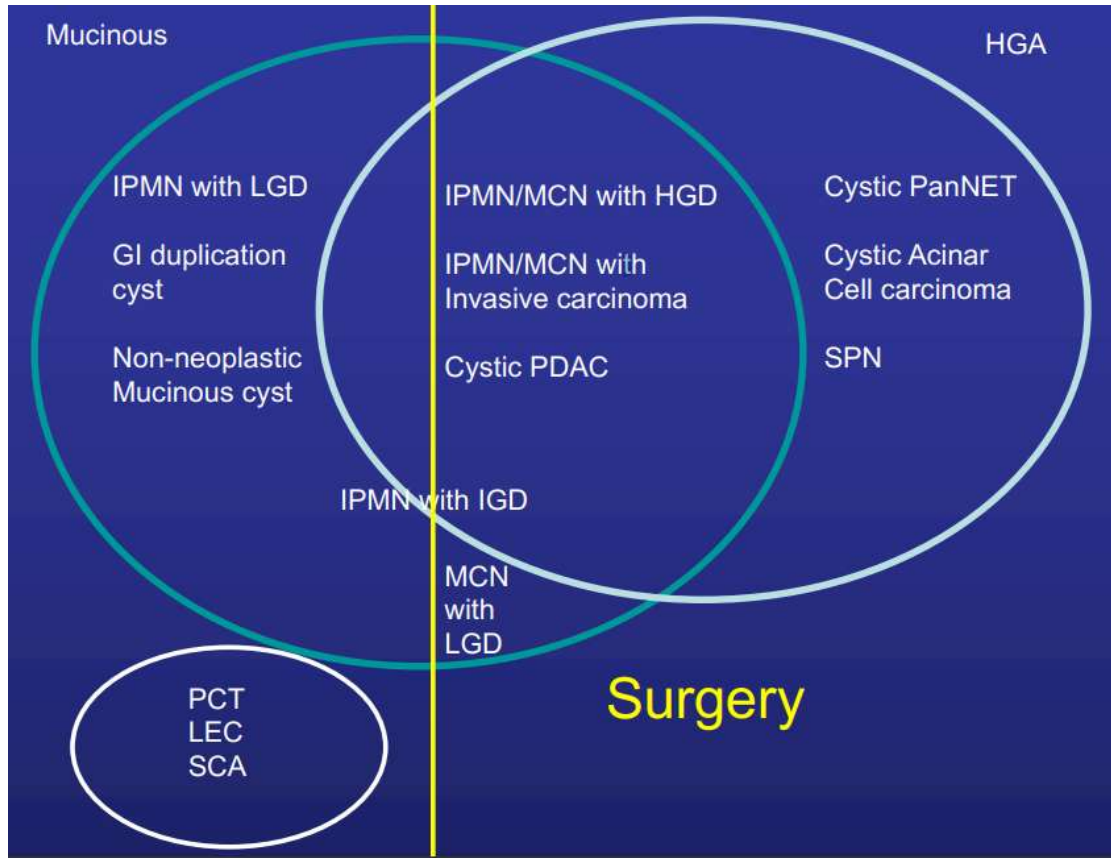
HG: high grade; HGD: high-grade dysplasia; IG: intermediate grade; LG: low grade; LGD: low-grade dysplasia; *στις αναλύσεις των κυτταρικών χαρακτηριστικών (πυρήνιο, υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία, παρουσία θηλωδών δομών, βλεννώδες επιθήλιο προερχόμενο εκ της αλλοίωσης, πρότυπο δικτύου χρωματίνης, ανωμαλίες πυρηνικής μεμβράνης, επιμήκεις πυρήνες) ένα περιστατικό MG MCN δεν συμπεριελήφθη, διότι παρατηρήθηκε μόνο παχύρρευστη εξωκυττάρια βλέννη τύπου κολλοειδούς

Πίνακας 15. Ανοσοκυτταροχημική διερεύνηση των περιστατικών με διαθέσιμο υλικό μικροβιοψίας (cell block, n=25).

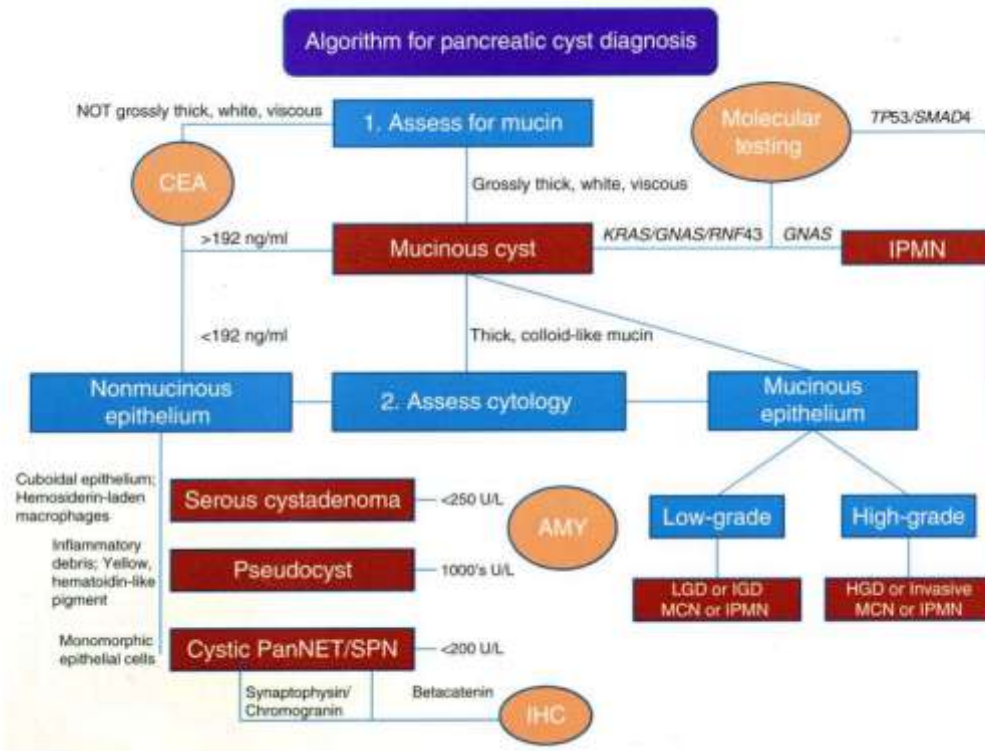
BD-IPMN (n=12)	Ανοσοφαινότυπος	n (%)
Πυλωρικού τύπου	CK20(-), MUC1(-), MUC2(-), MUC5AC(+), MUC6(-/+), CDX2(-)	10 (83.3)
Εντερικού τύπου	CK20(+), MUC1(-), MUC2(+), MUC5AC(+), MUC6(-), CDX2(+)	1 (8.3)
Τύπου παγκρέατος - χοληφόρων	CK20(-), MUC1(+), MUC2(-), MUC5AC(+), MUC6(+),CDX2(-)	1 (8.3)
MD-IPMN (n=11)	Ανοσοφαινότυπος	n (%)
Εντερικού τύπου	CK20(+), MUC1(-), MUC2(+), MUC5AC(+), MUC6(-), CDX2(+)	7 (63.6)
Τύπου παγκρέατος - χοληφόρων	CK20(-), MUC1(+), MUC2(-), MUC5AC(+), MUC6(+),CDX2(-)	2 (18.2)
Πυλωρικού τύπου	CK20(-), MUC1(-), MUC2(-), MUC5AC(+), MUC6(+/-), CDX2(-)	2 (18.2)
MCN (n=2)	Παρατηρήσεις	
	Σε ένα από τα δύο MCNs, το cell block συμπεριελάμβανε ωοθηκικού τύπου στρώμα, ανοσοθετικό έναντι των υποδοχέων προγεστερόνης	

Ε. ΕΙΚΟΝΕΣ

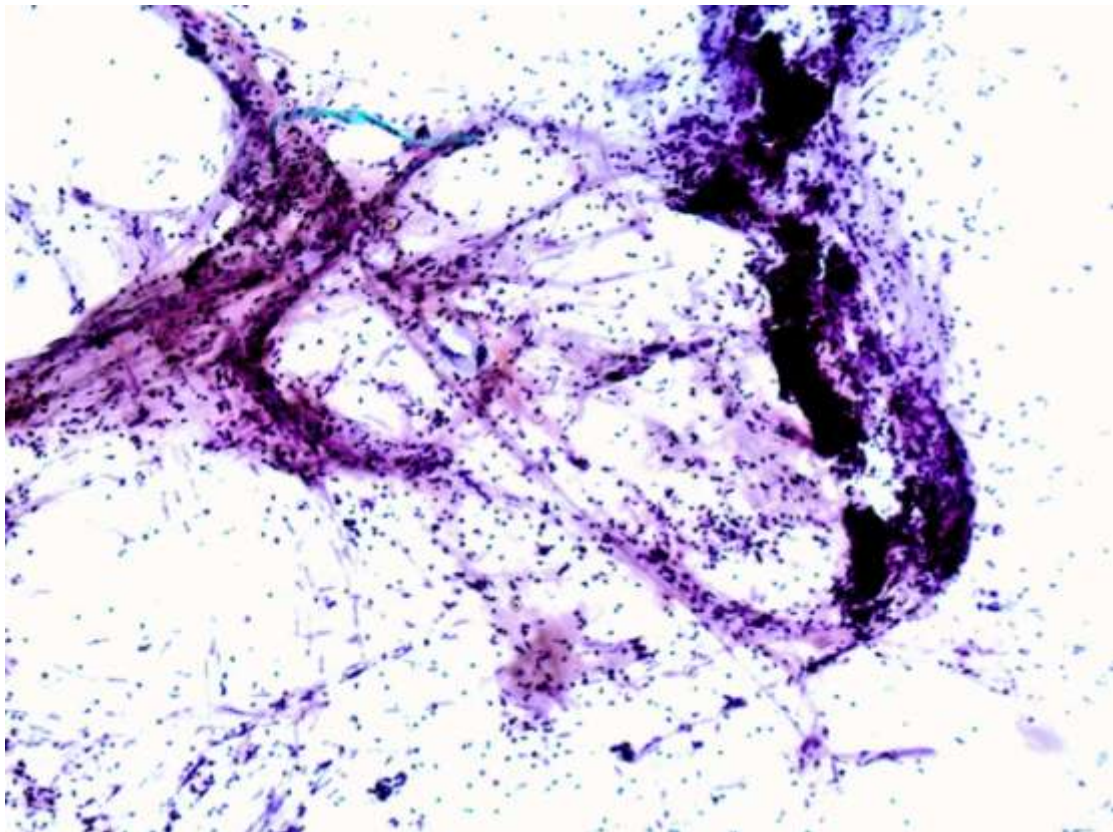
Εικόνα 1. Επιλογή θεραπευτικής αντιμετώπισης (συντηρητικής ή χειρουργικής) των συνηθεστέρων παγκρεατικών κύστεων (Courtesy: M.B. Pitman)



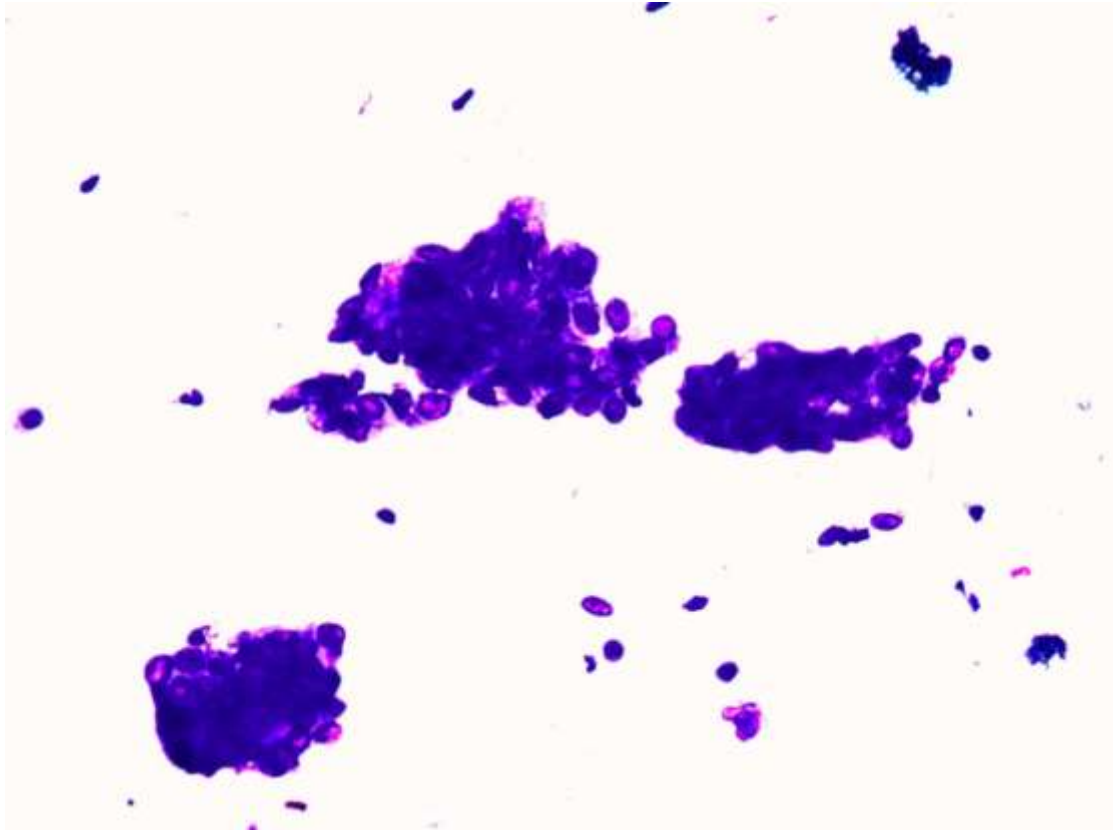
Εικόνα 2. Αλγόριθμος για τη διάγνωση των παγκρεατικών κύστεων [70].



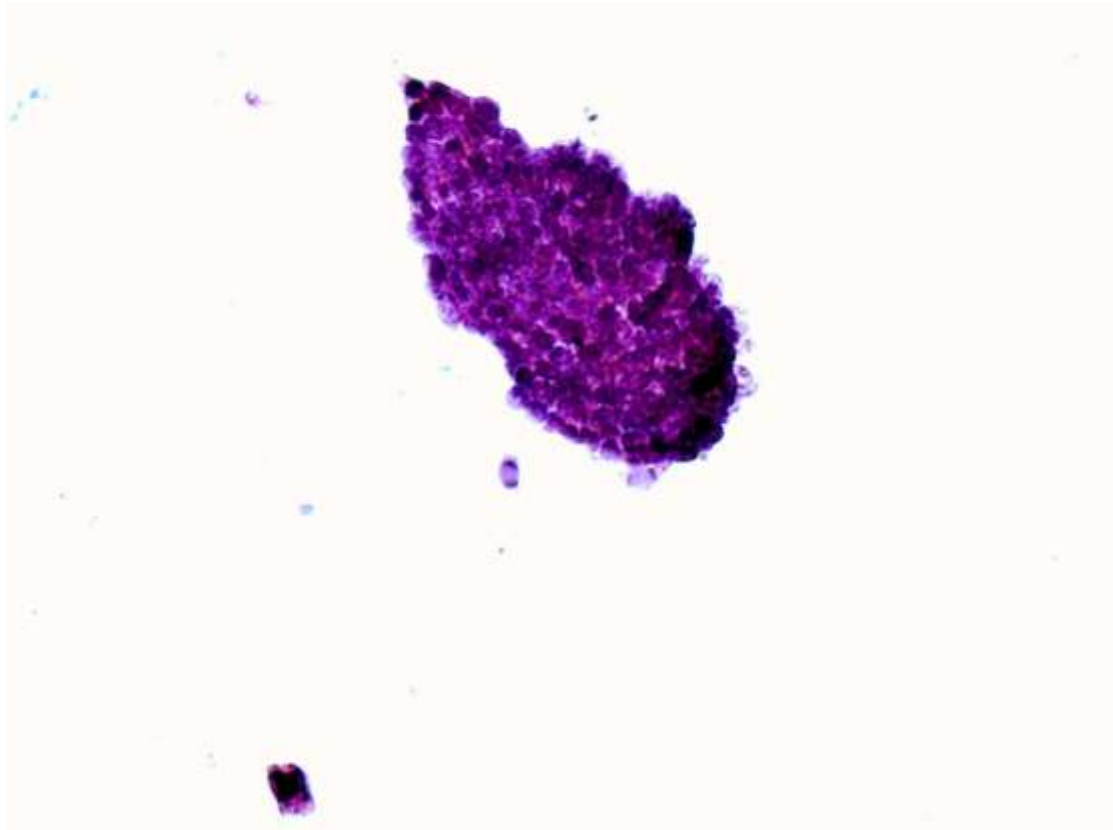
Εικόνα 3. Λεπτόρρευση και εστιακά παχύρρευση βλέννη τύπου κολλοειδούς με «παγιδευμένα» ιστοκύτταρα, λοιπά φλεγμονώδη στοιχεία και εκφυλισμένα αδενικά κύτταρα εντός αυτής, εύρημα συνηγορητικό υπέρ βλέννης προερχομένης εκ της αλλοίωσης (Χρώση MGG, x10).



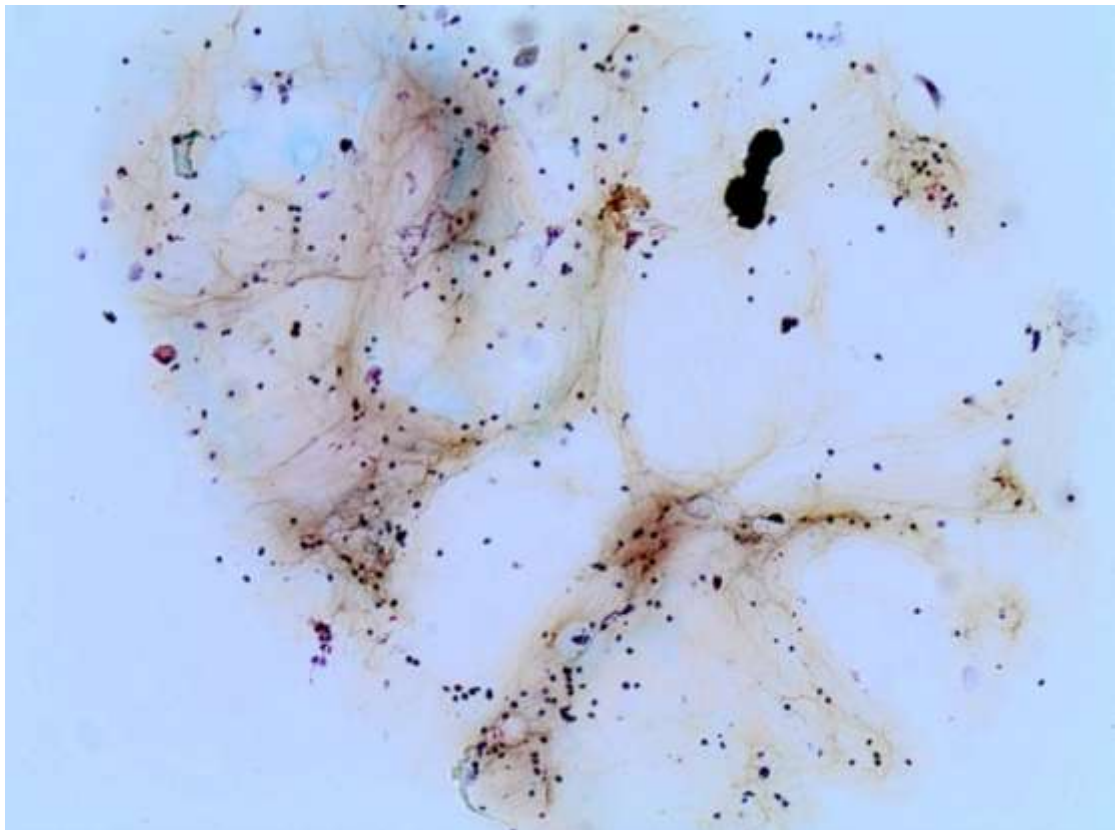
Εικόνα 4. Συσσώρευση και αλληλεπικάλυψη πυρήνων, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης δυσπλασίας (Χρώση MGG, x40).



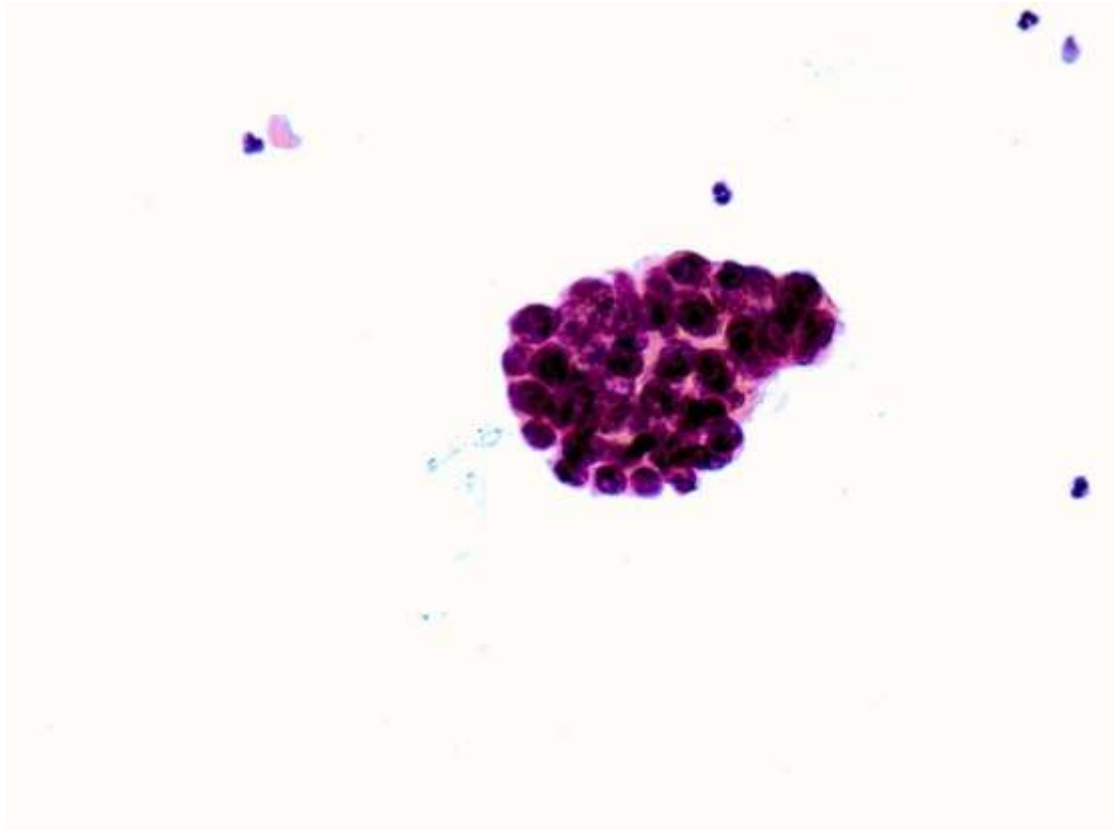
Εικόνα 5. Θηλόμορφη τρισδιάστατη άθροιση με μήκος θηλής μεγαλύτερο του διπλάσιου του πλάτους και υπερχρωματικούς πυρήνες, εύρημα συνηγορητικό υπέρ τουλάχιστον μετρίου βαθμού δυσπλασίας (Χρώση MGG, x40).



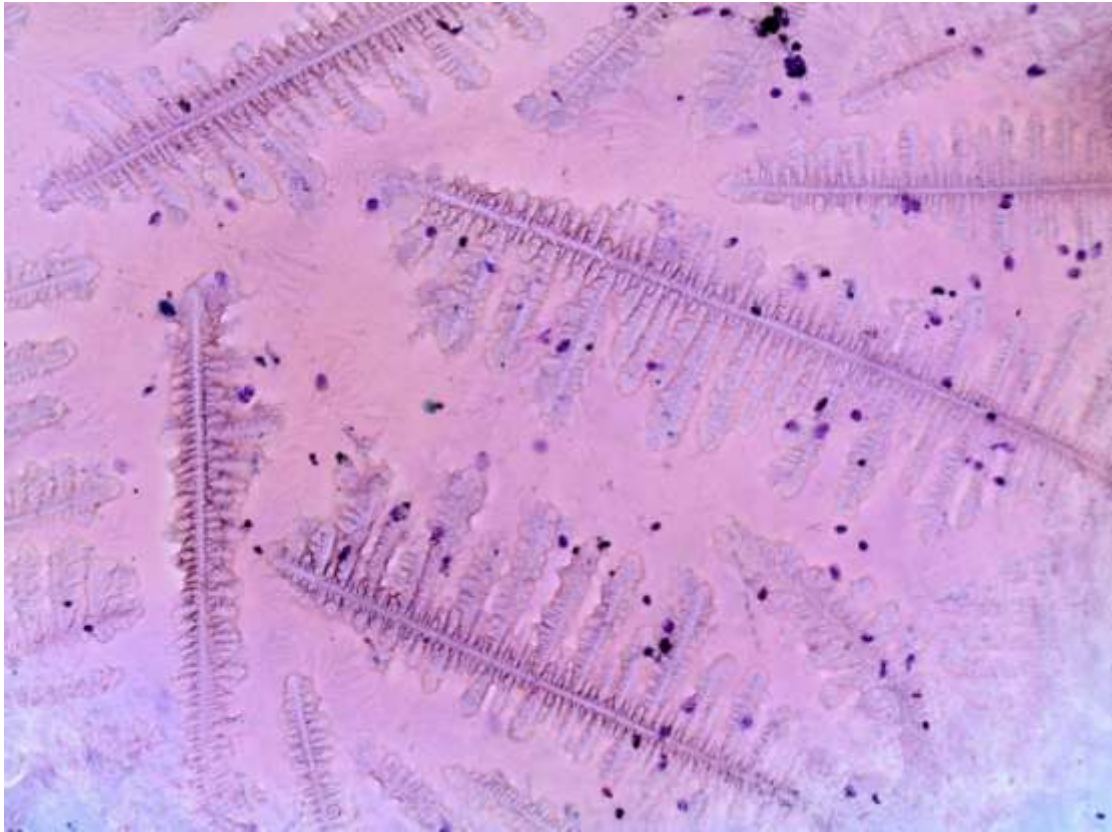
Εικόνα 6. Λεπτόρρευση βλέννη προερχόμενη εκ της αλλοίωσης και παρουσία θηλώδους αθροίσεως με μήκος διπλάσιο του πλάτους, εύρημα συνηγορητικό υπέρ υψηλού βαθμού δυσπλασίας. Κυτταρολογία υγράς φάσεως (Χρώση Παπανικολάου, x10).



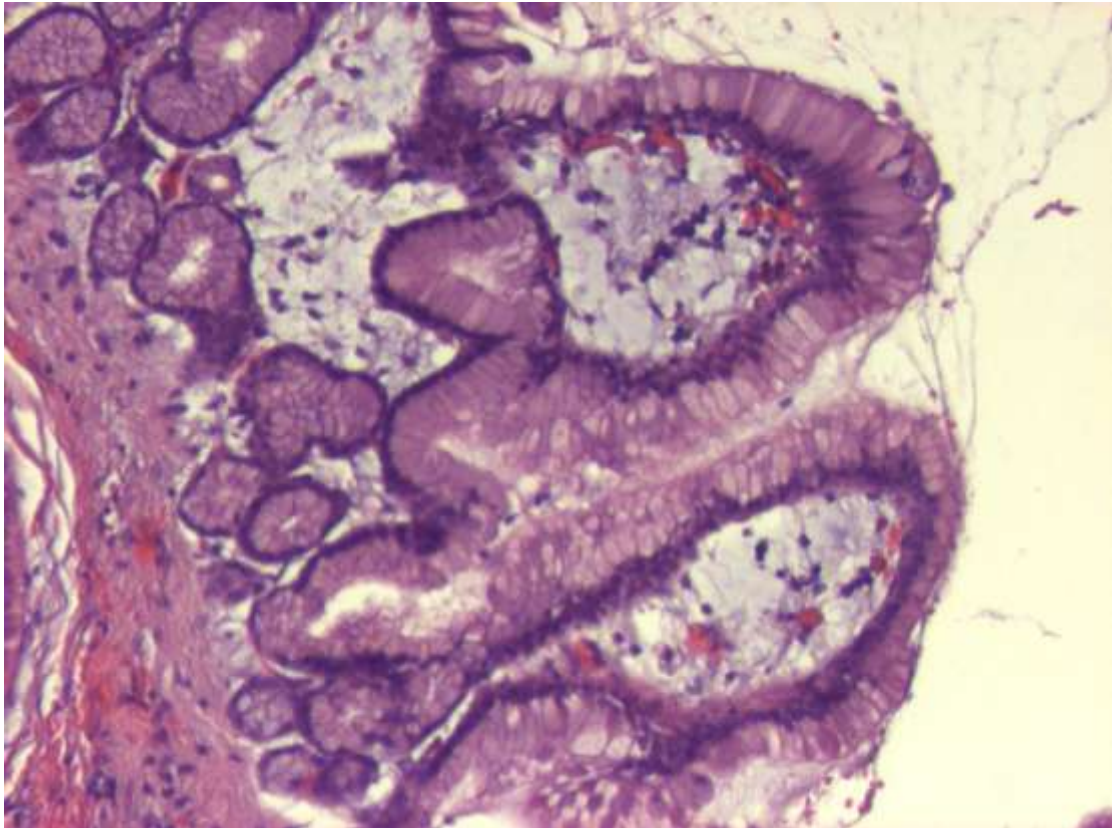
Εικόνα 7. Θηλόμορφη τρισδιάστατη άθροιση με μήκος θηλής μεγαλύτερο του διπλάσιου του πλάτους και υπερχρωματικούς πυρήνες, εύρημα συνηγορητικό υπέρ υψηλού βαθμού δυσπλασίας (Χρώση Παπανικολάου, x40).



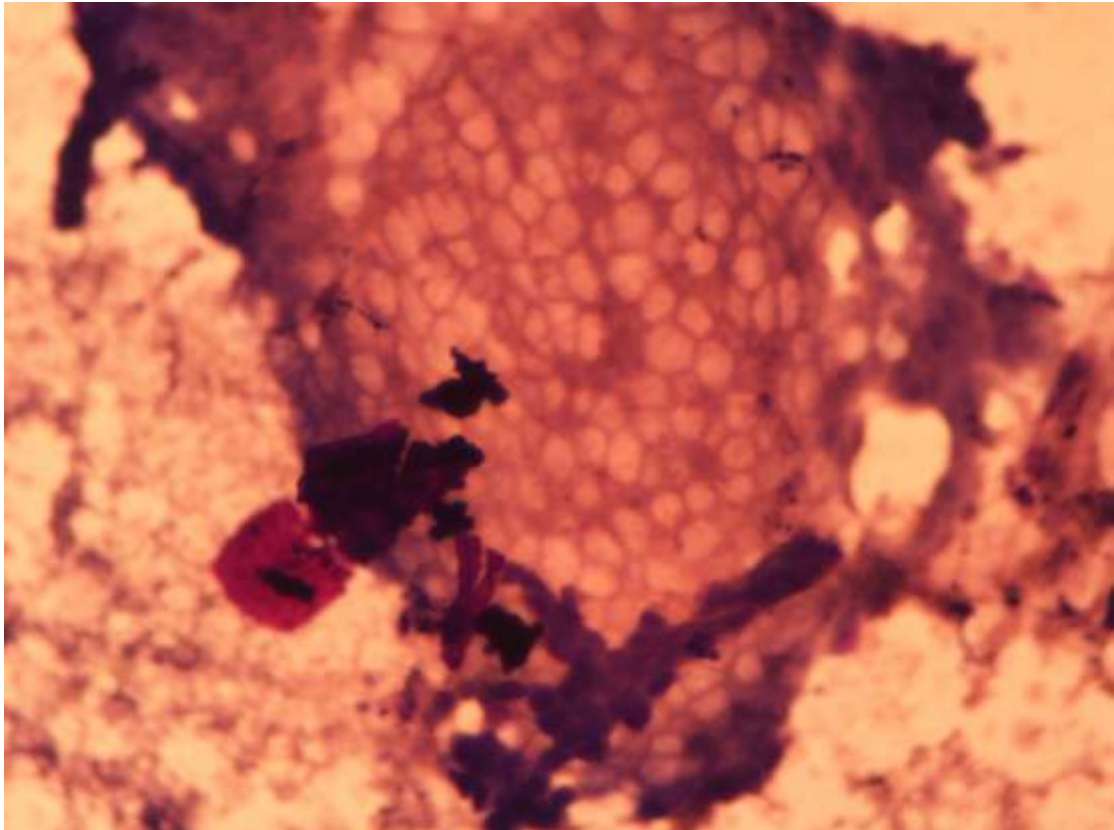
Εικόνα 8. Λεπτόρρευση βλέννη προερχόμενη εκ της αλλοίωσης, κρυστάλλωση «δίκην φύλλων πτέρης» (Χρώση Παπανικολάου, x10).



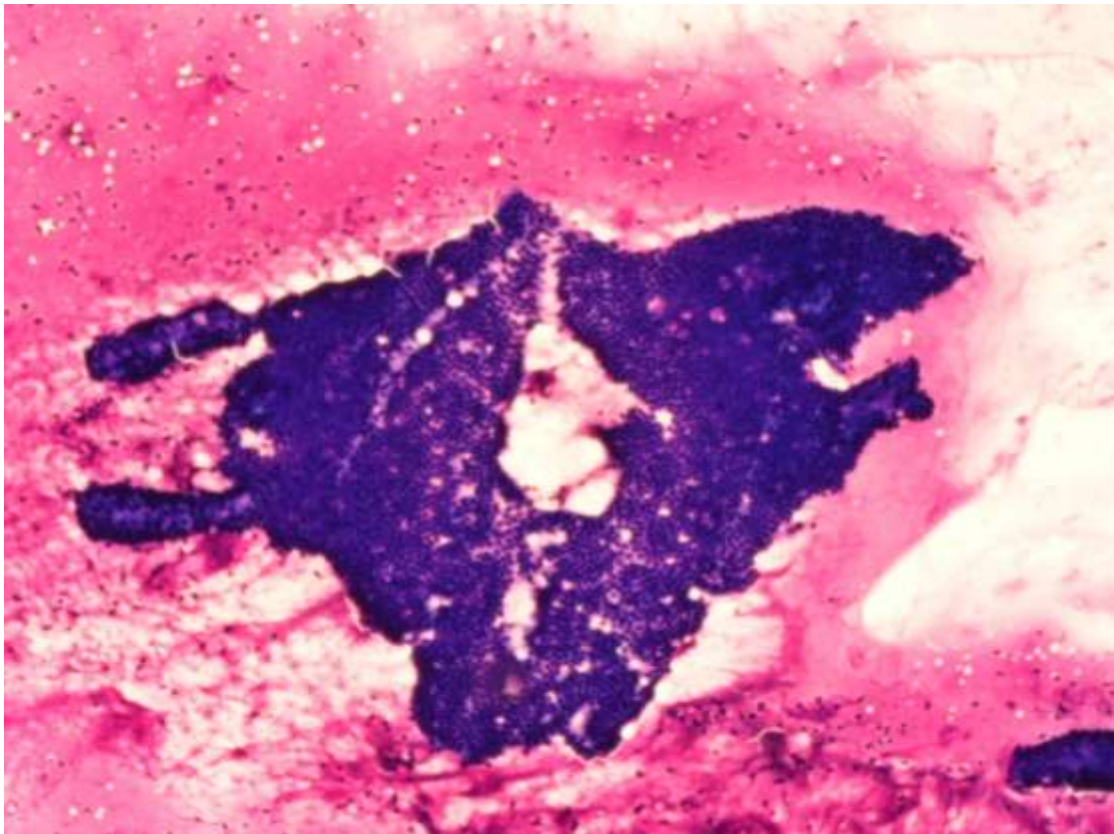
Εικόνα 9. IPMN με επενδύον επιθήλιο γαστρικού τύπου με χαμηλόβαθμη δυσπλασία (Χρώση Η-Ε, x10).



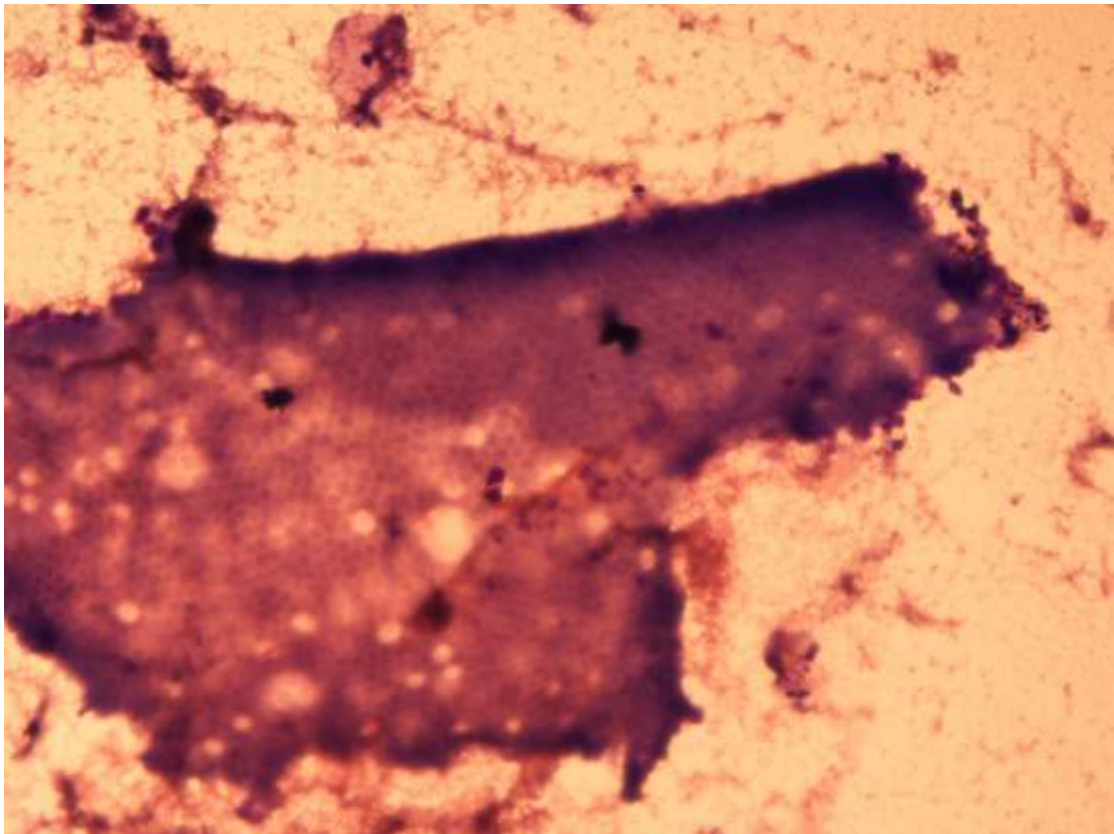
Εικόνα 10. Επιμόλυνση εκ του γαστρικού επιθηλίου. Παρουσία βλεννοπαραγωγών κυττάρων, του τύπου gastric foveolar (Χρώση MGG, x40).



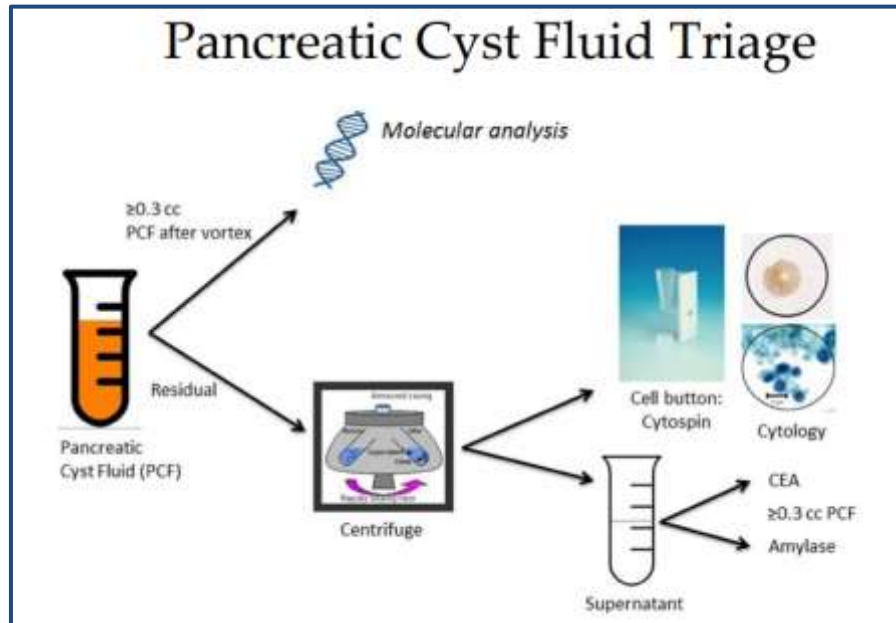
Εικόνα 11. Επιμόλυνση εκ του δωδεκαδακτύλου. Επίπεδη άθροιση αδενικών κυττάρων με αρχιτεκτονική «δίκην μελισσοκηρήθρας», με εμβόλιμα λαγηνοειδή κύτταρα (Χρώση MGG, x10).



Εικόνα 12. Επιμόλυνση εκ του δωδεκαδακτύλου. Επίπεδη άθροιση αδενικών κυττάρων με αρχιτεκτονική «δίκην μελισσοκηρήθρας», με εμβόλιμα λαγηνοειδή κύτταρα, παρουσία ανατομικού ορίου με ψηκτροειδή παρυφή (Χρώση MGG, x10).



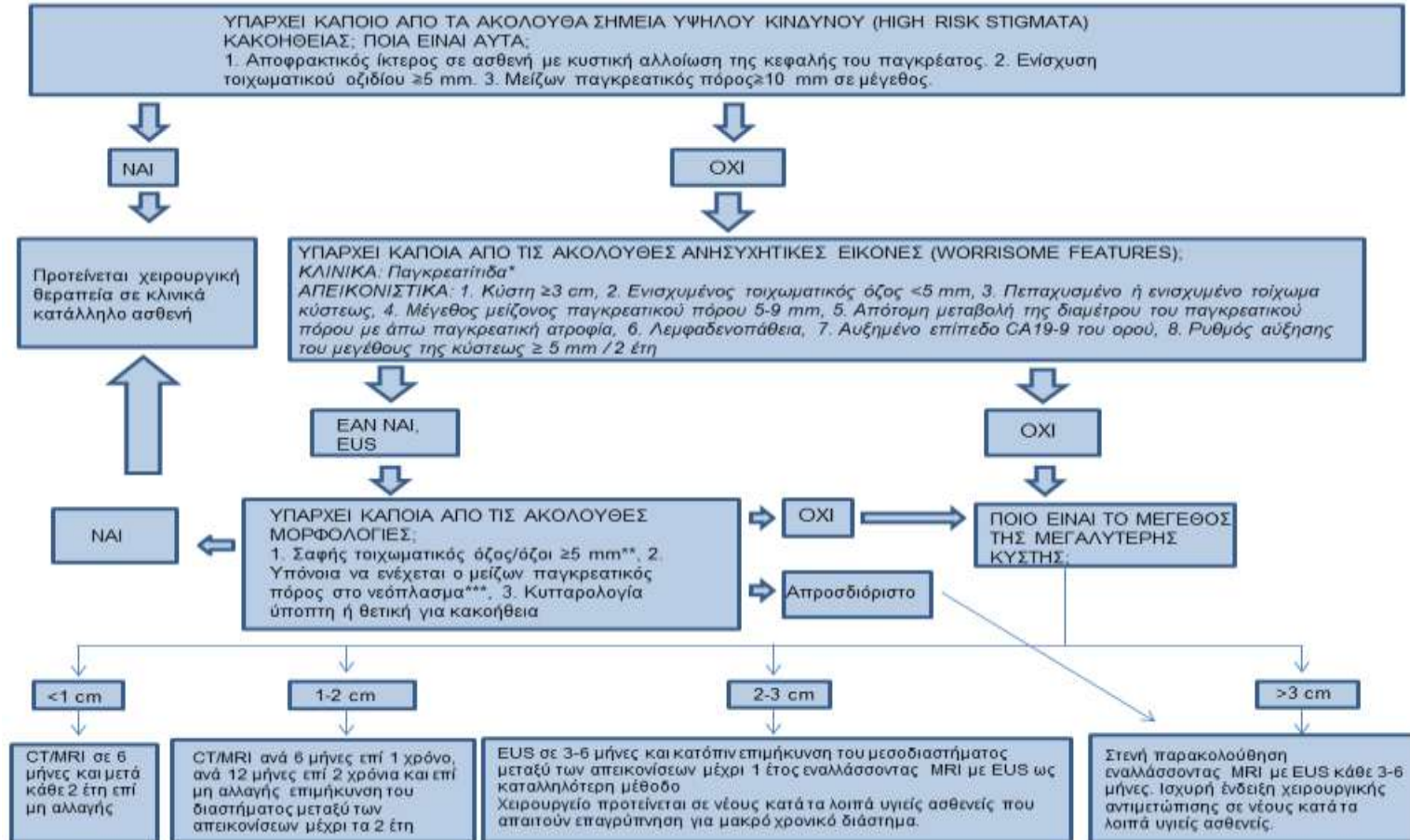
Εικόνα 13. Διαχείριση του υγρού παγκρεατικής κύστεως (Courtesy: M.B. Pitman)



No-ROSE

- Cysts
 - Direct smears
 - If fluid thick enough
 - Fresh undiluted cyst fluid
 - CEA; Amylase
 - Molecular
 - Cytology
 - Cytospin
 - Cellblock

Εικόνα 14. Αλγόριθμος για τη διαχείριση υπόνοιας για BD-IPMN.

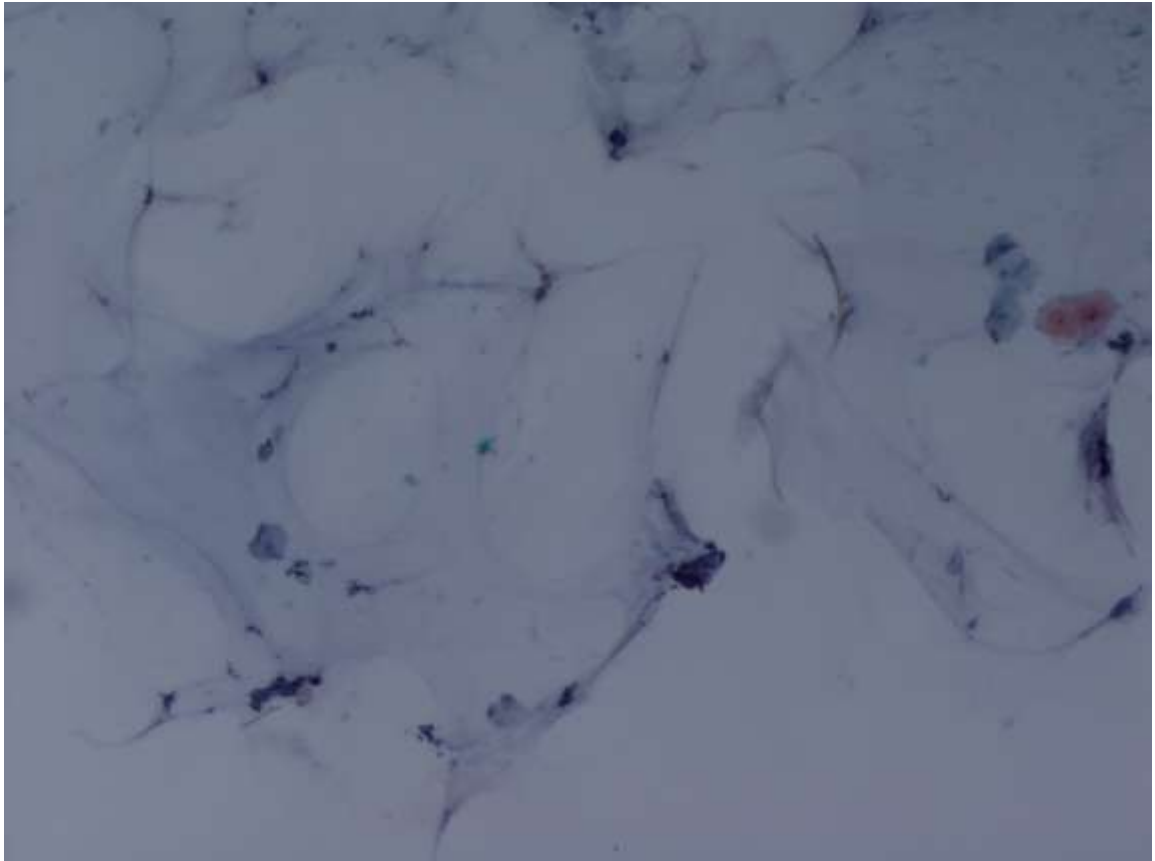


*Η παγκρεατίτιδα ενδεχομένως αποτελεί ένδειξη χειρουργικής επέμβασης για ανακούφιση των συμπτωμάτων.

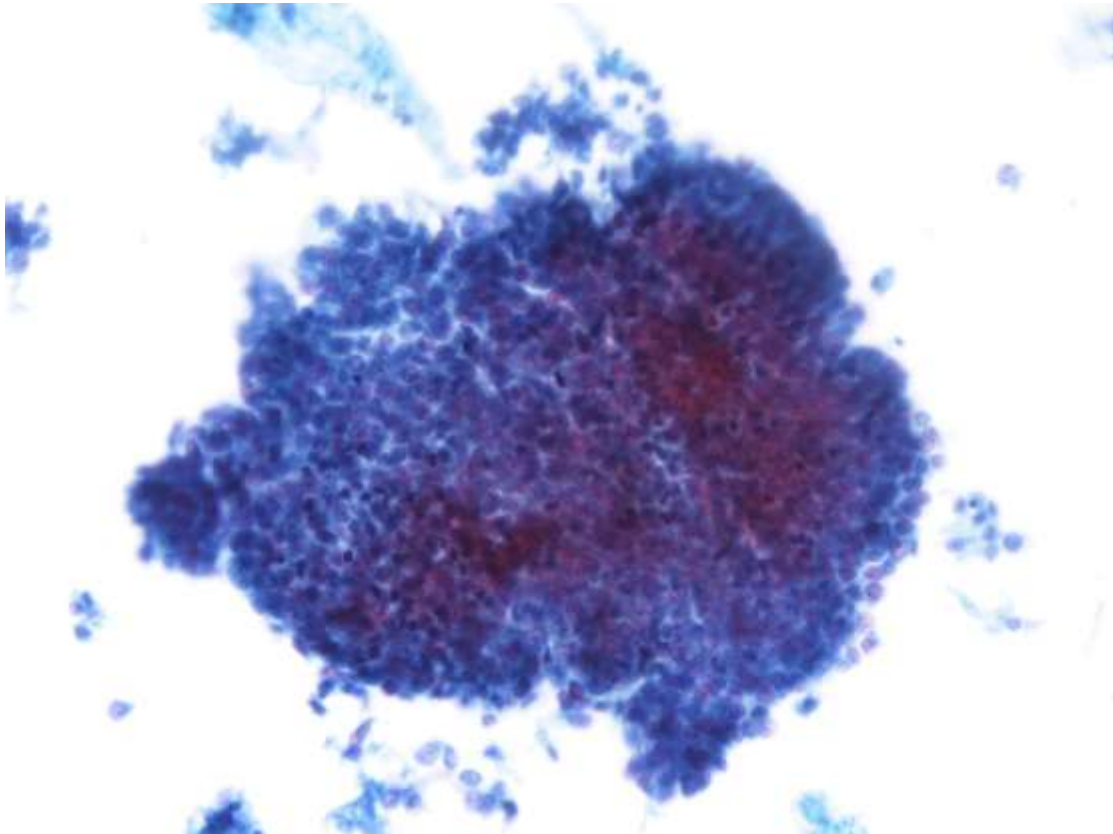
**Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη βλέννη. Η βλέννη δυνατόν να μετακινηθεί ή με αλλαγή της θέσης του ασθενούς ή με έκπλυση της κύστεως και δεν παρουσιάζει ροή στο Doppler. Αντιθέτως, ο τοιχωματικός όζος στερείται κινητικότητας, παρουσιάζει ροή στο Doppler και η FNA του όζου αναδεικνύει νεοπλασματικό ιστό.

***Η παρουσία πεπαχυσμένων τοιχωμάτων της κύστεως, ενδοπορικής βλέννης ή τοιχωματικού όζου συνηγορεί υπέρ συμμετοχής του κυρίως παγκρεατικού πόρου στο νεόπλασμα. Επί απουσίας τους, δεν είναι βέβαιο ότι ενέχεται ο κυρίως παγκρεατικός πόρος.

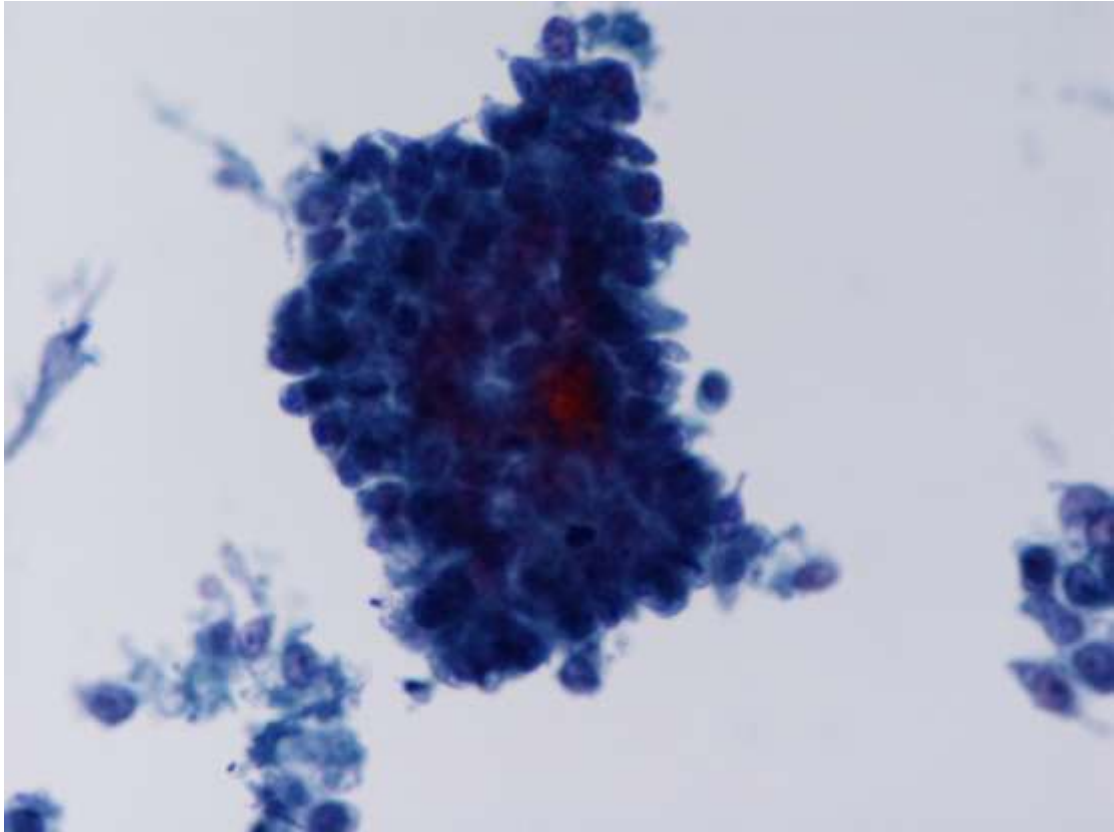
Εικόνα 15. Λεπτόρρευστη βλέννη σε κυτταρολογία υγρής φάσης, «δίκην πτυχώσεως λεπτού υφάσματος» (Χρώση Παπανικολάου, x20).



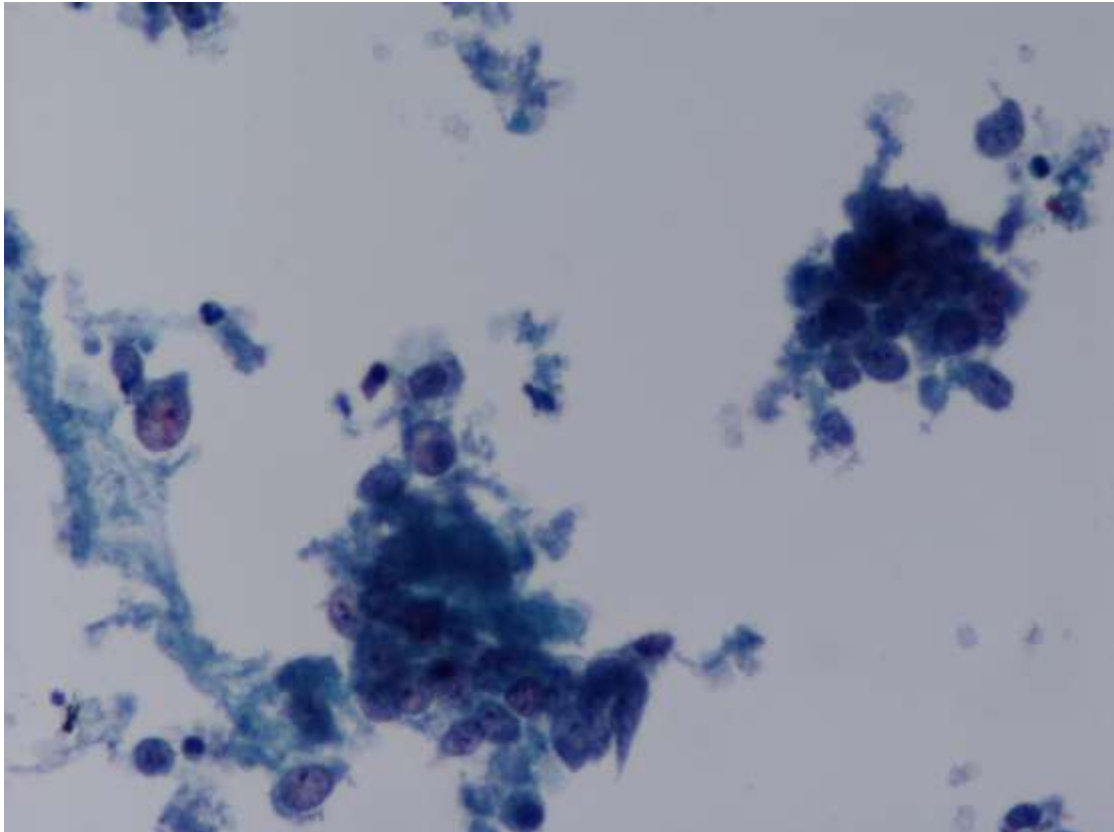
Εικόνα 16. Κυτταρολογία υγρής φάσης. Θηλόμορφη τρισδιάστατη άθροιση, επί το πλείστον υποχρωματικοί πυρήνες και εστιακά διακριτό πυρήνιο, ευρήματα συνηγορητικά υπέρ τουλάχιστον υψηλού βαθμού δυσπλασίας (Χρώση Παπανικολάου, x10).



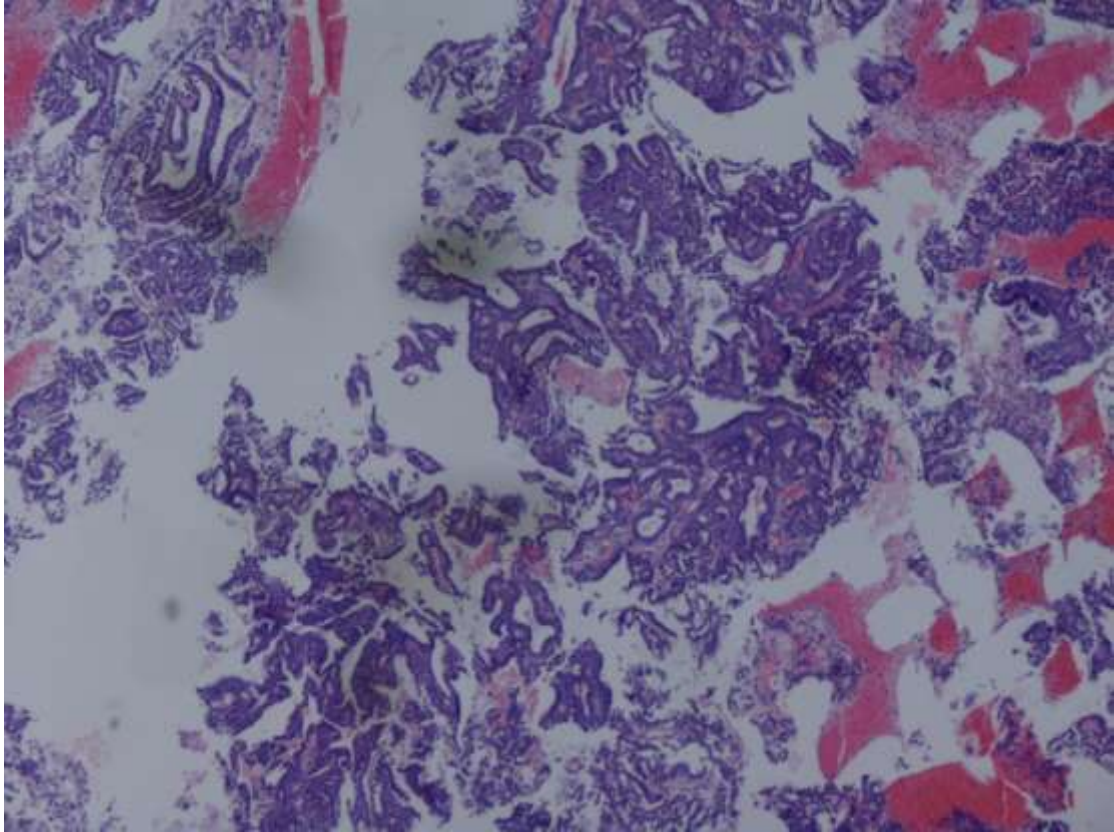
Εικόνα 17. Κυτταρολογία υγρής φάσης. Υπερχρωματικοί και υποχρωματικοί ευμεγέθεις και ανισομεγέθεις πυρήνες με αλληλεπικάλυψη και διακριτό πυρήνιο, ευρήματα συνηγορητικά υπέρ τουλάχιστον υψηλού βαθμού δυσπλασίας (Χρώση Παπανικολάου, x20).



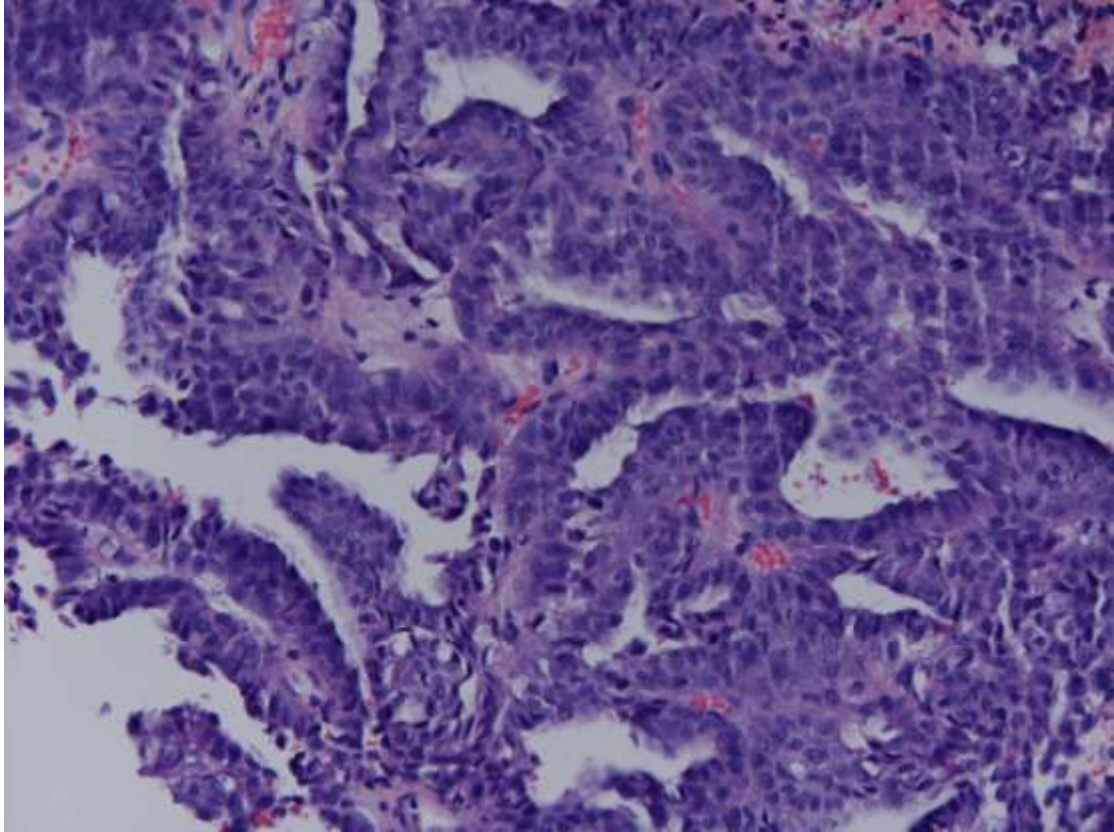
Εικόνα 18. Κυτταρολογία υγρής φάσης. Ευμεγέθεις, ανισομεγέθεις υποχρωματικοί πυρήνες με διακριτό πυρήνιο, εύρημα συνηγορητικό υπέρ τουλάχιστον υψηλού βαθμού δυσπλασίας (Χρώση Παπανικολάου, x40).



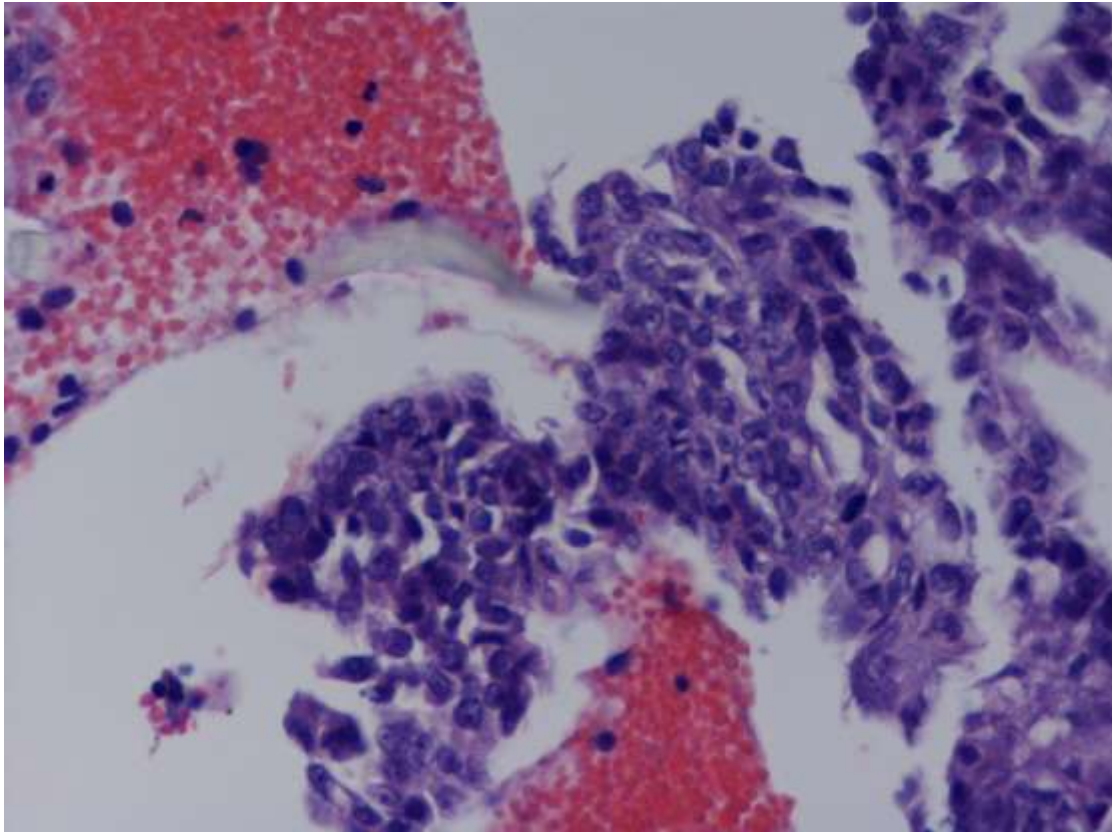
Εικόνα 19. IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. (Cell block, H-E x4).



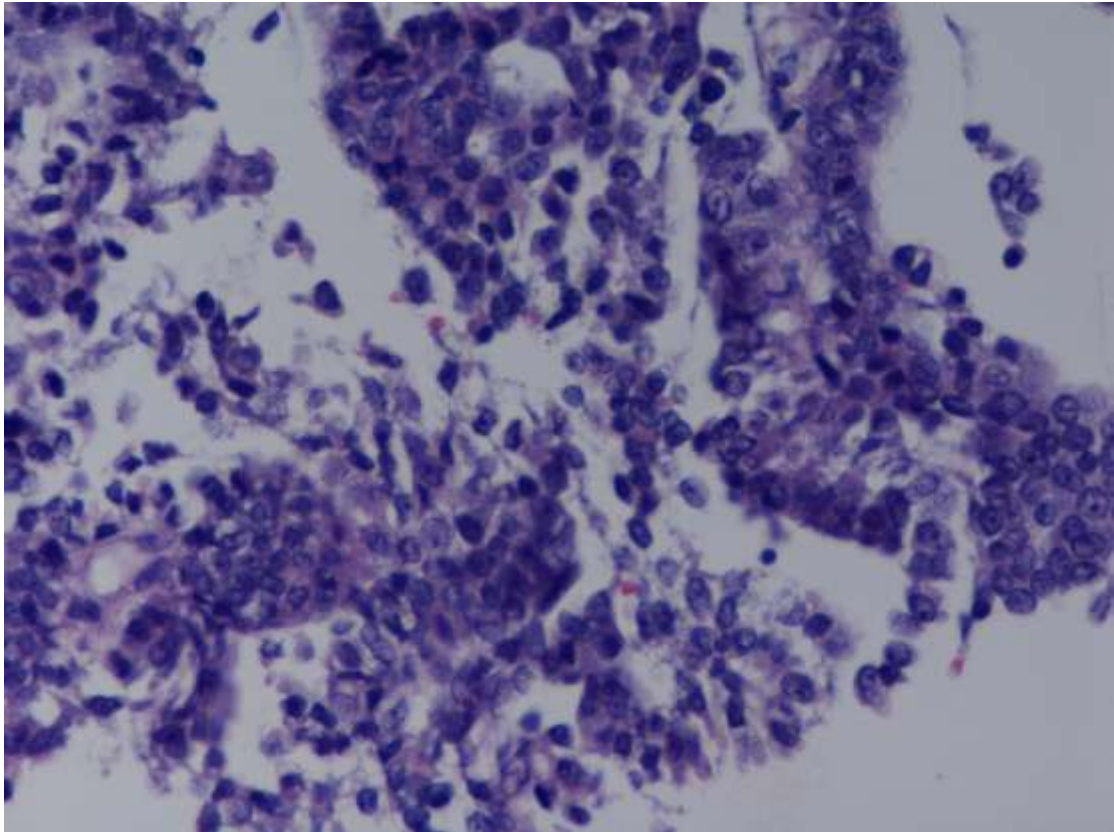
Εικόνα 20. IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. (Cell block, H-E x20).



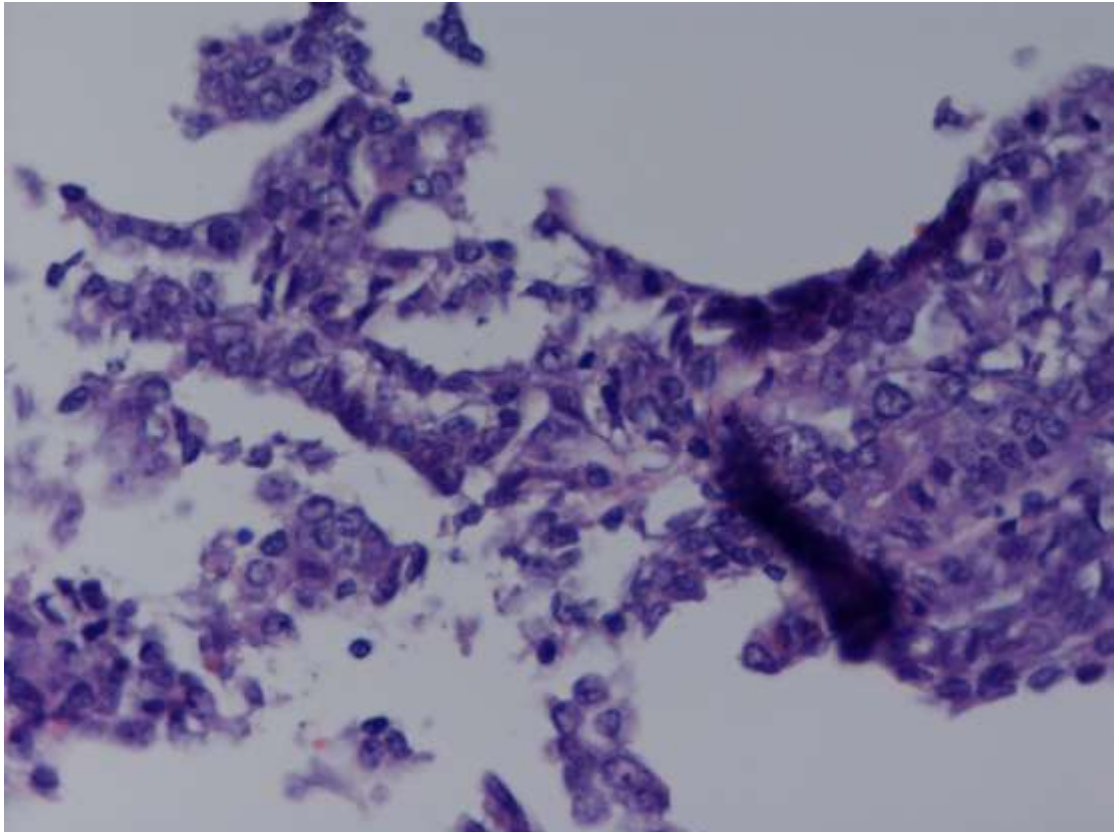
Εικόνα 21. IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Ηθμοειδές πρότυπο ανάπτυξης. (Cell block, H-E x40).



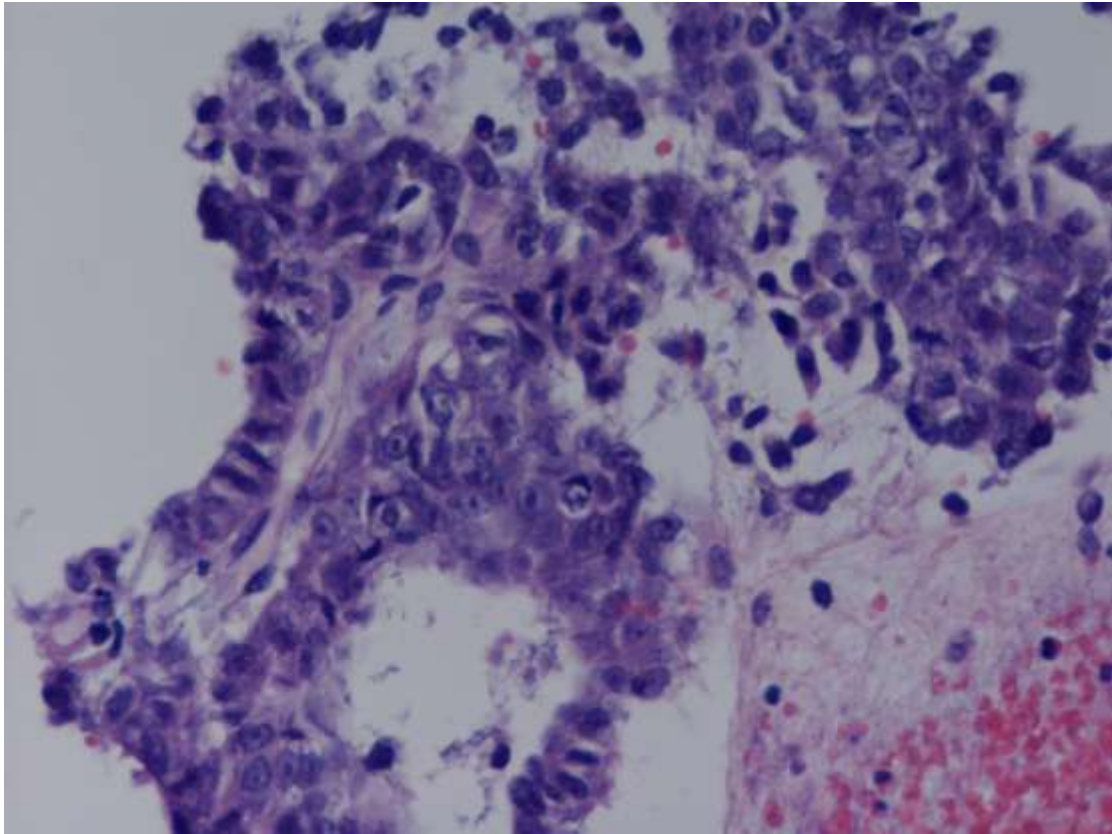
Εικόνα 22. IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Παρατηρούνται πυρηνικά χαρακτηριστικά καλώς διαφοροποιημένου πορογενούς αδενοκαρκινώματος χωρίς στοιχεία νέκρωσης (Cell block, H-E x40).



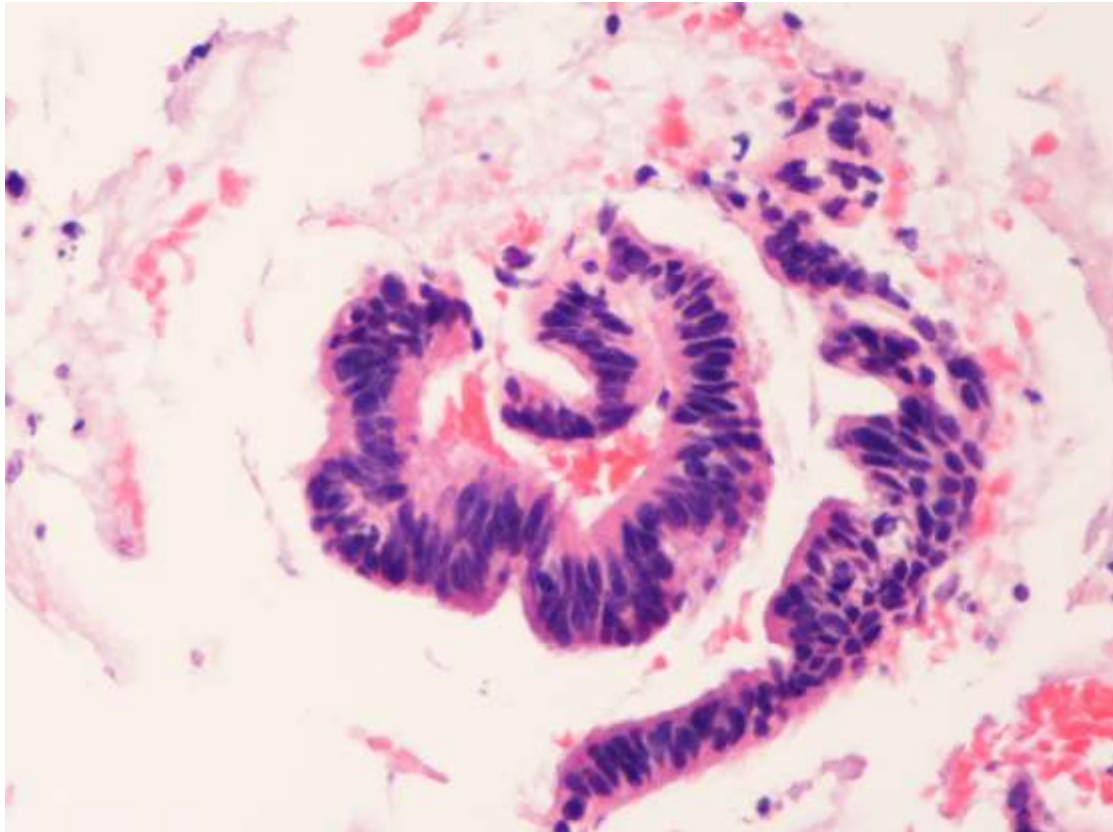
Εικόνα 23. IPMN με υψηλόβαθμη δυσπλασία. Παρατηρούνται πυρηνικά χαρακτηριστικά καλώς διαφοροποιημένου πορογενούς αδενοκαρκινώματος χωρίς στοιχεία νέκρωσης (Cell block, H-E x40).



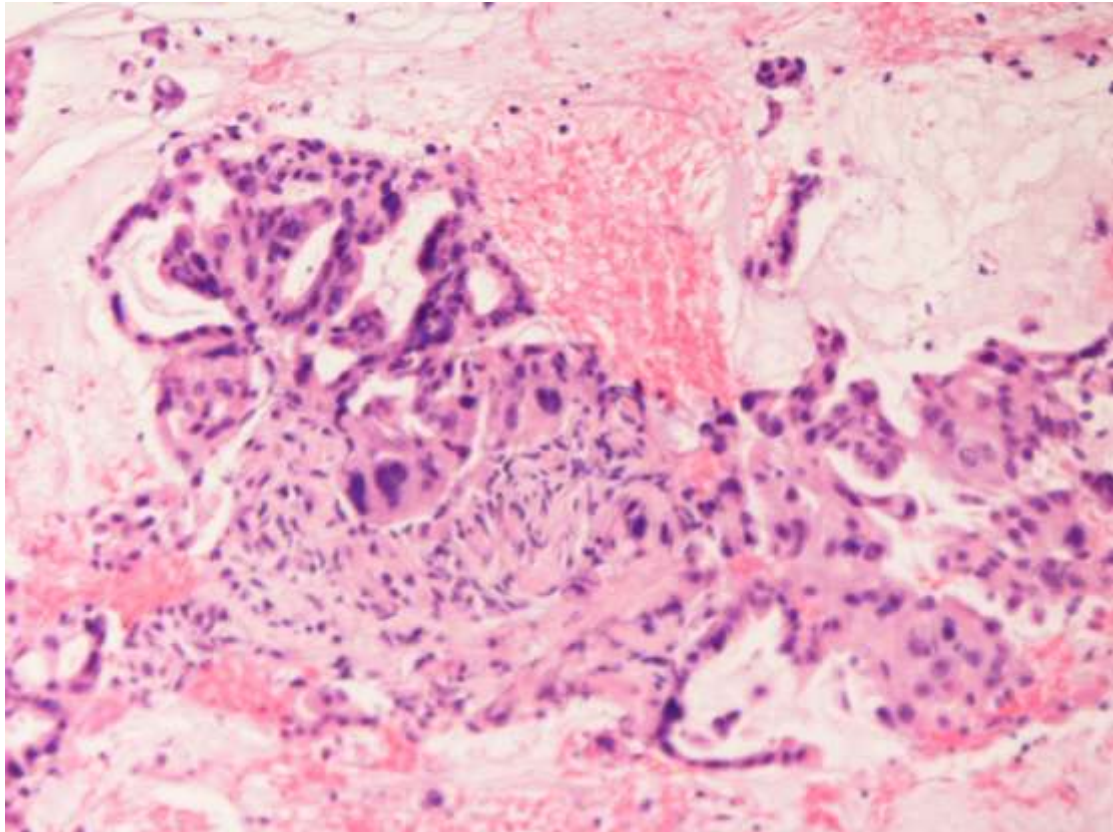
Εικόνα 24. IPMN με υψηλόβαθμη ατυπία, πιθανότατα διηθητικό. Παρατηρούνται οι χαρακτηριστικοί υπερ- και υποχρωματικοί πυρήνες (Cell block, H-E x40).



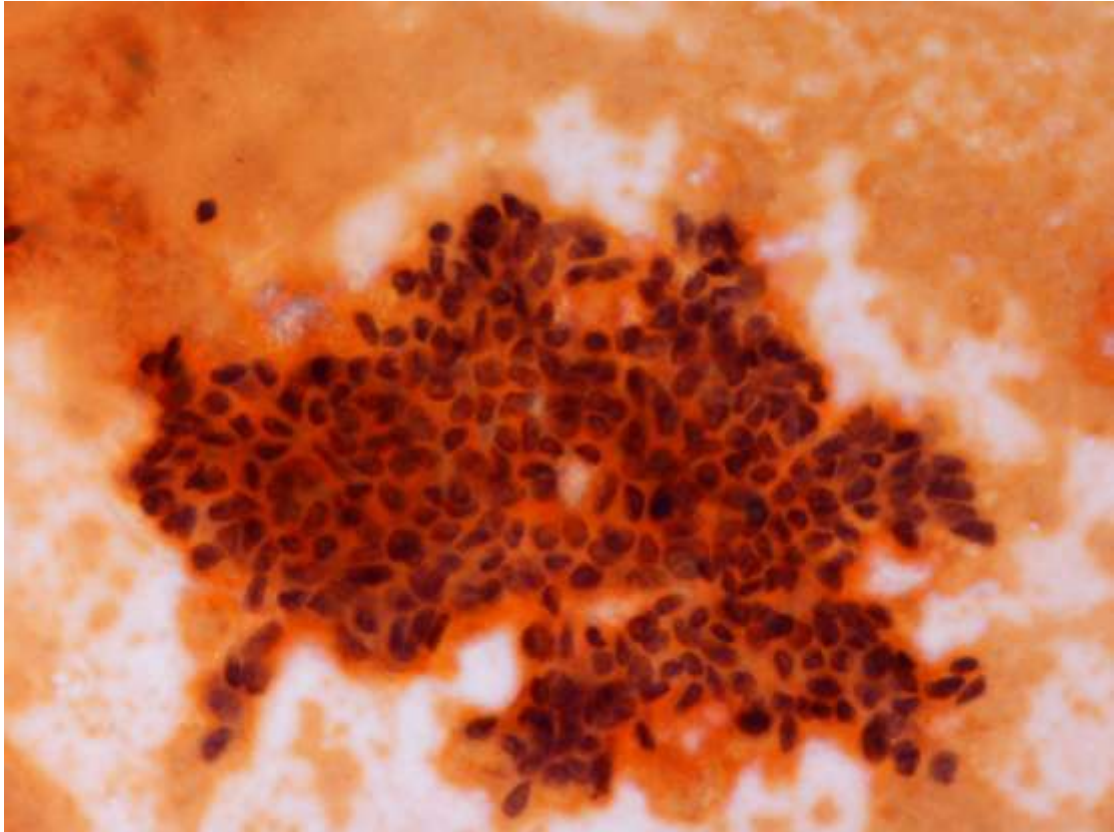
Εικόνα 25. Αποτρίμματα αδενικών σχηματισμών επενδύμενα από εντόνως δυσπλαστικό επιθήλιο (Cell block, Η-Ε x40).



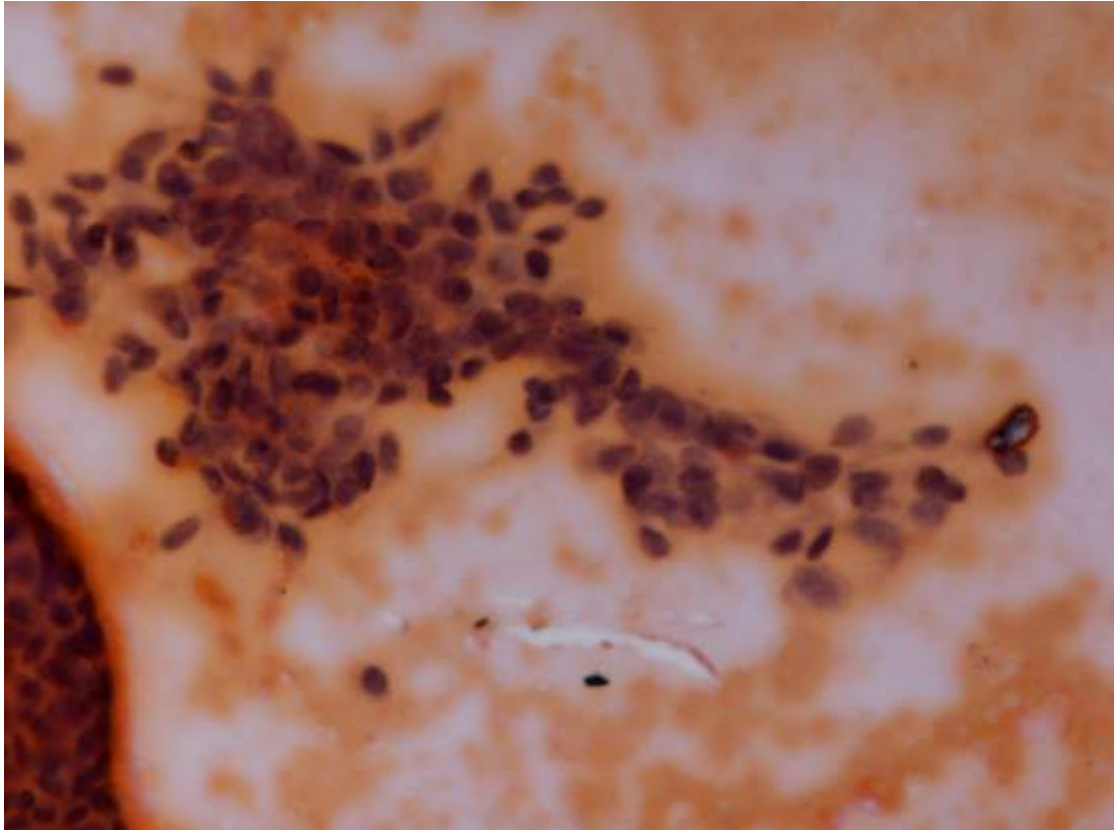
Εικόνα 26. Αδενικοί σχηματισμοί (back-to-back) επενδυμένοι από κακοήγη κύτταρα (Cell block, H-E x20).



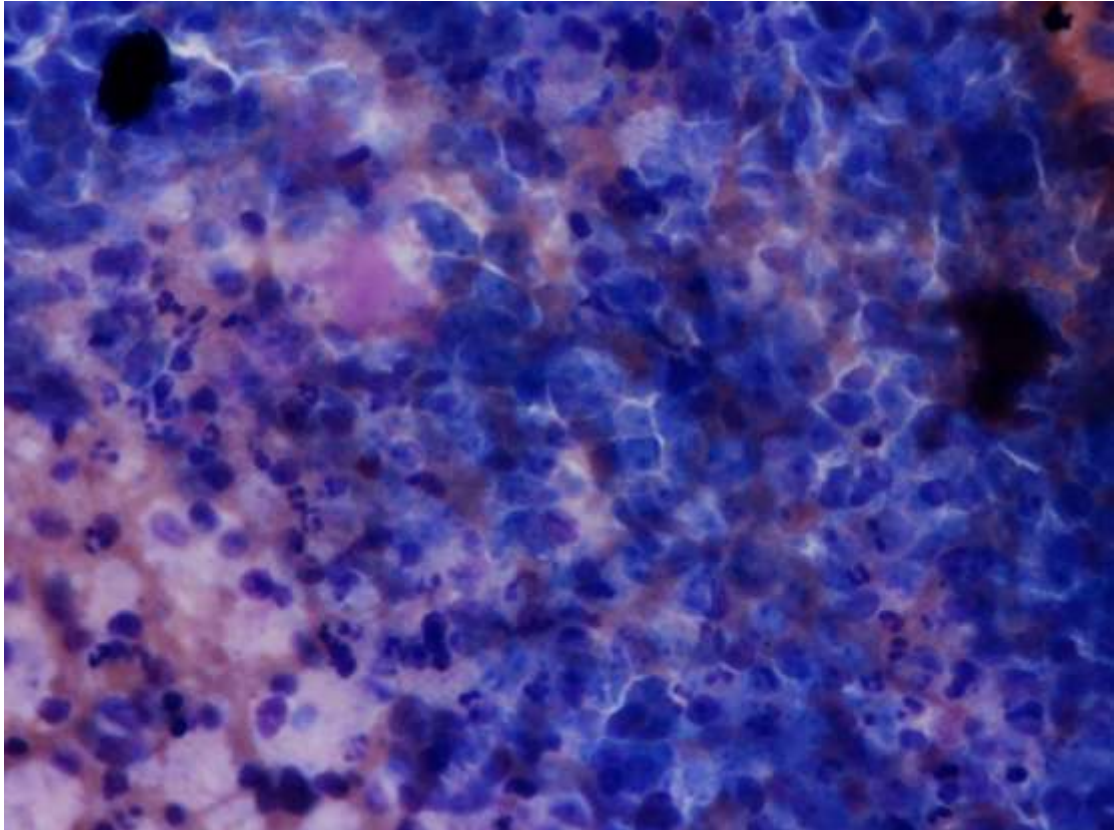
Εικόνα 27. Υπερ- και υποχρωματικοί, ευμεγέθεις και ανισομεγέθεις πυρήνες με απώλεια προσανατολισμού και εστιακά παρουσία διακριτού πυρηνίου, ευρήματα συνηγορητικά υπέρ τουλάχιστον υψηλού βαθμού δυσπλασίας (Χρώση Παπανικολάου, x40).



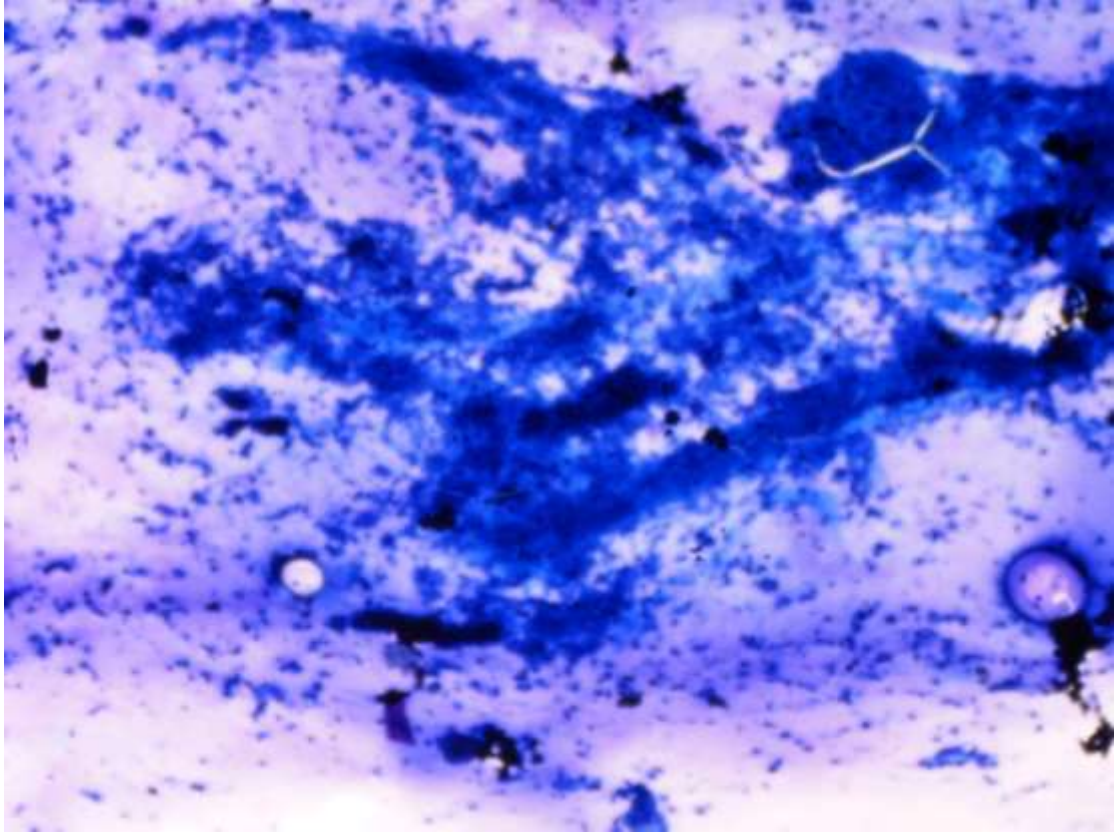
Εικόνα 28. Υπερ- και υποχρωματικοί, ευμεγέθεις και ανισομεγέθεις πυρήνες με απώλεια προσανατολισμού και εστιακά παρουσία διακριτού πυρηνίου, ευρήματα συνηγορητικά υπέρ υψηλού βαθμού δυσπλασίας, της διηθήσεως μη αποκλεισμένης (Χρώση Παπανικολάου, x40).



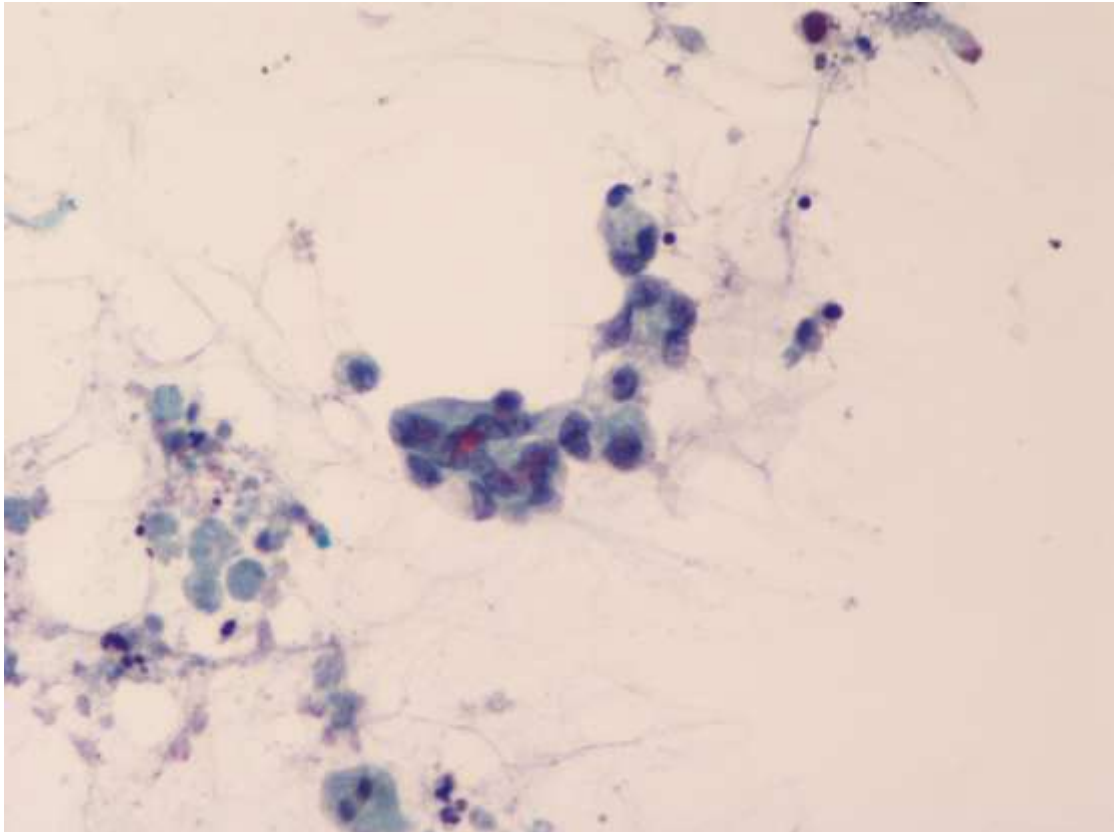
Εικόνα 29. Υπερ- και υποχρωματικοί, ευμεγέθεις και ανισομεγέθεις πυρήνες με απώλεια πυρηνικού προσανατολισμού και αλληλεπικάλυψη και εστιακά έντονο πυρήνιο, ευρήματα συνηγορητικά υπέρ υψηλού βαθμού δυσπλασίας, της διηθήσεως μη αποκλεισμένης (Χρώση MGG, x40).



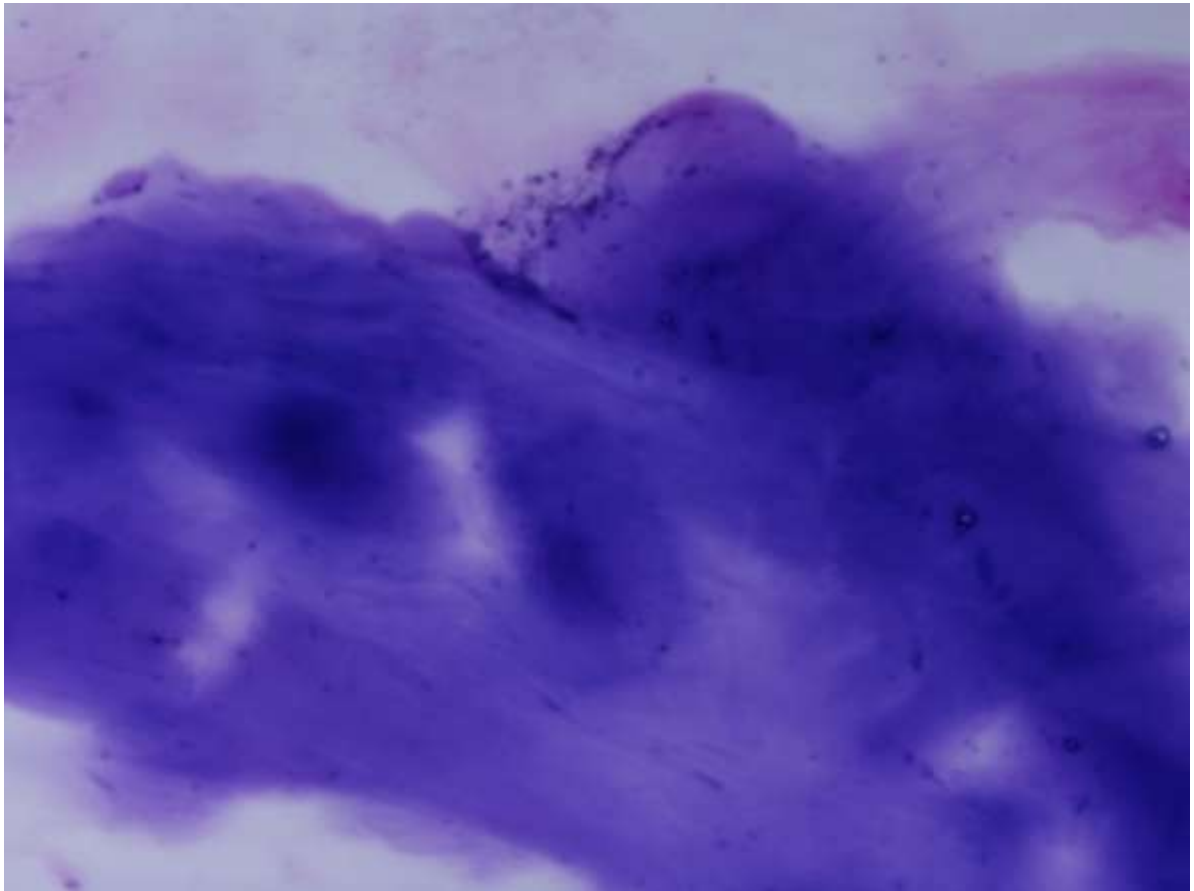
Εικόνα 30. Λεπτόρρευση βλέννη αλλοίωσης με συνυπάρχουσα νέκρωση του υποστρώματος ενδεικτική διήθησης (Χρώση MGG, x20).



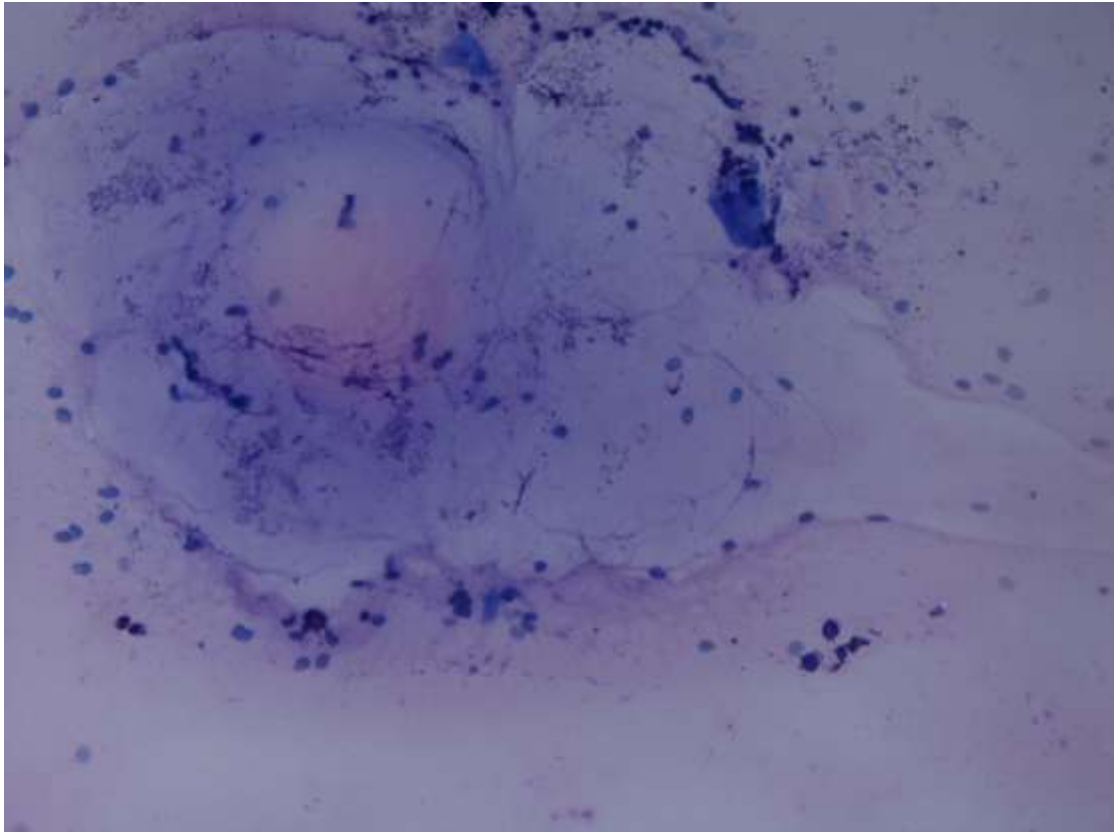
Εικόνα 31. Κυτταρολογία υγρής φάσης. Ευμεγέθεις ανισομεγέθεις πυρήνες με διακριτό πυρήνιο και νεκρωτικό υπόστρωμα ενδεικτικό διήθησης (Χρώση Παπανικολάου, x40).



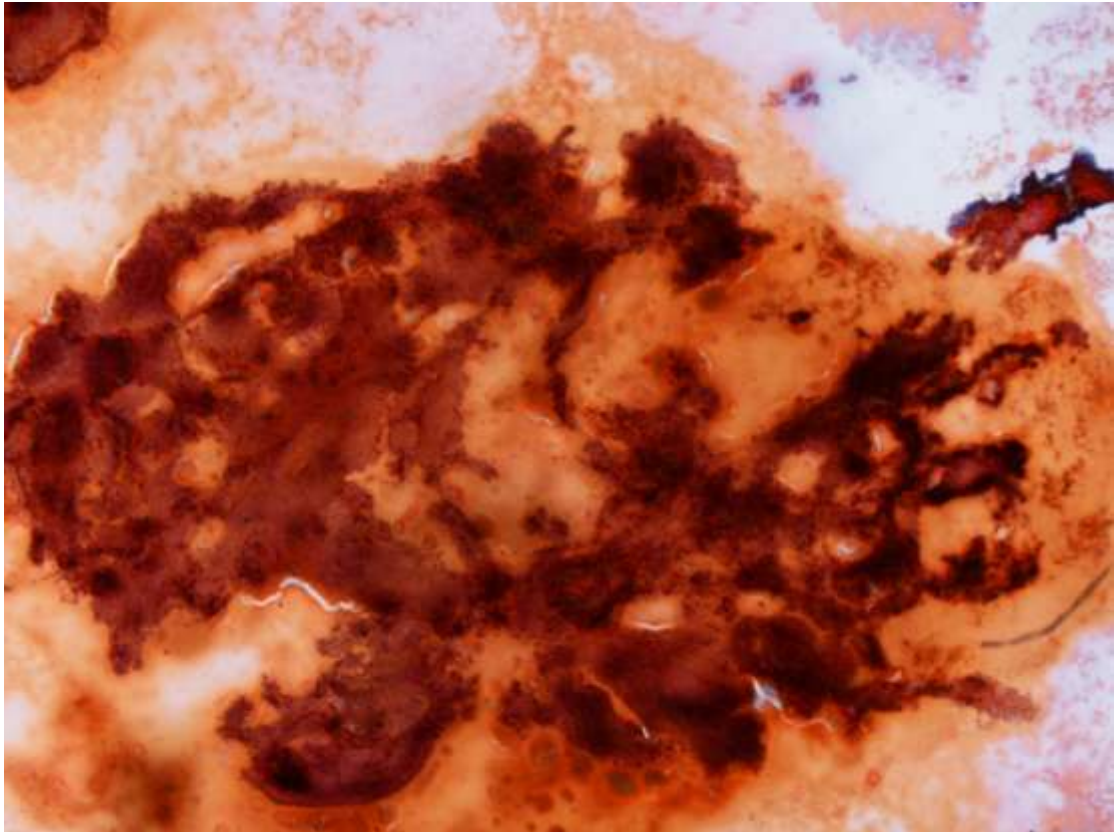
Εικόνα 32. Παχύρρευστη βλέννη τύπου κολλοειδούς προερχόμενη εκ της αλλοίωσης. Συμβατική κυτταρολογία (Χρώση MGG x20).



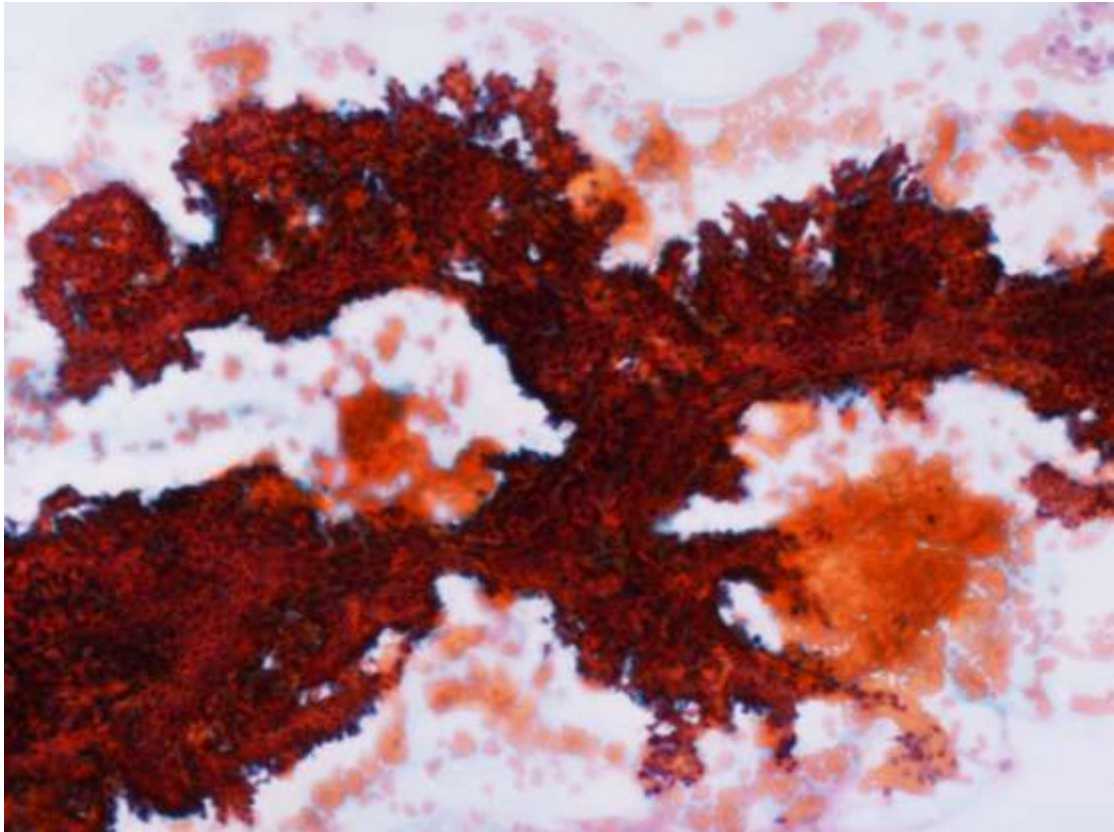
Εικόνα 33. Λεπτόρρευστη βλέννη προερχομένη εκ της αλλοίωσης με παγιδευμένα φλεγμονώδη στοιχεία και εκφυλισμένα αδενικά εντός αυτής. Συμβατική κυτταρολογία (Χρώση MGG, x20).



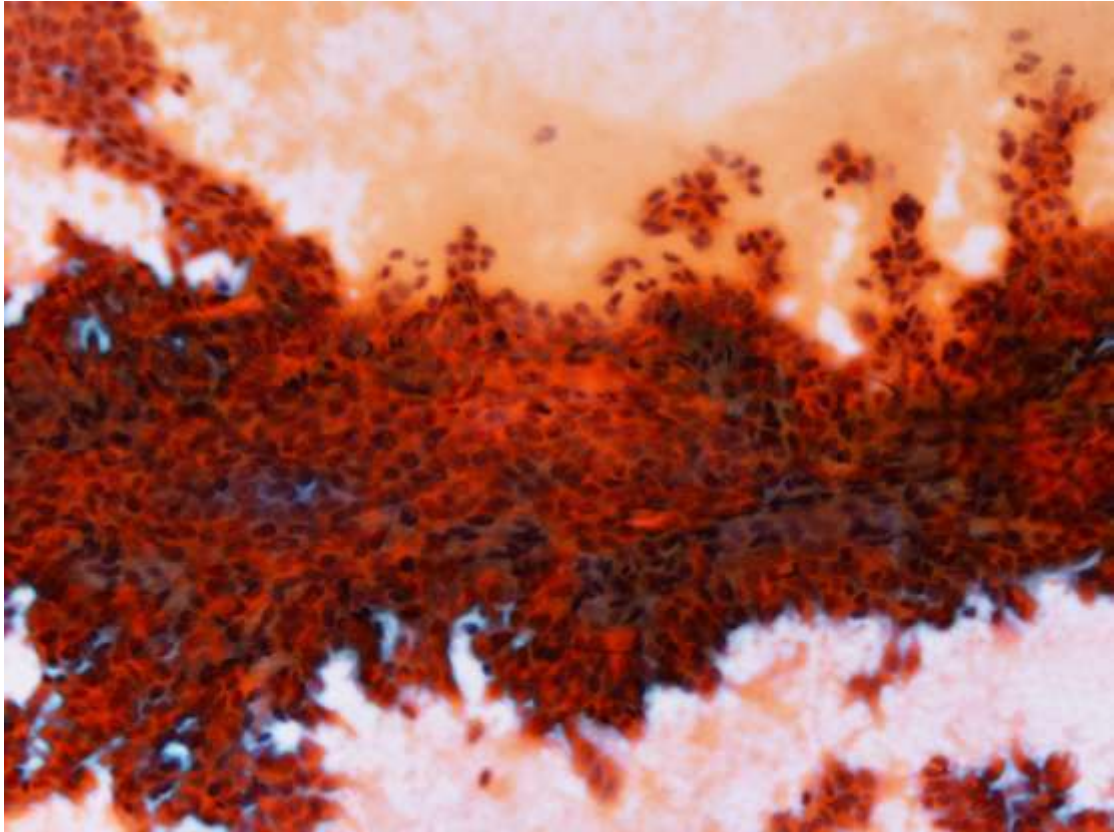
Εικόνα 34. Κυτταροβριθές επίχρισμα με διακλαδιζόμενες θηλώδεις αθροίσεις και υποσημαινόμενους αγγειοσυνδετικούς άξονες, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση Παπανικολάου, x4).



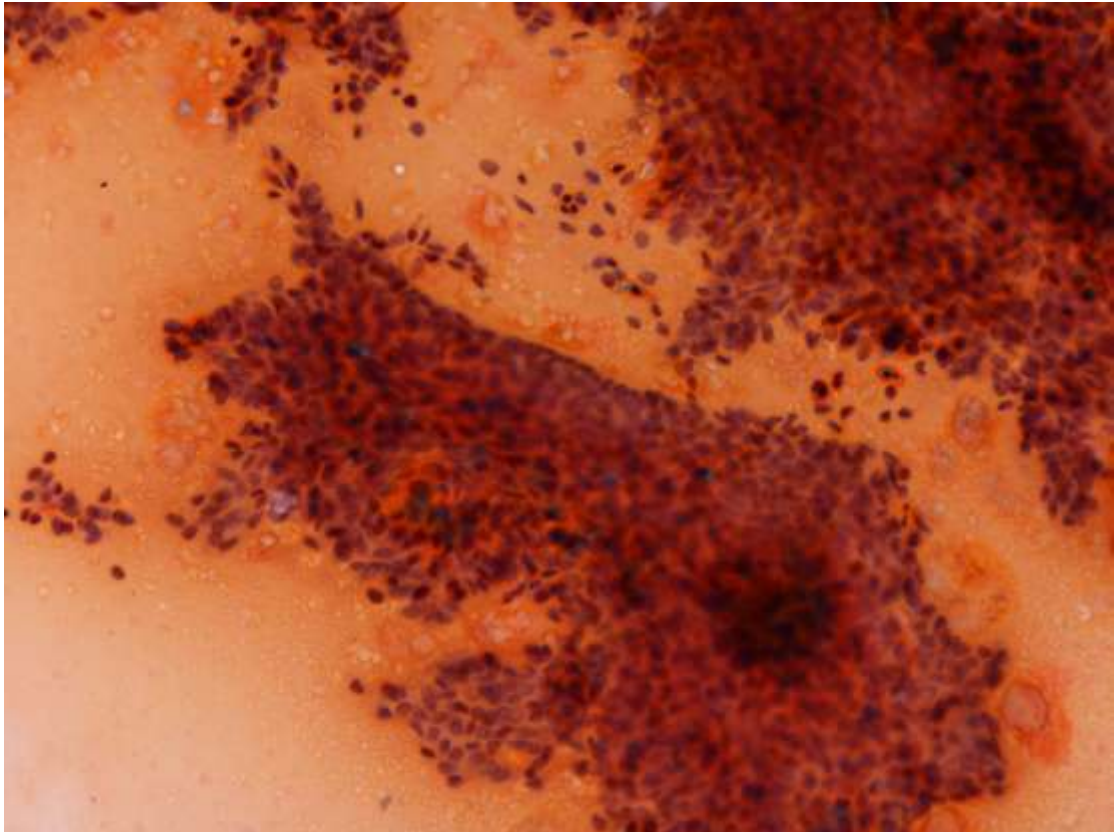
Εικόνα 35. Χαρακτηριστική κυτταροβρίθεια, διακλαδιζόμενες θηλές με υποσημνιόμενους αγγειοσυνδετικούς άξονες, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση Παπανικολάου, x10).



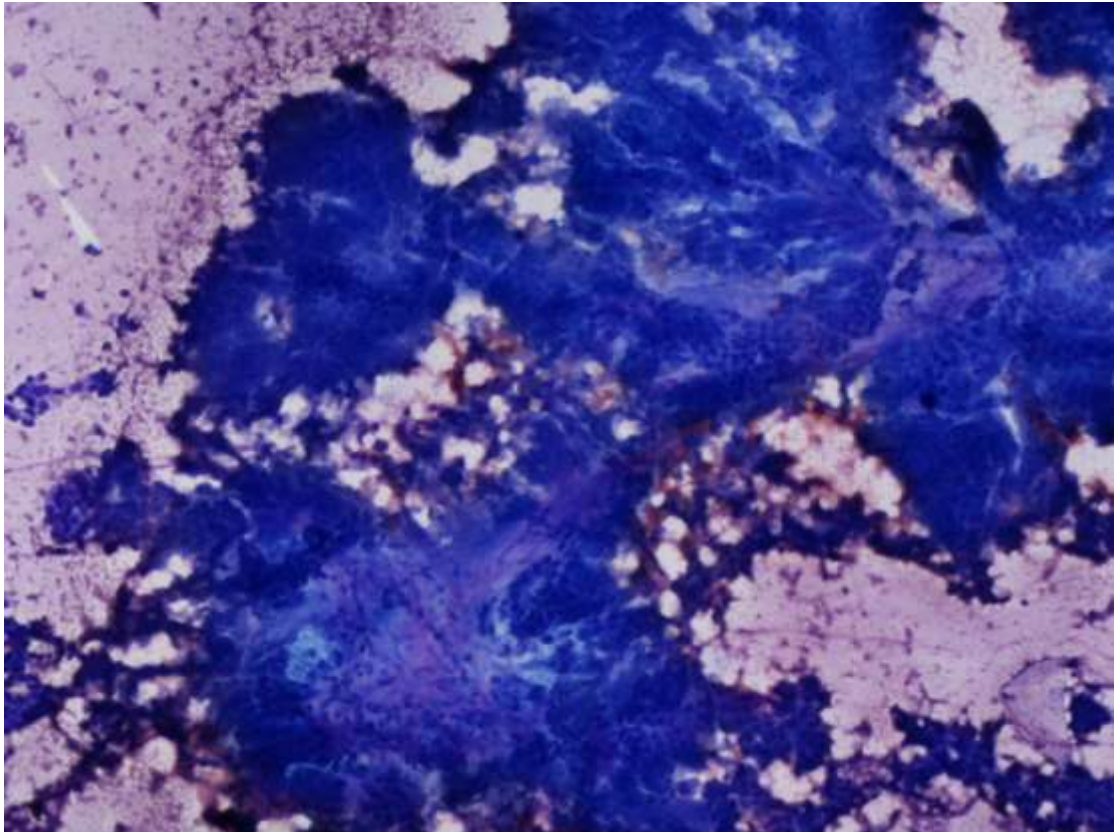
Εικόνα 36. Ευμεγέθους συμπαγής άθροιση με τάση θηλοειδούς διαμόρφωσης, υποσημνιόμενο αγγειοσυνδετικό άξονα και παρουσία μικρών εκβλαστήσεων, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση Παπανικολάου, x20).



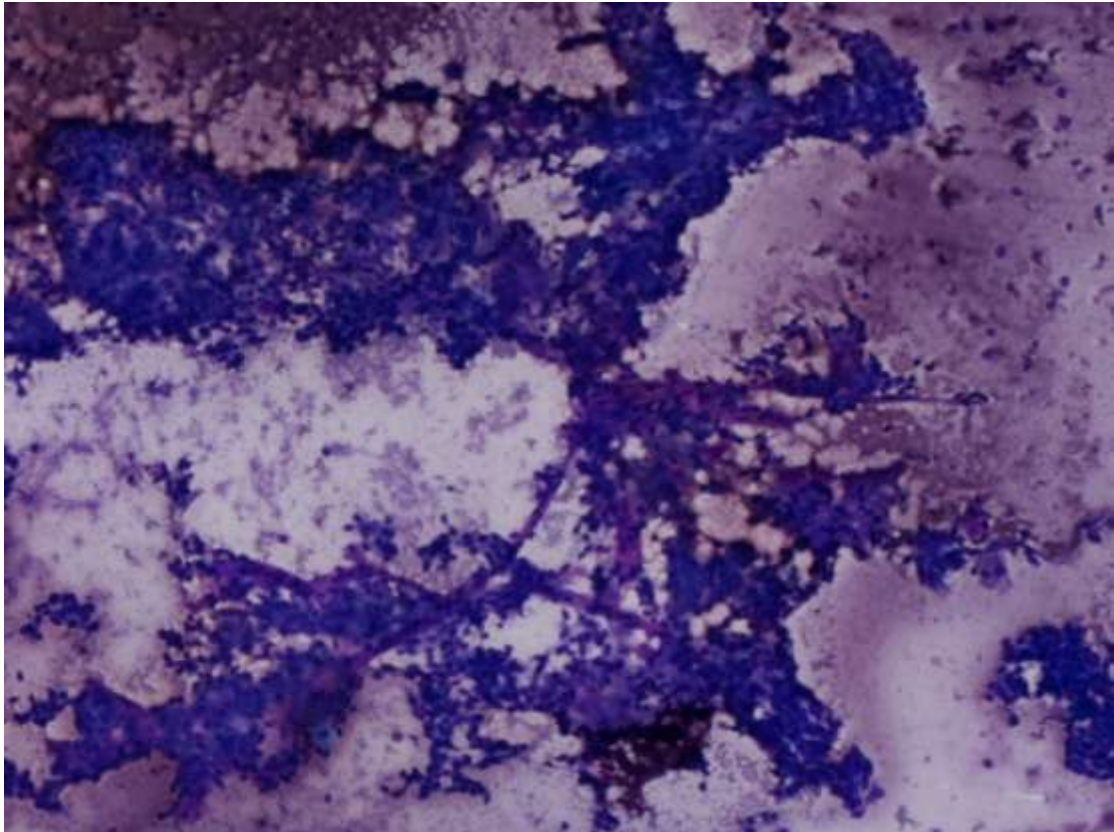
Εικόνα 37. Ευμεγέθους συμπαγής άθροιση με παρουσία ανατομικού ορίου, υπερ- και υποχρωματικών πυρήνων, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση Παπανικολάου, x20).



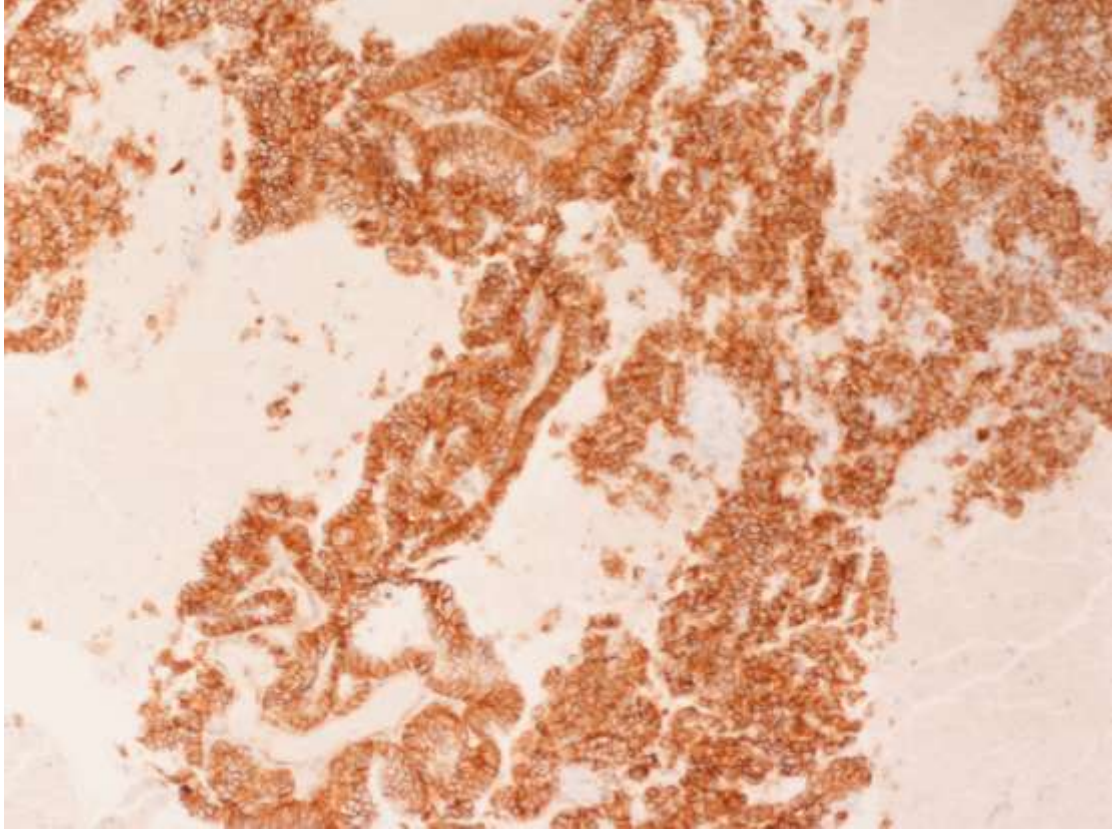
Εικόνα 38. Κυτταροβριθείς επίχρισμα, θηλόμορφες διακλαδιζόμενες αθροίσεις με αγγειοσυνδετικούς άξονες, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση MGG, x10).



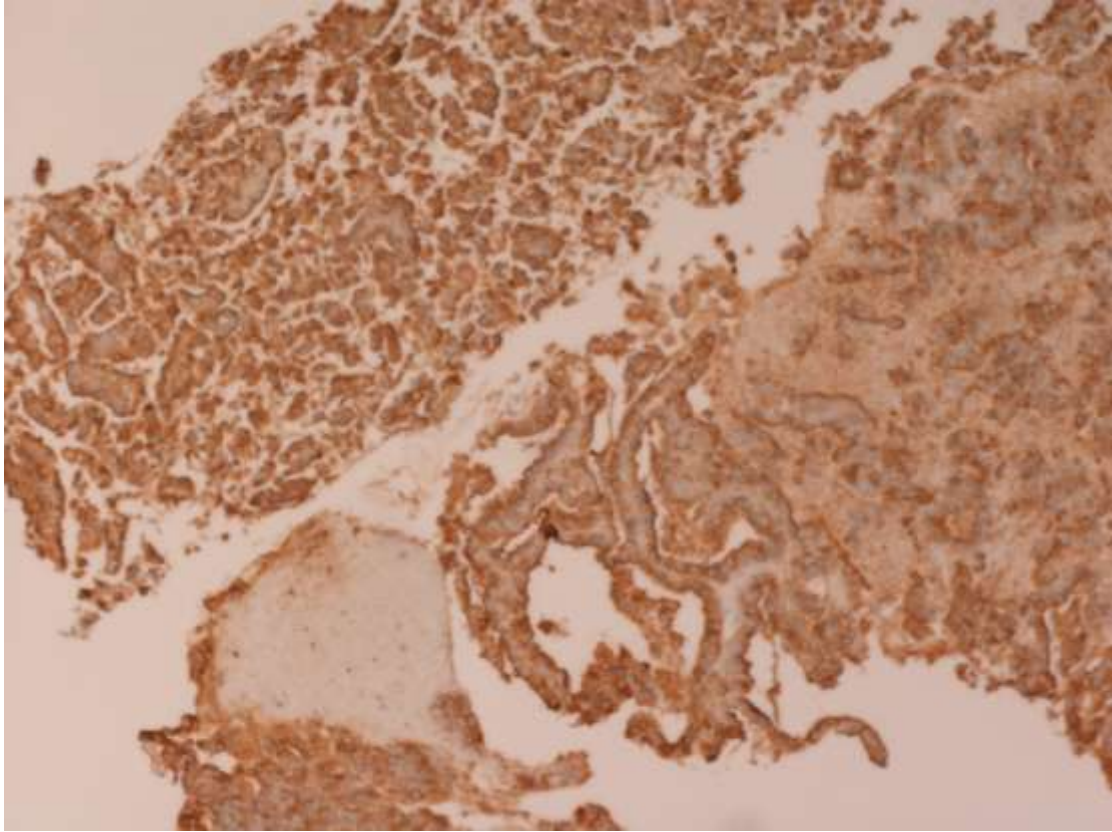
Εικόνα 39. Απογυμνωμένες διακλαδιζόμενες θηλώδεις αθροίσεις με διαπλεκόμενους τους εναπομείναντες αγγειοσυνδετικούς άξονες, αρχιτεκτονική συνηγορητική υπέρ υψηλόβαθμης αλλοίωσης (Χρώση MGG, x10).



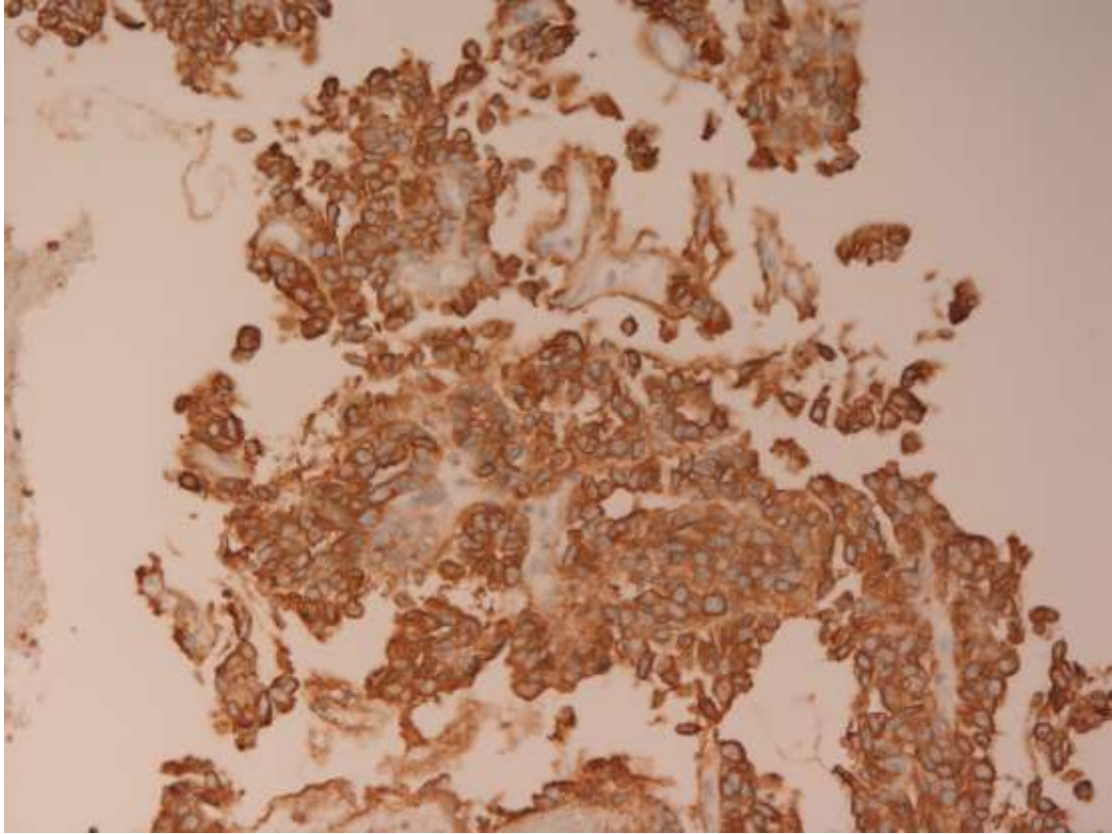
Εικόνα 40. Ανοσοϊστοχημική χρώση MUC1 σε διηθητικό IPMN (Cell block, x20).



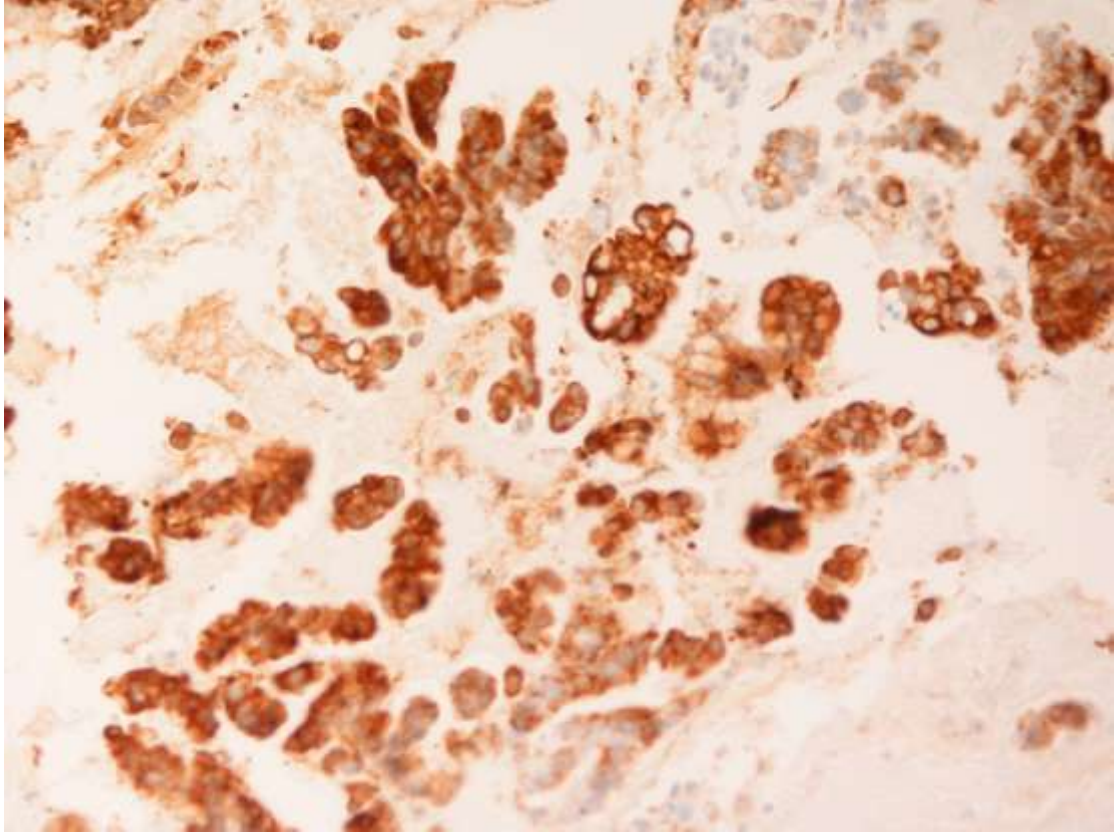
Εικόνα 41. Ανοσοϊστοχημική χρώση MUC2 σε διηθητικό IPMN (Cell block, x20).



Εικόνα 42. Ανοσοϊστοχημική χρώση MUC5AC σε διηθητικό IPMN (Cell block, x20).



Εικόνα 43. Ανοσοϊστοχημική χρώση CK20 σε διηθητικό IPMN (Cell block, x20).



ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Campbell F, Verbeke CS. *Pathology of the Pancreas*. London, UK: Springer 2013.
- [2] Hruban RH, Pitman MB, Klimstra DS. *Tumors of the Pancreas. AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 2007.
- [3] Matsuoka L, Parekh D. The minimally invasive approach to surgical management of pancreatic diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41: 77-101.
- [4] Horiguchi S, Kamisawa T. Major duodenal papilla and its normal anatomy. *Dig Surg*. 2010;27: 90-3.
- [5] Suda K. Histopathology of the minor duodenal papilla. *Dig Surg*. 2010;27: 137-9.
- [6] Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery*. 2012;152: S4-12.
- [7] Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 2079-84.
- [8] Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Pennacchio S, Paiella S, Paini M, Pea A, Butturini G, Pederzoli P, Bassi C. Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery*. 2012;152: S135-42.
- [9] Adsay NV, Klimstra DS. Cystic forms of typically solid pancreatic tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17: 81-8.
- [10] Lee LY, Hsu HL, Chen HM, Hsueh C. Ductal adenocarcinoma of the pancreas with huge cystic degeneration: a lesion to be distinguished from pseudocyst and mucinous cystadenocarcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2003;11: 235-9.

- [11] Kosmahl M, Pauser U, Anlauf M, Kloppel G. Pancreatic ductal adenocarcinomas with cystic features: neither rare nor uniform. *Mod Pathol.* 2005;18: 1157-64.
- [12] Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg.* 1990;212: 432-43; discussion 44-5.
- [13] Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernandez-del Castillo C, Falconi M, Shimizu M, Yamaguchi K, Yamao K, Matsuno S, International Association of P. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology.* 2006;6: 17-32.
- [14] Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133: 423-38.
- [15] Yamaguchi H, Shimizu M, Ban S, Koyama I, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kawamura S, Kobayashi M, Ishida K, Morikawa T, Motoi F, Unno M, Kanno A, Satoh K, Shimosegawa T, Orihara H, Watanabe T, Nishimura K, Ebihara Y et al. Intraductal tubulopapillary neoplasms of the pancreas distinct from pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2009;33: 1164-72.
- [16] Tajiri T, Tate G, Inagaki T, Kunimura T, Inoue K, Mitsuya T, Yoshida M, Morohoshi T. Intraductal tubular neoplasms of the pancreas: histogenesis and differentiation. *Pancreas.* 2005;30: 115-21.
- [17] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumours of the digestive system.* Geneva, Switzerland: WHO 2010.
- [18] Hruban RH, Takaori K, Klimstra DS, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Biankin SA, Compton C, Fukushima N, Furukawa T, Goggins M, Kato Y, Kloppel G, Longnecker DS, Luttges J, Maitra A, Offerhaus GJ, Shimizu M, Yonezawa S. An

illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28: 977-87.

[19] Longnecker DS, Karagas MR, Tosteson TD, Mott LA. Racial differences in pancreatic cancer: comparison of survival and histologic types of pancreatic carcinoma in Asians, blacks, and whites in the United States. *Pancreas.* 2000;21: 338-43.

[20] Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Kloppel G. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study of six patients. *Cancer.* 1989;64: 1329-35.

[21] Tollefson MK, Libsch KD, Sarr MG, Chari ST, DiMagno EP, Urrutia R, Smyrk TC. Intraductal papillary mucinous neoplasm: did it exist prior to 1980? *Pancreas.* 2003;26: e55-8.

[22] Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, Thayer SP, Falconi M, Mantovani W, Pederzoli P, Warshaw AL. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg.* 2004;239: 678-85; discussion 85-7.

[23] Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, Lillemoe KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239: 788-97; discussion 97-9.

[24] Schnelldorfer T, Sarr MG, Nagorney DM, Zhang L, Smyrk TC, Qin R, Chari ST, Farnell MB. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Arch Surg.* 2008;143: 639-46; discussion 46.

[25] Laffan TA, Horton KM, Klein AP, Berlanstein B, Siegelman SS, Kawamoto S, Johnson PT, Fishman EK, Hruban RH. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191: 802-7.

[26] Fukushima N, Mukai K. Pancreatic neoplasms with abundant mucus production: emphasis on intraductal papillary-mucinous tumors and mucinous cystic tumors. *Adv Anat Pathol.* 1999;6: 65-77.

- [27] Maire F, Hammel P, Terris B, Olschwang S, O'Toole D, Sauvanet A, Palazzo L, Ponsot P, Laplane B, Levy P, Ruzsniwski P. Intraductal papillary and mucinous pancreatic tumour: a new extracolonic tumour in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2002;51: 446-9.
- [28] Su GH, Hruban RH, Bansal RK, Bova GS, Tang DJ, Shekher MC, Westerman AM, Entius MM, Goggins M, Yeo CJ, Kern SE. Germline and somatic mutations of the STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene in pancreatic and biliary cancers. *Am J Pathol*. 1999;154: 1835-40.
- [29] Rebours V, Couvelard A, Peyroux JL, Sauvanet A, Hammel P, Ruzsniwski P, Levy P. Familial intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Dig Liver Dis*. 2012;44: 442-6.
- [30] Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4: 766-81; quiz 665.
- [31] Poley JW, Kluijt I, Gouma DJ, Harinck F, Wagner A, Aalfs C, van Eijck CH, Cats A, Kuipers EJ, Nio Y, Fockens P, Bruno MJ. The yield of first-time endoscopic ultrasonography in screening individuals at a high risk of developing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2009;104: 2175-81.
- [32] Shi C, Klein AP, Goggins M, Maitra A, Canto M, Ali S, Schulick R, Palmisano E, Hruban RH. Increased Prevalence of Precursor Lesions in Familial Pancreatic Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2009;15: 7737-43.
- [33] Reid-Lombardo KM, Mathis KL, Wood CM, Harmsen WS, Sarr MG. Frequency of extrapancreatic neoplasms in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for management. *Ann Surg*. 2010;251: 64-9.
- [34] Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi

K, Yamao K, International Association of P. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12: 183-97.

[35] Pelaez-Luna M, Chari ST, Smyrk TC, Takahashi N, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Kendrick M, Farnell MB. Do consensus indications for resection in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm predict malignancy? A study of 147 patients. *Am J Gastroenterol*. 2007;102: 1759-64.

[36] Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, Masaki T, Mori T, Atomi Y. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg*. 2003;90: 1244-9.

[37] Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Jr., Kozarek RA. Intraductal neoplasms of the pancreas. *Am J Surg*. 1998;175: 426-32.

[38] Kawamoto S, Lawler LP, Horton KM, Eng J, Hruban RH, Fishman EK. MDCT of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: evaluation of features predictive of invasive carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186: 687-95.

[39] Furukawa T, Oohashi K, Yamao K, Naitoh Y, Hirooka Y, Taki T, Itoh A, Hayakawa S, Watanabe Y, Goto H, Hayakawa T. Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential. *Endoscopy*. 1997;29: 561-9.

[40] Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, White PB, Cummings OW, Pitt HA, Sandrasegaran K, Akisik F, Howard TJ, Nakeeb A, Zyromski NJ, Lillemoe KD. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg*. 2008;12: 101-9.

[41] Tanaka M. Controversies in the management of pancreatic IPMN. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8: 56-60.

[42] Correa-Gallego C, Ferrone CR, Thayer SP, Wargo JA, Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Incidental pancreatic cysts: do we really know what we are watching? *Pancreatology*. 2010;10: 144-50.

- [43] Adsay NV, Merati K, Basturk O, Iacobuzio-Donahue C, Levi E, Cheng JD, Sarkar FH, Hruban RH, Klimstra DS. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2004;28: 839-48.
- [44] Adsay NV, Pierson C, Sarkar F, Abrams J, Weaver D, Conlon KC, Brennan MF, Klimstra DS. Colloid (mucinous noncystic) carcinoma of the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2001;25: 26-42.
- [45] Mino-Kenudson M, Fernandez-del Castillo C, Baba Y, Valsangkar NP, Liss AS, Hsu M, Correa-Gallego C, Ingkakul T, Perez Johnston R, Turner BG, Androutsopoulos V, Deshpande V, McGrath D, Sahani DV, Brugge WR, Ogino S, Pitman MB, Warshaw AL, Thayer SP. Prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasm depends on histological and precursor epithelial subtypes. *Gut*. 2011;60: 1712-20.
- [46] Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Kloppel G, Gelin M, Cremer M. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut*. 1996;39: 457-64.
- [47] Conley CR, Scheithauer BW, van Heerden JA, Weiland LH. Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg*. 1987;205: 246-9.
- [48] Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villani L, Buffa R, Ambrosiani L, Capella C. Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale J Biol Med*. 1992;65: 793-804; discussion 27-9.
- [49] Zapiach M, Yadav D, Smyrk TC, Fletcher JG, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Chari ST. Calcifying obstructive pancreatitis: a study of intraductal papillary mucinous neoplasm associated with pancreatic calcification. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2: 57-63.
- [50] Longnecker DS. Observations on the etiology and pathogenesis of intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *Hepatogastroenterology*. 1998;45: 1973-80.

- [51] Yanagisawa A, Ohashi K, Hori M, Takagi K, Kitagawa T, Sugano H, Kato Y. Ductectatic-type mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma of the human pancreas: a novel clinicopathological entity. *Jpn J Cancer Res.* 1993;84: 474-9.
- [52] Del Chiaro M, Verbeke C, Salvia R, Kloppel G, Werner J, McKay C, Friess H, Manfredi R, Van Cutsem E, Lohr M, Segersvard R, European Study Group on Cystic Tumours of the P. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 703-11.
- [53] World Health Organization. *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Fifth Edition* 2019.
- [54] Longnecker DS, Adsay NV, Fernandez-del Castillo C, Hruban RH, Kasugai T, Klimstra DS, Kloppel G, Luttges J, Memoli VA, Tosteson TD, Yanagisawa A, Wilentz R, Zamboni G. Histopathological diagnosis of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary-mucinous neoplasms: interobserver agreement. *Pancreas.* 2005;31: 344-9.
- [55] Katabi N, Klimstra DS. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical and pathological features and diagnostic approach. *J Clin Pathol.* 2008;61: 1303-13.
- [56] Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, Maguchi H, Shimizu Y, Tada M, Nakagohri T, Hanada K, Osanai M, Noda Y, Nakaizumi A, Furukawa T, Ban S, Nobukawa B, Kato Y, Tanaka M. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas.* 2011;40: 571-80.
- [57] Kelly PJ, Shinagare S, Sainani N, Hong X, Ferrone C, Yilmaz O, Fernandez-del Castillo C, Lauwers GY, Deshpande V. Cystic papillary pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma: a heretofore undescribed morphologic pattern that mimics intraductal papillary mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36: 696-701.
- [58] Katabi N, Torres J, Klimstra DS. Intraductal tubular neoplasms of the bile ducts. *Am J Surg Pathol.* 2012;36: 1647-55.

- [59] Furukawa T, Hatori T, Fujita I, Yamamoto M, Kobayashi M, Ohike N, Morohoshi T, Egawa S, Unno M, Takao S, Osako M, Yonezawa S, Mino-Kenudson M, Lauwers GY, Yamaguchi H, Ban S, Shimizu M. Prognostic relevance of morphological types of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gut*. 2011;60: 509-16.
- [60] Nakata K, Ohuchida K, Aishima S, Sadakari Y, Kayashima T, Miyasaka Y, Nagai E, Mizumoto K, Tanaka M, Tsuneyoshi M, Oda Y. Invasive carcinoma derived from intestinal-type intraductal papillary mucinous neoplasm is associated with minimal invasion, colloid carcinoma, and less invasive behavior, leading to a better prognosis. *Pancreas*. 2011;40: 581-7.
- [61] Yopp AC, Katabi N, Janakos M, Klimstra DS, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Brennan MF, Jarnagin WR, Allen PJ. Invasive carcinoma arising in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a matched control study with conventional pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2011;253: 968-74.
- [62] Nara S, Shimada K, Kosuge T, Kanai Y, Hiraoka N. Minimally invasive intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic study of 104 intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2008;32: 243-55.
- [63] Crippa S, Salvia R, Warshaw AL, Dominguez I, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Zamboni G, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Capelli P, Pederzoli P, Castillo CF. Mucinous cystic neoplasm of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients. *Ann Surg*. 2008;247: 571-9.
- [64] Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, Adair CF, Heffess CS. Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol*. 1999;23: 1-16.
- [65] Baker ML, Seeley ES, Pai R, Suriawinata AA, Mino-Kenudson M, Zamboni G, Kloppel G, Longnecker DS. Invasive mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Exp Mol Pathol*. 2012;93: 345-9.

- [66] Masia R, Mino-Kenudson M, Warshaw AL, Pitman MB, Misdraji J. Pancreatic mucinous cystic neoplasm of the main pancreatic duct. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135: 264-7.
- [67] Handra-Luca A, Couvelard A, Sauvanet A, Flejou JF, Degott C. Mucinous cystadenoma with mesenchymal over-growth: a new variant among pancreatic mucinous cystadenomas? *Virchows Arch*. 2004;445: 203-5.
- [68] Wenig BM, Albores-Saavedra J, Buetow PC, Heffess CS. Pancreatic mucinous cystic neoplasm with sarcomatous stroma: a report of three cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21: 70-80.
- [69] Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics*. 2005;25: 1471-84.
- [70] Centeno BA, Stelow EB, Pitman MB. *Pancreatic Cytohistology*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2015.
- [71] Pitman MB, Genevay M, Yaeger K, Chebib I, Turner BG, Mino-Kenudson M, Brugge WR. High-grade atypical epithelial cells in pancreatic mucinous cysts are a more accurate predictor of malignancy than "positive" cytology. *Cancer Cytopathol*. 2010;118: 434-40.
- [72] Pitman MB, Michaels PJ, Deshpande V, Brugge WR, Bounds BC. Cytological and cyst fluid analysis of small (< or =3 cm) branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms adds value to patient management decisions. *Pancreatol*. 2008;8: 277-84.
- [73] Pitman MB, Centeno BA, Genevay M, Fonseca R, Mino-Kenudson M. Grading epithelial atypia in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of intraductal papillary mucinous neoplasms: an international interobserver concordance study. *Cancer Cytopathol*. 2013;121: 729-36.

- [74] Pitman MB, Centeno BA, Daglilar ES, Brugge WR, Mino-Kenudson M. Cytological criteria of high-grade epithelial atypia in the cyst fluid of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Cancer Cytopathol.* 2014;122: 40-7.
- [75] Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, Konstantinidis IT, Ferrone CR, Thayer S, Castillo CF, Sahani D, Bounds B, Forcione D, Brugge WR, Pitman MB. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg.* 2011;254: 977-83.
- [76] Recine M, Kaw M, Evans DB, Krishnamurthy S. Fine-needle aspiration cytology of mucinous tumors of the pancreas. *Cancer.* 2004;102: 92-9.
- [77] Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC, Brugge WR, Pitman MB. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer.* 2006;108: 163-73.
- [78] Layfield LJ, Cramer H. Fine-needle aspiration cytology of intraductal papillary-mucinous tumors: a retrospective analysis. *Diagn Cytopathol.* 2005;32: 16-20.
- [79] Emerson RE, Randolph ML, Cramer HM. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is highly predictive of pancreatic neoplasia. *Diagn Cytopathol.* 2006;34: 457-62.
- [80] Pitman MB, Layfield LJ. *The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Pancreatobiliary Cytology.* New York, NY: Springer 2015.
- [81] Gray W, Kocjan G. *Diagnostic Cytopathology. 3rd Ed.* London, UK: Churchill Livingstone 2010.
- [82] Nagle JA, Wilbur DC, Pitman MB. Cytomorphology of gastric and duodenal epithelium and reactivity to B72.3: a baseline for comparison to pancreatic lesions aspirated by EUS-FNAB. *Diagn Cytopathol.* 2005;33: 381-6.
- [83] Cizginer S, Turner BG, Bilge AR, Karaca C, Pitman MB, Brugge WR. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas.* 2011;40: 1024-8.

- [84] Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, LeBlanc JK, Kaushik N, Ahmad N, Brugge WR, Edmundowicz SA, Hawes RH, McGrath KM. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc.* 2009;69: 1095-102.
- [85] Nikiforova MN, Khalid A, Fasanella KE, McGrath KM, Brand RE, Chennat JS, Slivka A, Zeh HJ, Zureikat AH, Krasinskas AM, Ohori NP, Schoedel KE, Navina S, Mantha GS, Pai RK, Singhi AD. Integration of KRAS testing in the diagnosis of pancreatic cystic lesions: a clinical experience of 618 pancreatic cysts. *Mod Pathol.* 2013;26: 1478-87.
- [86] van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2005;62: 383-9.
- [87] Raval JS, Zeh HJ, Moser AJ, Lee KK, Sanders MK, Navina S, Kuan SF, Krasinskas AM. Pancreatic lymphoepithelial cysts express CEA and can contain mucous cells: potential pitfalls in the preoperative diagnosis. *Mod Pathol.* 2010;23: 1467-76.
- [88] Gonzalez Obeso E, Murphy E, Brugge W, Deshpande V. Pseudocyst of the pancreas: the role of cytology and special stains for mucin. *Cancer.* 2009;117: 101-7.
- [89] Shen J, Brugge WR, Dimaio CJ, Pitman MB. Molecular analysis of pancreatic cyst fluid: a comparative analysis with current practice of diagnosis. *Cancer.* 2009;117: 217-27.
- [90] Khalid A, McGrath KM, Zahid M, Wilson M, Brody D, Swalsky P, Moser AJ, Lee KK, Slivka A, Whitcomb DC, Finkelstein S. The role of pancreatic cyst fluid molecular analysis in predicting cyst pathology. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3: 967-73.
- [91] Wu J, Matthaei H, Maitra A, Dal Molin M, Wood LD, Eshleman JR, Goggins M, Canto MI, Schulick RD, Edil BH, Wolfgang CL, Klein AP, Diaz LA, Jr., Allen PJ, Schmidt CM, Kinzler KW, Papadopoulos N, Hruban RH, Vogelstein B. Recurrent

GNAS mutations define an unexpected pathway for pancreatic cyst development. *Sci Transl Med.* 2011;3: 92ra66.

[92] Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P, Clinical Guidelines C, American Gastroenterology A. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology.* 2015;148: 819-22; quiz 822-3.

[93] Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang CL. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology.* 2017;17: 738-53.

[94] Serikawa M, Sasaki T, Fujimoto Y, Kuwahara K, Chayama K. Management of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: treatment strategy based on morphologic classification. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40: 856-62.

[95] Schmidt CM, White PB, Waters JA, Yiannoutsos CT, Cummings OW, Baker M, Howard TJ, Zyromski NJ, Nakeeb A, DeWitt JM, Akisik FM, Sherman S, Pitt HA, Lillemoie KD. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg.* 2007;246: 644-51; discussion 51-4.

[96] Nagai K, Doi R, Kida A, Kami K, Kawaguchi Y, Ito T, Sakurai T, Uemoto S. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinicopathologic characteristics and long-term follow-up after resection. *World J Surg.* 2008;32: 271-8; discussion 9-80.

[97] Hwang DW, Jang JY, Lee SE, Lim CS, Lee KU, Kim SW. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397: 93-102.

[98] Mimura T, Masuda A, Matsumoto I, Shiomi H, Yoshida S, Sugimoto M, Sanuki T, Yoshida M, Fujita T, Kutsumi H, Ku Y, Azuma T. Predictors of malignant

intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44: e224-9.

[99] Bournet B, Kirzin S, Carrere N, Portier G, Otal P, Selves J, Musso C, Suc B, Moreau J, Fourtanier G, Pradere B, Lazorthes F, Escourrou J, Buscail L. Clinical fate of branch duct and mixed forms of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24: 1211-7.

[100] Crippa S, Fernandez-Del Castillo C, Salvia R, Finkelstein D, Bassi C, Dominguez I, Muzikansky A, Thayer SP, Falconi M, Mino-Kenudson M, Capelli P, Lauwers GY, Partelli S, Pederzoli P, Warshaw AL. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8: 213-9.

[101] Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, Isaji S, Inui K, Kimura W, Sunamura M, Furukawa T, Yanagisawa A, Ariyama J, Takada T, Watanabe H, Suda K, Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous t, mucinous cystic t. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas*. 2004;28: 241-6.

[102] Lee SY, Lee KT, Lee JK, Jeon YH, Choi D, Lim JH, Heo JS, Choi SH, Jang KT, Paik SW, Rhee JC. Long-term follow up results of intraductal papillary mucinous tumors of pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20: 1379-84.

[103] Kim SC, Park KT, Lee YJ, Lee SS, Seo DW, Lee SK, Kim MH, Jang SJ, Byun JH, Han DJ. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2008;15: 183-8.

[104] Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Katano Y, Ohmiya N, Niwa Y, Goto H. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg*. 2009;249: 628-34.

- [105] Nara S, Onaya H, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Preoperative evaluation of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: clinical, radiological, and pathological analysis of 123 cases. *Pancreas*. 2009;38: 8-16.
- [106] Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, Warshaw AL, Bassi C, Falconi M, Thayer SP, Lauwers GY, Capelli P, Mino-Kenudson M, Razo O, McGrath D, Pederzoli P, Fernandez-Del Castillo C. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology*. 2007;133: 72-9; quiz 309-10.
- [107] Jang JY, Kim SW, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Lee YJ, Kim SC, Han DJ, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Cho BH, Yu HC, Yoon DS, Lee WJ, Lee HE, Kang GH, Lee JM. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol*. 2008;15: 199-205.
- [108] Sadakari Y, Ienaga J, Kobayashi K, Miyasaka Y, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules. *Pancreas*. 2010;39: 232-6.
- [109] Kanno A, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Umino J, Itoh H, Masamune A, Asakura T, Shimosegawa T. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol*. 2010;45: 952-9.
- [110] Baiocchi GL, Portolani N, Missale G, Baronchelli C, Gheza F, Cantu M, Grazioli L, Giulini SM. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas (IPMN): clinico-pathological correlations and surgical indications. *World J Surg Oncol*. 2010;8: 25.

- [111] Castillo CF. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a plea for prospective differentiation between main-duct and side-branch tumors. *Ann Surg Oncol.* 2005;12: 98-9.
- [112] Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology.* 2002;223: 547-53.
- [113] Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg.* 2004;239: 651-7; discussion 7-9.
- [114] Das A, Wells CD, Nguyen CC. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? *Am J Gastroenterol.* 2008;103: 1657-62.
- [115] Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010;7: 754-73.
- [116] Reddy RP, Smyrk TC, Zapiach M, Levy MJ, Pearson RK, Clain JE, Farnell MB, Sarr MG, Chari ST. Pancreatic mucinous cystic neoplasm defined by ovarian stroma: demographics, clinical features, and prevalence of cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2: 1026-31.
- [117] Itai Y, Minami M. Intraductal papillary-mucinous tumor and mucinous cystic neoplasm: CT and MR findings. *Int J Gastrointest Cancer.* 2001;30: 47-63.
- [118] Kimura W. IHPBA in Tokyo, 2002: surgical treatment of IPMT vs MCT: a Japanese experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10: 156-62.
- [119] Pitman MB, Deshpande V. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of the pancreas: a morphological and multimodal approach to the diagnosis of solid and cystic mass lesions. *Cytopathology.* 2007;18: 331-47.

- [120] Park WG, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, Smyrk TC, O'Kane D, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Petersen BT, Topazian MD, Vege SS, Chari ST. Diagnostic performance of cyst fluid carcinoembryonic antigen and amylase in histologically confirmed pancreatic cysts. *Pancreas*. 2011;40: 42-5.
- [121] Nakagawa A, Yamaguchi T, Ohtsuka M, Ishihara T, Sudo K, Nakamura K, Hara T, Denda T, Miyazaki M. Usefulness of multidetector computed tomography for detecting protruding lesions in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas in comparison with single-detector computed tomography and endoscopic ultrasonography. *Pancreas*. 2009;38: 131-6.
- [122] Sainani NI, Saokar A, Deshpande V, Fernandez-del Castillo C, Hahn P, Sahani DV. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193: 722-31.
- [123] Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M, Giostra E, Spahr L, Hadengue A, Fabre M. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol*. 2003;98: 1516-24.
- [124] Belsley NA, Pitman MB, Lauwers GY, Brugge WR, Deshpande V. Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer*. 2008;114: 102-10.
- [125] Maire F, Voitot H, Aubert A, Palazzo L, O'Toole D, Couvelard A, Levy P, Vidaud M, Sauvanet A, Ruszniewski P, Hammel P. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: performance of pancreatic fluid analysis for positive diagnosis and the prediction of malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103: 2871-7.
- [126] Springer S, Wang Y, Dal Molin M, Masica DL, Jiao Y, Kinde I, Blackford A, Raman SP, Wolfgang CL, Tomita T, Niknafs N, Douville C, Ptak J, Dobbyn L, Allen PJ, Klimstra DS, Schattner MA, Schmidt CM, Yip-Schneider M, Cummings OW et al.

A combination of molecular markers and clinical features improve the classification of pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;149: 1501-10.

[127] Wiesenauer CA, Schmidt CM, Cummings OW, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, Goulet RJ, Jr., McHenry L, Sherman S, Lehman GA, Cramer H, Madura JA. Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg*. 2003;138: 610-7; discussion 7-8.

[128] Yamao K, Yanagisawa A, Takahashi K, Kimura W, Doi R, Fukushima N, Ohike N, Shimizu M, Hatori T, Nobukawa B, Hifumi M, Kobayashi Y, Tobita K, Tanno S, Sugiyama M, Miyasaka Y, Nakagohri T, Yamaguchi T, Hanada K, Abe H et al. Clinicopathological features and prognosis of mucinous cystic neoplasm with ovarian-type stroma: a multi-institutional study of the Japan pancreas society. *Pancreas*. 2011;40: 67-71.

[129] Ngamruengphong S, Xu C, Woodward TA, Raimondo M, Stauffer JA, Asbun HJ, Wallace MB. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy*. 2013;45: 619-26.

[130] Yoon WJ, Daglilar ES, Fernandez-del Castillo C, Mino-Kenudson M, Pitman MB, Brugge WR. Peritoneal seeding in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas patients who underwent endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: the PIPE Study. *Endoscopy*. 2014;46: 382-7.

[131] Kim SY, Lee JM, Kim SH, Shin KS, Kim YJ, An SK, Han CJ, Han JK, Choi BI. Macrocytic neoplasms of the pancreas: CT differentiation of serous oligocystic adenoma from mucinous cystadenoma and intraductal papillary mucinous tumor. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187: 1192-8.

[132] Goh BK, Tan YM, Yap WM, Cheow PC, Chow PK, Chung YF, Wong WK, Ooi LL. Pancreatic serous oligocystic adenomas: clinicopathologic features and a comparison with serous microcystic adenomas and mucinous cystic neoplasms. *World J Surg*. 2006;30: 1553-9.

- [133] Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, Hewitt MJ, Vlavianos P, Monahan KJ. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13: 48-57.
- [134] Hackert T, Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Hinz U, Strobel O, Schneider L, Buchler MW. Main-duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: High Cancer Risk in Duct Diameter of 5 to 9 mm. *Ann Surg*. 2015;262: 875-80; discussion 80-1.
- [135] Couvelard A, Sauvanet A, Kianmanesh R, Hammel P, Colnot N, Levy P, Ruszniewski P, Bedossa P, Belghiti J. Frozen sectioning of the pancreatic cut surface during resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is useful and reliable: a prospective evaluation. *Ann Surg*. 2005;242: 774-8, discussion 8-80.
- [136] Farnell MB. Surgical management of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *J Gastrointest Surg*. 2008;12: 414-6.
- [137] White R, D'Angelica M, Katabi N, Tang L, Klimstra D, Fong Y, Brennan M, Allen P. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg*. 2007;204: 987-93; discussion 93-5.
- [138] Crippa S, Tamburrino D, Partelli S, Salvia R, Germentia S, Bassi C, Pederzoli P, Falconi M. Total pancreatectomy: indications, different timing, and perioperative and long-term outcomes. *Surgery*. 2011;149: 79-86.
- [139] Crippa S, Pergolini I, Rubini C, Castelli P, Partelli S, Zardini C, Marchesini G, Zamboni G, Falconi M. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016;159: 1041-9.
- [140] Cheon YK, Cho YD, Jeon SR, Moon JH, Jeong SW, Hur KY, Jin SY, Lee JS. Pancreatic resection guided by preoperative intraductal ultrasonography for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Am J Gastroenterol*. 2010;105: 1963-9.
- [141] Sahara K, Mino-Kenudson M, Brugge W, Thayer SP, Ferrone CR, Sahani D, Pitman MB, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-del Castillo CF. Branch duct

intraductal papillary mucinous neoplasms: does cyst size change the tip of the scale? A critical analysis of the revised international consensus guidelines in a large single-institutional series. *Ann Surg.* 2013;258: 466-75.

[142] Goh BK, Thng CH, Tan DM, Low AS, Wong JS, Cheow PC, Chow PK, Chung AY, Wong WK, Ooi LL. Evaluation of the Sendai and 2012 International Consensus Guidelines based on cross-sectional imaging findings performed for the initial triage of mucinous cystic lesions of the pancreas: a single institution experience with 114 surgically treated patients. *Am J Surg.* 2014;208: 202-9.

[143] Aso T, Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, Watanabe Y, Tamura K, Ideno N, Osoegawa T, Takahata S, Shindo K, Ushijima Y, Aishima S, Oda Y, Ito T, Mizumoto K, Tanaka M. "High-risk stigmata" of the 2012 international consensus guidelines correlate with the malignant grade of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreas.* 2014;43: 1239-43.

[144] Roch AM, Ceppa EP, DeWitt JM, Al-Haddad MA, House MG, Nakeeb A, Schmidt CM. International Consensus Guidelines parameters for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm are not properly weighted and are not cumulative. *HPB (Oxford).* 2014;16: 929-35.

[145] Jang JY, Park T, Lee S, Kang MJ, Lee SY, Lee KB, Chang YR, Kim SW. Validation of international consensus guidelines for the resection of branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms. *Br J Surg.* 2014;101: 686-92.

[146] Fritz S, Klauss M, Bergmann F, Strobel O, Schneider L, Werner J, Hackert T, Buchler MW. Pancreatic main-duct involvement in branch-duct IPMNs: an underestimated risk. *Ann Surg.* 2014;260: 848-55; discussion 55-6.

[147] Nguyen AH, Toste PA, Farrell JJ, Clerkin BM, Williams J, Muthusamy VR, Watson RR, Tomlinson JS, Hines OJ, Reber HA, Donahue TR. Current recommendations for surveillance and surgery of intraductal papillary mucinous neoplasms may overlook some patients with cancer. *J Gastrointest Surg.* 2015;19: 258-65.

- [148] Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, Lee KB, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, Kim SW. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9: 87-93.
- [149] Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, Iishi H, Tatsumi K, Takakura R, Ishida T, Takano Y, Tanaka S, Takenaka A. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008;57: 1561-5.
- [150] Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Koizumi K, Yamazaki M, Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Obara T, Okumura T, Kohgo Y. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168 patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology*. 2010;10: 173-8.
- [151] Lafemina J, Katabi N, Klimstra D, Correa-Gallego C, Gaujoux S, Kingham TP, Dematteo RP, Fong Y, D'Angelica MI, Jarnagin WR, Do RK, Brennan MF, Allen PJ. Malignant progression in IPMN: a cohort analysis of patients initially selected for resection or observation. *Ann Surg Oncol*. 2013;20: 440-7.
- [152] Malleo G, Marchegiani G, Borin A, Capelli P, Accordini F, Butturini G, Pederzoli P, Bassi C, Salvia R. Observational study of the incidence of pancreatic and extrapancreatic malignancies during surveillance of patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg*. 2015;261: 984-90.
- [153] Das A, Ngamruengphong S, Nagendra S, Chak A. Asymptomatic pancreatic cystic neoplasm: a cost-effectiveness analysis of different strategies of management. *Gastrointest Endosc*. 2009;70: 690-9 e6.
- [154] Crippa S, Bassi C, Salvia R, Malleo G, Marchegiani G, Rebours V, Levy P, Partelli S, Suleiman SL, Banks PA, Ahmed N, Chari ST, Fernandez-Del Castillo C, Falconi M. Low progression of intraductal papillary mucinous neoplasms with worrisome features and high-risk stigmata undergoing non-operative management: a mid-term follow-up analysis. *Gut*. 2017;66: 495-506.

- [155] Dortch JD, Stauffer JA, Asbun HJ. Pancreatic Resection for Side-Branch Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (SB-IPMN): a Contemporary Single-Institution Experience. *J Gastrointest Surg.* 2015;19: 1603-9.
- [156] Goh BK, Lin Z, Tan DM, Thng CH, Khor CJ, Lim TK, Ooi LL, Chung AY. Evaluation of the Fukuoka Consensus Guidelines for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Results from a systematic review of 1,382 surgically resected patients. *Surgery.* 2015;158: 1192-202.
- [157] Kaimakliotis P, Riff B, Pourmand K, Chandrasekhara V, Furth EE, Siegelman ES, Drebin J, Vollmer CM, Kochman ML, Ginsberg GG, Ahmad NA. Sendai and Fukuoka Consensus Guidelines Identify Advanced Neoplasia in Patients With Suspected Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13: 1808-15.
- [158] Singhi AD, Zeh HJ, Brand RE, Nikiforova MN, Chennat JS, Fasanella KE, Khalid A, Papachristou GI, Slivka A, Hogg M, Lee KK, Tsung A, Zureikat AH, McGrath K. American Gastroenterological Association guidelines are inaccurate in detecting pancreatic cysts with advanced neoplasia: a clinicopathologic study of 225 patients with supporting molecular data. *Gastrointest Endosc.* 2016;83: 1107-17 e2.
- [159] Robles EP, Maire F, Cros J, Vullierme MP, Rebours V, Sauvanet A, Aubert A, Dokmak S, Levy P, Ruszniewski P. Accuracy of 2012 International Consensus Guidelines for the prediction of malignancy of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *United European Gastroenterol J.* 2016;4: 580-6.
- [160] Ma GK, Goldberg DS, Thiruvengadam N, Chandrasekhara V, Kochman ML, Ginsberg GG, Vollmer CM, Ahmad NA. Comparing American Gastroenterological Association Pancreatic Cyst Management Guidelines with Fukuoka Consensus Guidelines as Predictors of Advanced Neoplasia in Patients with Suspected Pancreatic Cystic Neoplasms. *J Am Coll Surg.* 2016;223: 729-37 e1.

- [161] Yamada S, Fujii T, Murotani K, Kanda M, Sugimoto H, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Nakao A, Kodera Y. Comparison of the international consensus guidelines for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery*. 2016;159: 878-84.
- [162] Mukewar S, de Pretis N, Aryal-Khanal A, Ahmed N, Sah R, Enders F, Larson JJ, Levy MJ, Takahashi N, Topazian M, Pearson R, Vege SS, Chari ST. Fukuoka criteria accurately predict risk for adverse outcomes during follow-up of pancreatic cysts presumed to be intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gut*. 2017;66: 1811-7.
- [163] Lekkerkerker SJ, Besselink MG, Busch OR, Verheij J, Engelbrecht MR, Rauws EA, Fockens P, van Hooft JE. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest Endosc*. 2017;85: 1025-31.
- [164] Moris M, Raimondo M, Woodward TA, Skinner V, Arcidiacono PG, Petrone MC, De Angelis C, Manfre S, Fusaroli P, Asbun H, Stauffer J, Wallace MB. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration Cytology, Carcinoembryonic Antigen, and Amylase in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Pancreas*. 2016;45: 870-5.
- [165] Riditid W, DeWitt JM, Schmidt CM, Roch A, Stuart JS, Sherman S, Al-Haddad MA. Management of branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: a large single-center study to assess predictors of malignancy and long-term outcomes. *Gastrointest Endosc*. 2016;84: 436-45.
- [166] Kawada N, Uehara H, Nagata S, Tsuchishima M, Tsutsumi M, Tomita Y. Mural nodule of 10 mm or larger as predictor of malignancy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: Pathological and radiological evaluations. *Pancreatology*. 2016;16: 441-8.
- [167] Ono J, Yaeger KA, Genevay M, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB. Cytological analysis of small branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms

provides a more accurate risk assessment of malignancy than symptoms.

Cytojournal. 2011;8: 21.

[168] Kim KW, Park SH, Pyo J, Yoon SH, Byun JH, Lee MG, Krajewski KM, Ramaiya NH. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2014;259: 72-81.

[169] Okada K, Kawai M, Tani M, Hirono S, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Yamaue H. Preservation of the left gastric artery on the basis of anatomical features in patients undergoing distal pancreatectomy with celiac axis en-bloc resection (DP-CAR). *World J Surg*. 2014;38: 2980-5.

[170] Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, Kawada N, Ikezawa K, Fukutake N, Takakura R, Takano Y, Tanaka S, Takenaka A. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol*. 2011;46: 657-63.

[171] Kobayashi N, Sugimori K, Shimamura T, Hosono K, Watanabe S, Kato S, Ueda M, Endo I, Inayama Y, Maeda S, Nakajima A, Kubota K. Endoscopic ultrasonographic findings predict the risk of carcinoma in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12: 141-5.

[172] Shimizu Y, Yamaue H, Maguchi H, Yamao K, Hirono S, Osanai M, Hijioka S, Hosoda W, Nakamura Y, Shinohara T, Yanagisawa A. Predictors of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: analysis of 310 pancreatic resection patients at multiple high-volume centers. *Pancreas*. 2013;42: 883-8.

[173] Kobayashi G, Fujita N, Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, Hanada K, Hatori T, Sadakari Y, Yamaguchi T, Tobita K, Doi R, Yanagisawa A, Tanaka M, Working Group for the Natural History of IotJPS. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm with mural nodules: a Japan Pancreas Society multicenter study. *Pancreas*. 2014;43: 532-8.

- [174] Suzuki Y, Nakazato T, Yokoyama M, Kogure M, Matsuki R, Abe N, Mori T, Ohkura Y, Sugiyama M. Development and Potential Utility of a New Scoring Formula for Prediction of Malignant Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas. *Pancreas*. 2016;45: 1227-32.
- [175] Kim TH, Song TJ, Hwang JH, Yoo KS, Lee WJ, Lee KH, Dong SH, Park CH, Park ET, Moon JH, Kim HG, Kim EY, Cho KB, Kim HJ, Lee SO, Cheon YK, Lee JM, Oh DW, Kim MH. Predictors of malignancy in pure branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: A nationwide multicenter study. *Pancreatology*. 2015;15: 405-10.
- [176] Kwong WT, Lawson RD, Hunt G, Fehmi SM, Proudfoot JA, Xu R, Giap A, Tang RS, Gonzalez I, Krinsky ML, Savides TJ. Rapid Growth Rates of Suspected Pancreatic Cyst Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Predict Malignancy. *Dig Dis Sci*. 2015;60: 2800-6.
- [177] Tawada K, Ishihara T, Yamaguchi T, Tsuyuguchi T, Hara T, Tada M, Mikata R, Sakai Y, Sugiyama H, Saito M, Kurosawa J, Nishikawa T, Yoshitomi H, Ohtsuka M, Miyazaki M, Yokosuka O. Comparison of branch duct and main pancreatic duct mural nodules in intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreas*. 2013;42: 1193-5.
- [178] Yamashita Y, Ueda K, Itonaga M, Yoshida T, Maeda H, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Ichinose M, Kato J. Tumor vessel depiction with contrast-enhanced endoscopic ultrasonography predicts efficacy of chemotherapy in pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013;42: 990-5.
- [179] Harima H, Kaino S, Shinoda S, Kawano M, Suenaga S, Sakaida I. Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol*. 2015;21: 6252-60.
- [180] Fritz S, Hackert T, Hinz U, Hartwig W, Buchler MW, Werner J. Role of serum carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in distinguishing between

benign and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Br J Surg.* 2011;98: 104-10.

[181] Kim JR, Jang JY, Kang MJ, Park T, Lee SY, Jung W, Chang J, Shin Y, Han Y, Kim SW. Clinical implication of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 for the prediction of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015;22: 699-707.

[182] Wang W, Zhang L, Chen L, Wei J, Sun Q, Xie Q, Zhou X, Zhou D, Huang P, Yang Q, Xie H, Zhou L, Zheng S. 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.* 2015;3: 43-50.

[183] Jang JY, Park T, Lee S, Kim Y, Lee SY, Kim SW, Kim SC, Song KB, Yamamoto M, Hatori T, Hirono S, Satoi S, Fujii T, Hirano S, Hashimoto Y, Shimizu Y, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Motoi F et al. Proposed Nomogram Predicting the Individual Risk of Malignancy in the Patients With Branch Duct Type Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Ann Surg.* 2017;266: 1062-8.

[184] Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, Farrell JJ. Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms. *Gastroenterology.* 2010;138: 531-40.

[185] Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoon WJ, Kim YT, Yoon YB. Branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms in a retrospective series of 190 patients. *Br J Surg.* 2009;96: 405-11.

[186] Ohtsuka T, Kono H, Nagayoshi Y, Mori Y, Tsutsumi K, Sadakari Y, Takahata S, Morimatsu K, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. An increase in the number of predictive factors augments the likelihood of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery.* 2012;151: 76-83.

[187] Masica DL, Dal Molin M, Wolfgang CL, Tomita T, Ostovaneh MR, Blackford A, Moran RA, Law JK, Barkley T, Goggins M, Irene Canto M, Pittman M, Eshleman

JR, Ali SZ, Fishman EK, Kamel IR, Raman SP, Zaheer A, Ahuja N, Makary MA et al. A novel approach for selecting combination clinical markers of pathology applied to a large retrospective cohort of surgically resected pancreatic cysts. *J Am Med Inform Assoc.* 2017;24: 145-52.

[188] Cauley CE, Waters JA, Dumas RP, Meyer JE, Al-Haddad MA, DeWitt JM, Lillemoe KD, Schmidt CM. Outcomes of primary surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Gastrointest Surg.* 2012;16: 258-67; discussion 66.

[189] Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, Iacono C, Bassi C, Talamini G, Sessa F, Capella C, Solcia E, Rickaert F, Mariuzzi GM, Kloppel G. Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol.* 1999;23: 410-22.

[190] Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Sohn TA, Pitt HA, Yeo CJ. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg.* 1999;229: 693-8; discussion 8-700.

[191] Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, Nakeeb A, Schmidt MC, Merchant NB, Parikh AA, Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ahmad S, Kim HJ, Park J, Johnston F, Strouch MJ, Menze A, Rymer J, McClaine R, Strasberg SM, Talamonti MS, Staley CA et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg.* 2008;248: 438-46.

[192] Rodriguez JR, Madanat MG, Healy BC, Thayer SP, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Distal pancreatectomy with splenic preservation revisited. *Surgery.* 2007;141: 619-25.

[193] Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pederzoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg.* 2001;88: 376-81.

[194] Crippa S, Partelli S, Falconi M. Extent of surgical resections for intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2: 347-51.

- [195] Blanc B, Sauvanet A, Couvelard A, Pessaux P, Dokmak S, Vullierme MP, Levy P, Ruszniewski P, Belghiti J. [Limited pancreatic resections for intraductal papillary mucinous neoplasm]. *J Chir (Paris)*. 2008;145: 568-78.
- [196] Lee SE, Jang JY, Yang SH, Kim SW. Intraductal papillary mucinous carcinoma with atypical manifestations: report of two cases. *World J Gastroenterol*. 2007;13: 1622-5.
- [197] Vijan SS, Ahmed KA, Harmsen WS, Que FG, Reid-Lombardo KM, Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Kendrick ML. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy: a single-institution comparative study. *Arch Surg*. 2010;145: 616-21.
- [198] Hawes RH. The evolution of endoscopic ultrasound: improved imaging, higher accuracy for fine needle aspiration and the reality of endoscopic ultrasound-guided interventions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26: 436-44.
- [199] Oh HC, Seo DW, Song TJ, Moon SH, Park DH, Soo Lee S, Lee SK, Kim MH, Kim J. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2011;140: 172-9.
- [200] DeWitt JM, Al-Haddad M, Sherman S, LeBlanc J, Schmidt CM, Sandrasegaran K, Finkelstein SD. Alterations in cyst fluid genetics following endoscopic ultrasound-guided pancreatic cyst ablation with ethanol and paclitaxel. *Endoscopy*. 2014;46: 457-64.
- [201] Pryor A, Means JR, Pappas TN. Laparoscopic distal pancreatectomy with splenic preservation. *Surg Endosc*. 2007;21: 2326-30.
- [202] Yamaguchi K, Nakamura K, Yokohata K, Shimizu S, Chijiwa K, Tanaka M. Pancreatic cyst as a sentinel of in situ carcinoma of the pancreas. Report of two cases. *Int J Pancreatol*. 1997;22: 227-31.
- [203] Sawai Y, Yamao K, Bhatia V, Chiba T, Mizuno N, Sawaki A, Takahashi K, Tajika M, Shimizu Y, Yatabe Y, Yanagisawa A. Development of pancreatic cancers during long-term follow-up of side-branch intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*. 2010;42: 1077-84.

- [204] Gomez V, Takahashi N, Levy MJ, McGee KP, Jones A, Huang Y, Chari ST, Clain JE, Gleeson FC, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Vege SS, Topazian MD. EUS-guided ethanol lavage does not reliably ablate pancreatic cystic neoplasms (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;83: 914-20.
- [205] Matthaei H, Norris AL, Tsiatis AC, Olino K, Hong SM, dal Molin M, Goggins MG, Canto M, Horton KM, Jackson KD, Capelli P, Zamboni G, Bortesi L, Furukawa T, Egawa S, Ishida M, Ottomo S, Unno M, Motoi F, Wolfgang CL et al. Clinicopathological characteristics and molecular analyses of multifocal intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg.* 2012;255: 326-33.
- [206] Fritz S, Schirren M, Klauss M, Bergmann F, Hackert T, Hartwig W, Strobel O, Grenacher L, Buchler MW, Werner J. Clinicopathologic characteristics of patients with resected multifocal intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery.* 2012;152: S74-80.
- [207] Toll AD, Kowalski T, Loren D, Bibbo M. The added value of molecular testing in small pancreatic cysts. *JOP.* 2010;11: 582-6.
- [208] Sawhney MS, Devarajan S, O'Farrel P, Cury MS, Kundu R, Vollmer CM, Brown A, Chuttani R, Pleskow DK. Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid. *Gastrointest Endosc.* 2009;69: 1106-10.
- [209] Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology.* 2002;2: 484-90.
- [210] Ohtsuka T, Kono H, Tanabe R, Nagayoshi Y, Mori Y, Sadakari Y, Takahata S, Oda Y, Aishima S, Igarashi H, Ito T, Ishigami K, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Follow-up study after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas; special references to the multifocal lesions and development of ductal carcinoma in the remnant pancreas. *Am J Surg.* 2012;204: 44-8.

- [211] Khaled YS, Mohsin M, Fatania K, Yee A, Adair R, Sheridan M, Macutkiewicz C, Aldouri A, Smith AM. Outcome of long interval radiological surveillance of side branch pancreatic duct-involved intraductal papillary mucinous neoplasm in selected patients. *HPB (Oxford)*. 2016;18: 879-85.
- [212] Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Nishikawa T, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Okumura T, Obara T, Kohgo Y. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas*. 2010;39: 36-40.
- [213] Khannoussi W, Vullierme MP, Rebours V, Maire F, Hentic O, Aubert A, Sauvanet A, Dokmak S, Couvelard A, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P. The long term risk of malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatology*. 2012;12: 198-202.
- [214] Del Chiaro M, Ateeb Z, Hansson MR, Rangelova E, Segersvard R, Kartalis N, Ansoorge C, Lohr MJ, Arnelo U, Verbeke C. Survival Analysis and Risk for Progression of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas (IPMN) Under Surveillance: A Single-Institution Experience. *Ann Surg Oncol*. 2017;24: 1120-6.
- [215] Sahara K, Crippa S, Zamboni G, Ferrone C, Warshaw AL, Lillemoe K, Mino-Kenudson M, Falconi M, Fernandez-del Castillo C. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with concurrent pancreatic and periampullary neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42: 197-204.
- [216] Kamata K, Kitano M, Kudo M, Sakamoto H, Kadosaka K, Miyata T, Imai H, Maekawa K, Chikugo T, Kumano M, Hyodo T, Murakami T, Chiba Y, Takeyama Y. Value of EUS in early detection of pancreatic ductal adenocarcinomas in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Endoscopy*. 2014;46: 22-9.
- [217] Date K, Ohtsuka T, Nakamura Y, Gotoh Y, Nakashima Y, Fujimoto T. , et al. Incidence and timing of the development of concomitant pancreatic ductal

adenocarcinoma during surveillance for resected and unresected intraductal papillary neoplasms. (Abstract). . *Pancreas*. 2016;45: 1502.

[218] Tien YW, Hu RH, Hung JS, Wang HP, Lee PH. Noninvasive pancreatic cystic neoplasms can be safely and effectively treated by limited pancreatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2008;15: 193-8.

[219] Ikeuchi N, Itoi T, Sofuni A, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T, Ishii K, Tsuji S, Umeda J, Moriyasu F, Tsuchida A, Kasuya K. Prognosis of cancer with branch duct type IPMN of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2010;16: 1890-5.

[220] Levy P, Jouannaud V, O'Toole D, Couvelard A, Vullierme MP, Palazzo L, Aubert A, Ponsot P, Sauvanet A, Maire F, Hentic O, Hammel P, Ruszniewski P. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4: 460-8.

[221] Sahara K, Ferrone CR, Brugge WR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-del Castillo C. Effects of Comorbidities on Outcomes of Patients With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13: 1816-23.

[222] Winter JM, Jiang W, Basturk O, Mino-Kenudson M, Fong ZV, Tan WP, Lavu H, Vollmer CM, Furth EE, Haviland D, Klimstra DS, Jarnagin WR, Lillemoe KD, Yeo CJ, Fernandez-Del Castillo C, Allen PJ. Recurrence and Survival After Resection of Small Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-associated Carcinomas (≤ 20 -mm Invasive Component): A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg*. 2016;263: 793-801.

[223] Woo SM, Ryu JK, Lee SH, Yoo JW, Park JK, Kim YT, Yoon YB. Survival and prognosis of invasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: comparison with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2008;36: 50-5.

[224] He J, Cameron JL, Ahuja N, Makary MA, Hirose K, Choti MA, Schulick RD, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. Is it necessary to follow patients after resection of a benign pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm? *J Am Coll Surg*. 2013;216: 657-65; discussion 65-7.

- [225] Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative surveillance. *Ann Surg.* 2014;260: 356-63.
- [226] Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Morales-Oyarvide V, Warshaw AL, Lillemoe KD, Castillo CF. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg.* 2015;262: 1108-14.
- [227] Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, DiMagno EP, Miller LJ, Raimondo M, Clain JE, Norton IA, Pearson RK, Petersen BT, Wiersema MJ, Farnell MB, Sarr MG. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology.* 2002;123: 1500-7.
- [228] Niedergethmann M, Grutzmann R, Hildenbrand R, Dittert D, Aramin N, Franz M, Dobrowolski F, Post S, Saeger HD. Outcome of invasive and noninvasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas (IPMN): a 10-year experience. *World J Surg.* 2008;32: 2253-60.
- [229] Fujii T, Kato K, Kodera Y, Kanda M, Nagai S, Yamada S, Kanzaki A, Sugimoto H, Nomoto S, Takeda S, Morita S, Nakamura S, Nakao A. Prognostic impact of pancreatic margin status in the intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgery.* 2010;148: 285-90.
- [230] Wada K, Kozarek RA, Traverso LW. Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg.* 2005;189: 632-6; discussion 7.
- [231] Raut CP, Cleary KR, Staerkel GA, Abbruzzese JL, Wolff RA, Lee JH, Vauthey JN, Lee JE, Pisters PW, Evans DB. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: effect of invasion and pancreatic margin status on recurrence and survival. *Ann Surg Oncol.* 2006;13: 582-94.

- [232] Salvia R, Partelli S, Crippa S, Landoni L, Capelli P, Manfredi R, Bassi C, Pederzoli P. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts. *Am J Surg.* 2009;198: 709-14.
- [233] Miller JR, Meyer JE, Waters JA, Al-Haddad M, Dewitt J, Sherman S, Lillemoe KD, Schmidt CM. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB (Oxford).* 2011;13: 759-66.
- [234] Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Shindo K, Aishima S, Ohuchida K, Takahata S, Ushijima Y, Ito T, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. Treatment strategy for main duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas based on the assessment of recurrence in the remnant pancreas after resection: a retrospective review. *Ann Surg.* 2014;259: 360-8.
- [235] Miyasaka Y, Ohtsuka T, Tamura K, Mori Y, Shindo K, Yamada D, Takahata S, Ishigami K, Ito T, Tokunaga S, Oda Y, Mizumoto K, Nakamura M, Tanaka M. Predictive Factors for the Metachronous Development of High-risk Lesions in the Remnant Pancreas After Partial Pancreatectomy for Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm. *Ann Surg.* 2016;263: 1180-7.
- [236] Hirono S, Kawai M, Okada K, Miyazawa M, Shimizu A, Kitahata Y, Ueno M, Yanagisawa A, Yamaue H. Long-term surveillance is necessary after operative resection for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Surgery.* 2016;160: 306-17.
- [237] Pea A, Yu J, Rezaee N, Luchini C, He J, Dal Molin M, Griffin JF, Fedor H, Fesharakizadeh S, Salvia R, Weiss MJ, Bassi C, Cameron JL, Zheng L, Scarpa A, Hruban RH, Lennon AM, Goggins M, Wolfgang CL, Wood LD. Targeted DNA Sequencing Reveals Patterns of Local Progression in the Pancreatic Remnant Following Resection of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm (IPMN) of the Pancreas. *Ann Surg.* 2017;266: 133-41.

- [238] Rezaee N, Barbon C, Zaki A, He J, Salman B, Hruban RH, Cameron JL, Herman JM, Ahuja N, Lennon AM, Weiss MJ, Wood LD, Wolfgang CL. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with high-grade dysplasia is a risk factor for the subsequent development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2016;18: 236-46.
- [239] Frankel TL, LaFemina J, Bamboat ZM, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Fong Y, Kingham TP, Jarnagin WR, Allen PJ. Dysplasia at the surgical margin is associated with recurrence after resection of non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasms. *HPB (Oxford)*. 2013;15: 814-21.
- [240] Ideno N, Ohtsuka T, Kono H, Fujiwara K, Oda Y, Aishima S, Ito T, Ishigami K, Tokunaga S, Ohuchida K, Takahata S, Nakamura M, Mizumoto K, Tanaka M. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with distinct pancreatic ductal adenocarcinomas are frequently of gastric subtype. *Ann Surg*. 2013;258: 141-51.
- [241] Tamura K, Ohtsuka T, Ideno N, Aso T, Kono H, Nagayoshi Y, Shindo K, Ushijima Y, Ueda J, Takahata S, Ito T, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. Unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma in the remnant pancreas diagnosed during every-6-month surveillance after resection of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm: a case report. *JOP*. 2013;14: 450-3.
- [242] Benzel J, Fendrich V. Familial Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41: 611-8.
- [243] Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijdt I, Levy MJ, Chak A, Fockens P, Goggins M, Bruno M, International Cancer of Pancreas Screening C. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62: 339-47.
- [244] Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M, Usui R, Furukawa T, Furuse J, Sato T,

Ueno M, Kiyozumi Y, Hijioka S, Mizuno N, Terashima T, Mizumoto M et al. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World J Gastroenterol*. 2017;23: 935-48.

[245] Connor AA, Gallinger S. Hereditary Pancreatic Cancer Syndromes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24: 733-64.

[246] Nehra D, Oyarvide VM, Mino-Kenudson M, Thayer SP, Ferrone CR, Wargo JA, Muzikansky A, Finkelstein D, Warshaw AL, Castillo CF. Intraductal papillary mucinous neoplasms: does a family history of pancreatic cancer matter? *Pancreatology*. 2012;12: 358-63.

[247] Mandai K, Uno K, Yasuda K. Does a family history of pancreatic ductal adenocarcinoma and cyst size influence the follow-up strategy for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas? *Pancreas*. 2014;43: 917-21.

[248] Calculli L, Pezzilli R, Brindisi C, Morabito R, Casadei R, Zompatori M. Pancreatic and extrapancreatic lesions in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a single-centre experience. *Radiol Med*. 2010;115: 442-52.

[249] Benarroch-Gampel J, Riall TS. Extrapancreatic malignancies and intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2: 363-7.

[250] Lee SY, Choi DW, Jang KT, Lee KT, Choi SH, Heo JS, Lee JK, Paik SW, Rhee JC. High expression of intestinal-type mucin (MUC2) in intraductal papillary mucinous neoplasms coexisting with extrapancreatic gastrointestinal cancers. *Pancreas*. 2006;32: 186-9.

[251] Khan S, Sclabas G, Reid-Lombardo KM. Population-based epidemiology, risk factors and screening of intraductal papillary mucinous neoplasm patients. *World J Gastrointest Surg*. 2010;2: 314-8.

[252] Yun J, Rago C, Cheong I, Pagliarini R, Angenendt P, Rajagopalan H, Schmidt K, Willson JK, Markowitz S, Zhou S, Diaz LA, Jr., Velculescu VE, Lengauer C,

Kinzler KW, Vogelstein B, Papadopoulos N. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. *Science*. 2009;325: 1555-9.

[253] Amato E, Molin MD, Mafficini A, Yu J, Malleo G, Rusev B, Fassan M, Antonello D, Sadakari Y, Castelli P, Zamboni G, Maitra A, Salvia R, Hruban RH, Bassi C, Capelli P, Lawlor RT, Goggins M, Scarpa A. Targeted next-generation sequencing of cancer genes dissects the molecular profiles of intraductal papillary neoplasms of the pancreas. *J Pathol*. 2014;233: 217-27.

[254] Tan MC, Basturk O, Brannon AR, Bhanot U, Scott SN, Bouvier N, LaFemina J, Jarnagin WR, Berger MF, Klimstra D, Allen PJ. GNAS and KRAS Mutations Define Separate Progression Pathways in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm-Associated Carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2015;220: 845-54 e1.

[255] Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, McGrath KM, Pai RK, Ohori NP, Bartholow TL, Brand RE, Chennat JS, Lu X, Papachristou GI, Slivka A, Zeh HJ, Zureikat AH, Lee KK, Tsung A, Mantha GS, Khalid A. Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res*. 2014;20: 4381-9.

[256] Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, Yamao K, Shimizu Y, Yatabe Y. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas. *Virchows Arch*. 2015;466: 665-74.

[257] Lee LS, Doyle LA, Houghton J, Sah S, Bellizzi AM, Szafranska-Schwarzbach AE, Conner JR, Kadiyala V, Suleiman SL, Banks PA, Andruss BF, Conwell DL. Differential expression of GNAS and KRAS mutations in pancreatic cysts. *JOP*. 2014;15: 581-6.

[258] Guo X, Zhan X, Li Z. Molecular Analyses of Aspirated Cystic Fluid for the Differential Diagnosis of Cystic Lesions of the Pancreas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016: 3546085.

[259] Dal Molin M, Matthaei H, Wu J, Blackford A, Debeljak M, Rezaee N, Wolfgang CL, Butturini G, Salvia R, Bassi C, Goggins MG, Kinzler KW, Vogelstein B,

Eshleman JR, Hruban RH, Maitra A. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2013;20: 3802-8.

[260] Ideno N, Ohtsuka T, Matsunaga T, Kimura H, Watanabe Y, Tamura K, Aso T, Aishima S, Miyasaka Y, Ohuchida K, Ueda J, Takahata S, Oda Y, Mizumoto K, Tanaka M. Clinical significance of GNAS mutation in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas with concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015;44: 311-20.

[261] Wu J, Jiao Y, Dal Molin M, Maitra A, de Wilde RF, Wood LD, Eshleman JR, Goggins MG, Wolfgang CL, Canto MI, Schulick RD, Edil BH, Choti MA, Adsay V, Klimstra DS, Offerhaus GJ, Klein AP, Kopelovich L, Carter H, Karchin R et al. Whole-exome sequencing of neoplastic cysts of the pancreas reveals recurrent mutations in components of ubiquitin-dependent pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108: 21188-93.

[262] Jones M, Zheng Z, Wang J, Dudley J, Albanese E, Kadayifci A, Dias-Santagata D, Le L, Brugge WR, Fernandez-del Castillo C, Mino-Kenudson M, Iafrate AJ, Pitman MB. Impact of next-generation sequencing on the clinical diagnosis of pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc*. 2016;83: 140-8.

[263] Heckler M, Michalski CW, Schaeffle S, Kaiser J, Buchler MW, Hackert T. The Sendai and Fukuoka consensus criteria for the management of branch duct IPMN - A meta-analysis on their accuracy. *Pancreatology*. 2017;17: 255-62.

[264] Anand N, Sampath K, Wu BU. Cyst features and risk of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11: 913-21; quiz e59-60.

[265] Salla C, Karvouni E, Nikas I, Ikonomakis A, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sepsa A, Papaparaskeva K, Tsopanomichalou M, Georgiadou D, Kostopoulou A, Tsiotos G, Theocharis S, Sergentanis TN, Politi E. Imaging and Cytopathological

Criteria Indicating Malignancy in Mucin-Producing Pancreatic Neoplasms: A Series of 68 Histopathologically Confirmed Cases. *Pancreas*. 2018;47: 1283-9.

[266] Centeno BA, Cowden DJ. Chapter 7: Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology of Pancreas: A Diagnostic Approach Based on Pattern Recognition. In: Field A, Zarka M, eds. *Practical Cytopathology: A Diagnostic Approach to Fine Needle Aspiration Biopsy*. St. Louis, MO: Elsevier 2016.

[267] Bick BL, Enders FT, Levy MJ, Zhang L, Henry MR, Abu Dayyeh BK, Chari ST, Clain JE, Farnell MB, Gleeson FC, Kendrick ML, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Vege SS, Topazian M. The string sign for diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy*. 2015;47: 626-31.

[268] Karoumpalis I, Christodoulou DK. Cystic lesions of the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2016;29: 155-61.

[269] Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, Brosens LA, Fukushima N, Goggins M, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Kloppel G, Krasinskas A, Longnecker DS, Matthaei H, Offerhaus GJ, Shimizu M, Takaori K, Terris B et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39: 1730-41.

[270] Reid MD, Lewis MM, Willingham FF, Adsay NV. The Evolving Role of Pathology in New Developments, Classification, Terminology, and Diagnosis of Pancreatobiliary Neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141: 366-80.

[271] Scourtas A, Dudley JC, Brugge WR, Kadayifci A, Mino-Kenudson M, Pitman MB. Preoperative characteristics and cytological features of 136 histologically confirmed pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Cancer*. 2017;125: 169-77.

[272] Pitman MB, Yaeger KA, Brugge WR, Mino-Kenudson M. Prospective analysis of atypical epithelial cells as a high-risk cytologic feature for malignancy in pancreatic cysts. *Cancer Cytopathol*. 2013;121: 29-36.

- [273] Stark A, Donahue TR, Reber HA, Hines OJ. Pancreatic Cyst Disease: A Review. *JAMA*. 2016;315: 1882-93.
- [274] Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology*. 2015;148: 824-48 e22.
- [275] Wong J, Weber J, Centeno BA, Vignesh S, Harris CL, Klapman JB, Hodul P. High-grade dysplasia and adenocarcinoma are frequent in side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm measuring less than 3 cm on endoscopic ultrasound. *J Gastrointest Surg*. 2013;17: 78-84; discussion p -5.
- [276] Pitman MB. Revised international consensus guidelines for the management of patients with mucinous cysts. *Cancer Cytopathol*. 2012;120: 361-5.
- [277] Rosenbaum MW, Jones M, Dudley JC, Le LP, Iafrate AJ, Pitman MB. Next-generation sequencing adds value to the preoperative diagnosis of pancreatic cysts. *Cancer*. 2017;125: 41-7.
- [278] Wu RI, Yoon WJ, Brugge WR, Mino-Kenudson M, Pitman MB. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) contributes to a triple-negative test in preoperative screening of pancreatic cysts. *Cancer Cytopathol*. 2014;122: 412-9.
- [279] Furukawa T. Subtyping of IPMN. *Methods Mol Biol*. 2019;1882: 1-8.
- [280] Castellano-Megias VM, Andres CI, Lopez-Alonso G, Colina-Ruizdelgado F. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastrointest Oncol*. 2014;6: 311-24.
- [281] Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Sahara K, Morales-Oyarvide V, Thayer S, Ferrone C, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-Del Castillo C. IPMN involving the main pancreatic duct: biology, epidemiology, and long-term outcomes following resection. *Ann Surg*. 2015;261: 976-83.
- [282] Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Sahani DV, Pergolini I, Negreros-Osuna AA, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernandez-Del Castillo C. Diabetes

mellitus in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas is associated with high-grade dysplasia and invasive carcinoma. *Pancreatology*. 2017;17: 920-6.

Z. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Η παρούσα διδακτορική διατριβή στοχεύει στην αξιολόγηση των κλινικών, απεικονιστικών και κυτταρολογικών κριτηρίων για την ταυτοποίηση της υψηλόβαθμης δυσπλασίας (high grade dysplasia) / καρκινώματος (HGD/Ca) στα παγκρεατικά βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα (ενδοπορικά θηλώδη βλεννώδη νεοπλάσματα, intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs και βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα, mucinous cystic neoplasms, MCNs).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Συμπεριελήφθησαν 68 διαδοχικά ιστολογικά επιβεβαιωμένα βλεννοπαραγωγά κυστικά νεοπλάσματα που διαγνώστηκαν με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης υπό την κατεύθυνση του ενδοσκοπικού υπερήχου (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA), ειδικότερα 39 IPMNs παραπλεύρων κλάδων (branch duct, BD-IPMNs), 21 IPMNs του μείζονος παγκρεατικού πόρου (main duct, MD-IPMNs) και 8 MCNs. Οι συσχετίσεις της HGD/Ca στο εγχειρητικό υλικό με τα ευρήματα του EUS και της κυτταρολογίας, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, τις συνήθειες ζωής και τις κλινικές παραμέτρους αξιολογήθηκαν χωριστά για τα IPMNs και τα MCNs.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 25 ετών συσχετιζόταν με HGD/Ca. Στα BD-IPMNs, η διάμετρος κύστεως μεγαλύτερη ή ίση των 3 cm (ευαισθησία 68,8%, ειδικότητα 65,2%), η παρουσία τοιχωματικού όζου (ευαισθησία 56,3%, ειδικότητα 78,3%), η διάμετρος του μείζονος παγκρεατικού πόρου 5-9 mm (ευαισθησία 50,0%, ειδικότητα 87,0%) και τα ύποπτα για κακοήθεια κυτταρολογικά ευρήματα (ευαισθησία 81,3%, ειδικότητα 100,0%) ήταν ενδεικτικά παρουσίας HGD/Ca. Ομοίως, στα MD-IPMNs, τα ύποπτα για κακοήθεια κυτταρολογικά ευρήματα ήταν ενδεικτικά HGD/Ca με υψηλή ευαισθησία (88,9%) και εξαιρετική ειδικότητα (100,0%). Όσον αφορά στα κυτταρολογικά κριτήρια, στα BD-IPMNs, η HGD/Ca συσχετιζόταν με υψηλή πυρηνοκυτταροπλασματική αναλογία, νέκρωση του υποστρώματος, παρουσία

θηλωδών αθροίσεων, υπο- ή υπερχρωματικών πυρήνων και μείζονες ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης (πάχυνση ή/και οδοντώσεις).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα κλινικά, απεικονιστικά και κυτταρολογικά κριτήρια είναι χρήσιμα στην ταυτοποίηση της HGD/Ca στα IPMNs.

Λέξεις-κλειδιά: ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα, βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα, βαθμός διαφοροποίησης, κυτταροπαθολογία, EUS-FNA

Η. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

OBJECTIVES: This study aims to evaluate the performance of clinical, imaging and cytopathological criteria in the identification of high-grade dysplasia/carcinoma (HGD/Ca) in pancreatic mucin-producing cystic neoplasms.

METHODS: Sixty-eight consecutive, histopathologically confirmed mucin-producing cystic neoplasms, evaluated by EUS-FNA, were enrolled; specifically, 39 branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms (BD-IPMNs), 21 main duct (MD-IPMN) and eight mucinous cystic neoplasms (MCNs). The associations between HGD/Ca in histopathology and findings of EUS and cytology, demographic, lifestyle and clinical parameters were evaluated, separately in IPMNs and MCNs.

RESULTS: Age ≥ 65 years was associated with HGD/Ca in IPMNs. In BD-IPMNs, cyst diameter ≥ 3 cm (sensitivity = 68.8%, specificity = 65.2%), a mural nodule (sensitivity = 56.3%, specificity = 78.3%), main pancreatic duct diameter 5-9 mm (sensitivity = 50.0%, specificity = 87.0%) and suspicious cytology (sensitivity = 81.3%, specificity = 100%) signaled the presence of HGD/Ca. Similarly, in MD-IPMNs, suspicious cytology predicted HGD/Ca with high sensitivity (88.9%) and excellent specificity (100%). Regarding cytopathological criteria, in BD-IPMNs, HGD/Ca was associated with high N:C ratio, background necrosis, presence of papillary structures, hypochromatic nuclei, hyperchromatic nuclei and major nuclear membrane irregularities (thickening and/or indentations).

CONCLUSIONS: Clinical, imaging and cytopathological criteria are useful in the identification of HGD/Ca in IPMNs.

Key words: intraductal papillary mucinous neoplasm; mucinous cystic neoplasm; grade; cytopathology; EUS-FNA