

# Patologie pankreatu

---

MARKÉTA HERMANOVÁ

# Exokrinní pankreas

---

Exokrinní pankreas produkuje trypsin, lipázu, fosfolipázu, amylázu, elastázu...enzymy s výjimkou lipázy aktivovány z neaktivních proenzymů v duodenu

Většina proenzymů aktivována tryptinem, který sám je aktivován enteropeptidázou z neaktivního trypsinogenu v duodenu

Acinární a duktální epitelie secernují inhibitory proteáz

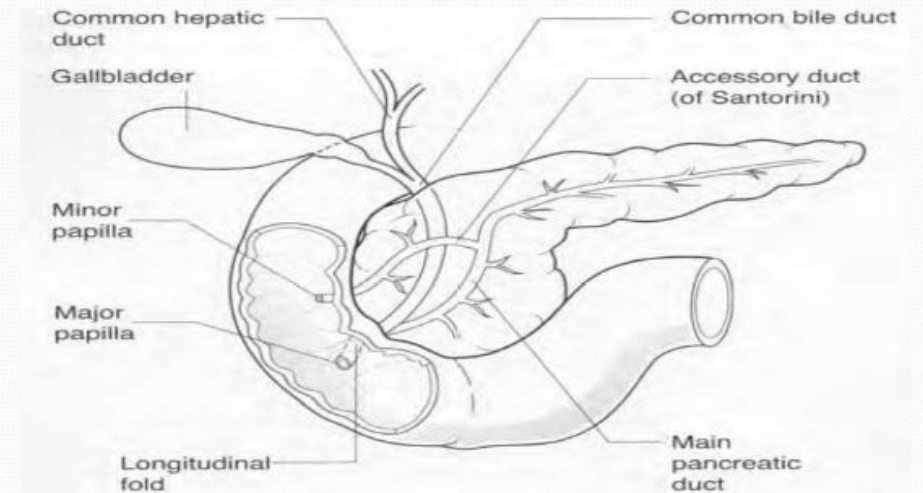
# Kongenitální abnormity pankreatu

Vznikají nejčastěji v důsledku poruchy migrace a splynutí dorzálního a ventrálního základu pankreatu

Mohou působit obstrukci duodena, zvyšují riziko pankreatitidy

- Pancreas annulare
- Pancreas divisum
- Ektopický pankreas (v žaludku, duodenu, jejunu, ..)
- Kongenitální/dysgenetické cysty pankreatu

## Ductal anatomy



# Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza)

---

- AR dědičné onemocnění, podmíněné mutacemi v CFTR genu (7q 31.2)
- CFTR gen kóduje protein chloridového kanálu, CFTR se podílí i na regulaci jiných iontových kanálů (Na, K) a buněčných procesů (transport ATP, bikarbonátů a na sekreci hlenu)
- Kanalopatie způsobující abnormální transport iontů a vody přes membrány
- Účinek CFTR tkáňově specifický:
  - *Potní žlázy*: reabsorpce chloridů i sodíku; ztráta funkce CFTR → hypertonický pot (s vysokým obsahem NaCl – „slané děti“)
  - *Epitel dýchacích cest a GIT*: CFTR je cestou pro aktivní lumenální sekreci chloridů; ztráta CFTR → snížení lumenální sekrece chloridů a zvýšená reabsorpce sodíku a vody z lumen → hustý zvýšeně viskózní sekret ucpávající vývody žláz

# Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza)

---

Fenotypicky vysoce variabilní onemocnění

5 tříd mutací CFTR genu:

- kombinace 2 „závažných mutací“ → klinicky závažný fenotyp
- kombinace méně závažných mutací → mírnější postižení

+ modifikující faktory

(např. polymorfismy v genech, jejichž produkty ovlivňují funkci neutrofilů v rámci zánětlivé odpovědi na bakteriální infekci)

# Cystická (pankreato)fibróza (mukoviscidóza): orgánové postižení

---

## Postižení pankreatu

- viskózní sekret blokuje dilatující se vývody, atrofie parenchymu, fibróza
- insuficience exokrinního pankreatu (malabsorpce tuku a vitamínů AEDK)
- insuficience endokrinního pankreatu (diabetes asociovaný s cystickou fibrózou)

## Postižení plic

- obstrukce DC viskózním sekretem, opakované infekce
- bronchitidy, bronchiektázie, bronchopneumonie, abscesy
- *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, atypická mykobakteria

## Mekoniový ileus

Obstrukce žlučvodů (s rozvojem biliární cirhózy)

Postižení slinných žláz (analogie pankreatického postižení)

Azoospermie a infertilita (v důsledku bilaterální ageneze vas deferens)

Postižení potních žláz

# Pankreatitidy

---

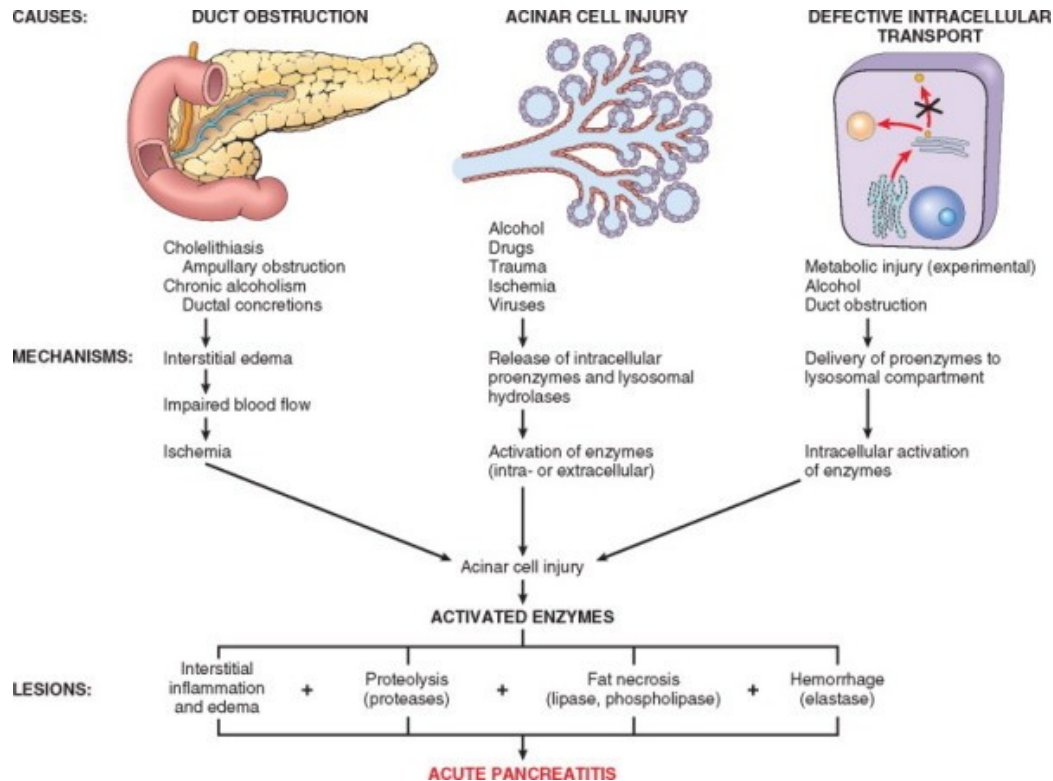
- Akutní (AP)

Systemová zánětlivá odpověď na **samonatravení/autodigesci pankreatu a peripankreatických tkání** vlastním neadekvátně aktivovaným enzymatickým aparátem.

- Chronické (CP)

Trvale progredující zánětlivý proces, při kterém je funkční parenchym pankreatu postupně nahrazován vazivovou tkání, s rozvojem ireverzibilní nedostatečnosti exokrinního a později i endokrinního pankreatu.

# Etiologie akutní pankreatitidy



## Klíčový spouštěč:

Předčasná a masivní aktivace trypsinogenu.

Aktivace elastázy a fosfolipázy → poškození buněčných membrán a krvácení, ARDS (fosfolipázy interagují se surfaktantem)

Aktivace ostatních enzymů, komplementu, kalikrein-kininového systému, koagulačního a fibrinolytického systému → DIK, šok (mortalita 2-4 %)

## Spouštěcí mechanismy neadekvátní aktivace enzymů:

- obstrukce duktů
- primární poškození acinárních buněk
- primární porucha intracelulárního transportu proenzymů

Nejčastější etiologie biliární a alkoholická.



# Akutní pankreatitida – etiologické faktory

80 % akutních pankreatitid asociováno s alkoholismem a onemocněním žlučových cest

---

## Metabolické

- Alkohol
- Hyperlipoproteinémie (typ I a V)
- Hyperkalcémie (hyperparatyreoidismus aj.)
- Léky (thiazidová diuretika, azathioprin, estrogeny, sulfonamidy, furosemid, metyldopa, pentamidin, procainamid)
- Genetika

## Mechanické

- Trauma
- Obstrukce (litiáza, pancreas divisum, tumory, paraziti (*Ascaris lumbricoides*)), spasmy
- Iatrogenní poškození (ERCP, perioperační)

## Vaskulární, ischemické

- Šok, trombózy, embolie
- Vaskulitida – polyarteriitis nodosa

## Infekční

- Spalničky
- Coxsackieviry
- *Mycoplasma pneumoniae*

+ idiopatické AP (10-20 %)

Fokální edém a tuková nekróza



Rozsáhlá parenchymální nekróza a krvácení

# Akutní pankreatitida

---

Mezi základní morfologické alterace pankreatu patří:

- **interstiální edém** způsobený poruchou mikrocirkulace
- **nekrózy tukové tkáně** způsobené lipázami
- **akutní zánět**
- **destrukce pankreatického parenchymu** proteolytickými enzymy
- **destrukce cév** způsobená elastázou a **krvácení**.

## Klinické příznaky:

Bolest v epigastriu a horním mezogastriu, anorexie, nauzea, zvracení; těžké formy pod obrazem NPB

DIK, ARDS, šok

Hypokalcémie, zvýšená sérová amyláze a lipáza

Postnekrotické pseudocysty, sekundární infekce, absces

# Klinicko-patologické formy akutní pankreatitidy

---

- **Akutní intersticiální pankreatitida**

mírný zánět, intersticiální edém a fokální nekrózy tukové tkáně pankreatu i peripankreaticky

- **Akutní nekrotizující pankreatitida**

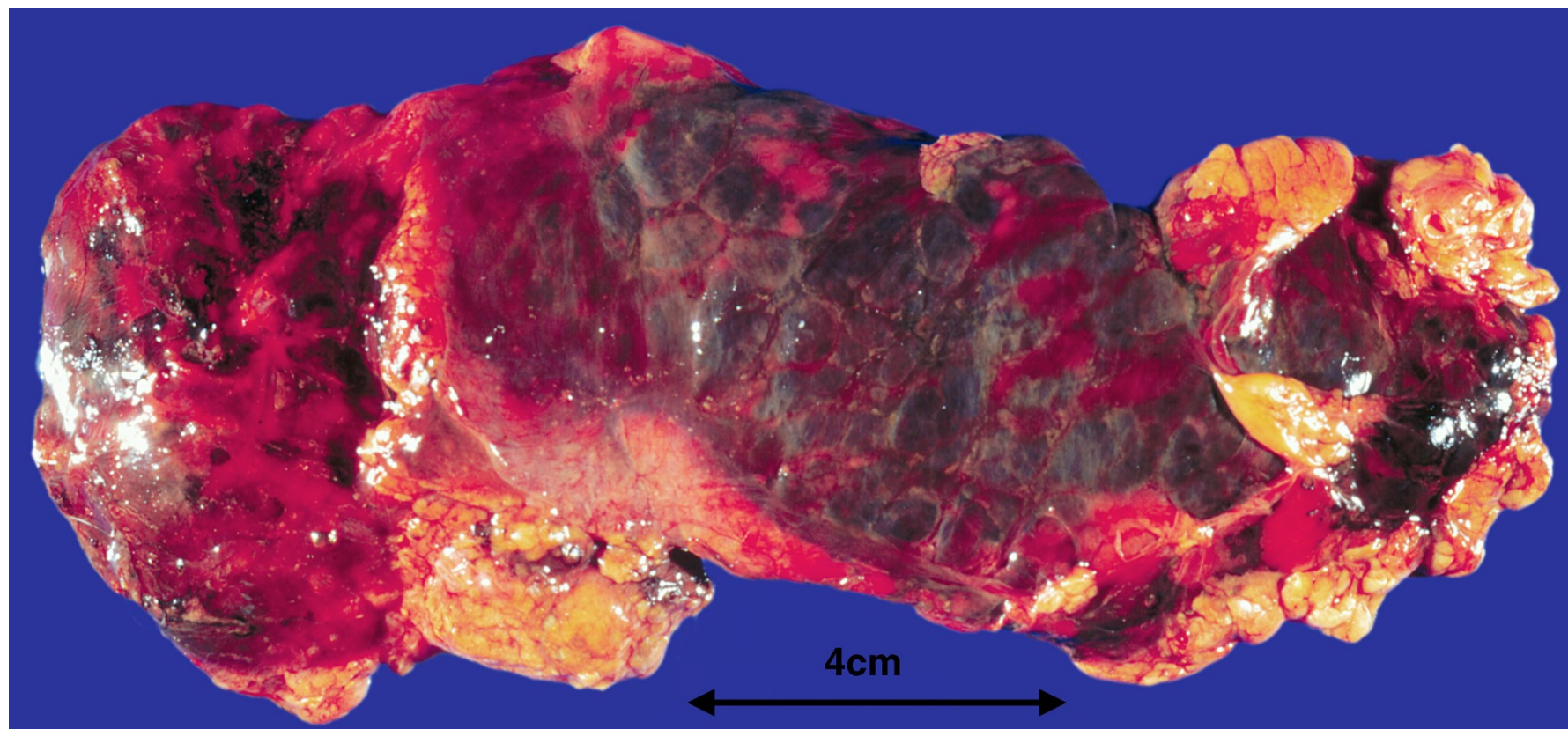
nekrózy tukové tkáně pankreatu i paripankreaticky (Balserovy nekrózy, vážou Ca, v krvi hypokalcémie), kolikvace nekrotizací, destrukce acinárních a duktálních struktur exokrinního pankreatu i struktur endokrinního pankreatu, krvácení do pankreatické tkáně

- **Hemoragická pankreatitida**

extenzivní nekróza parenchymu pankreatu, krvácení

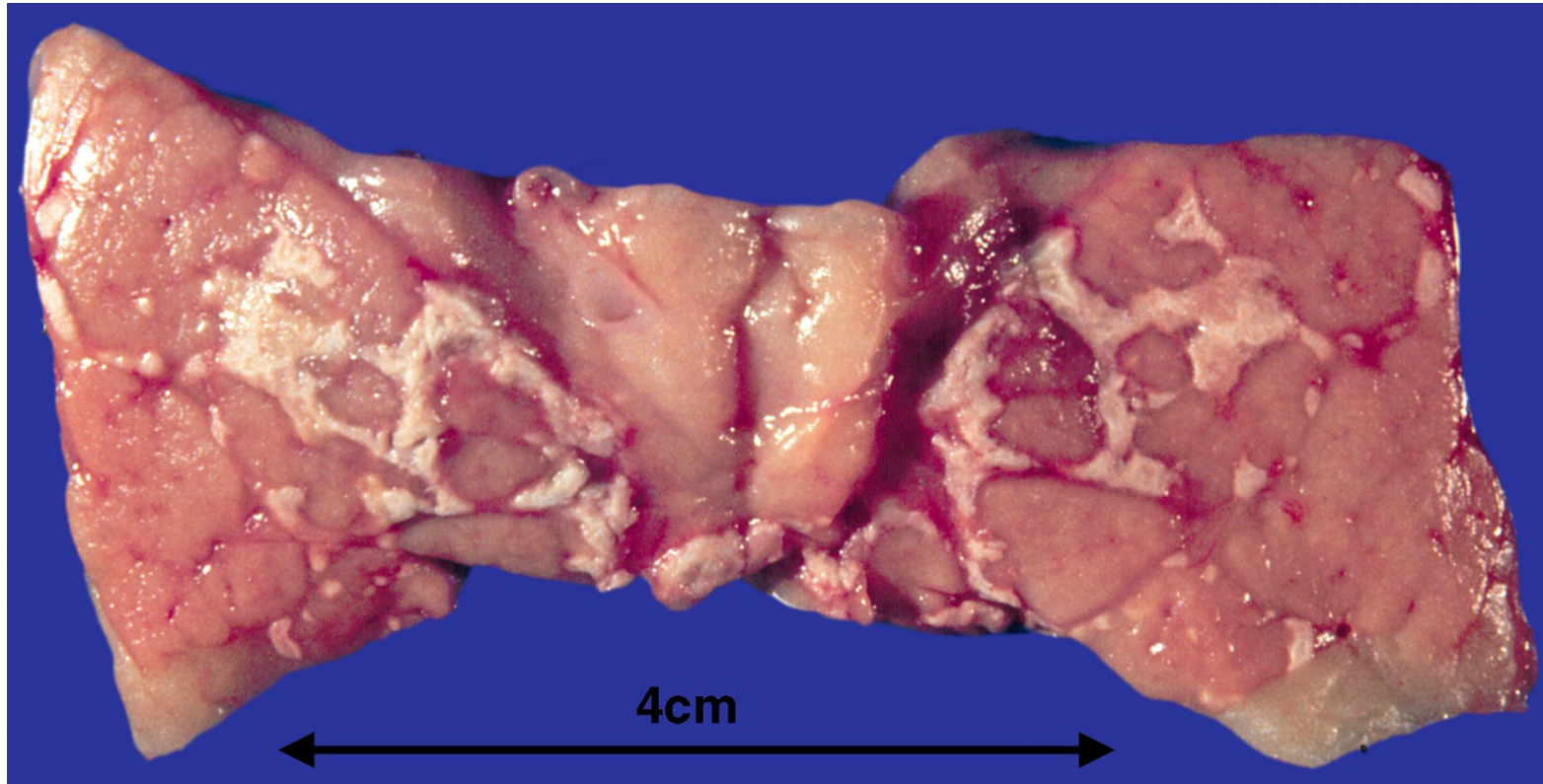
# Akutní pankreatitida

---

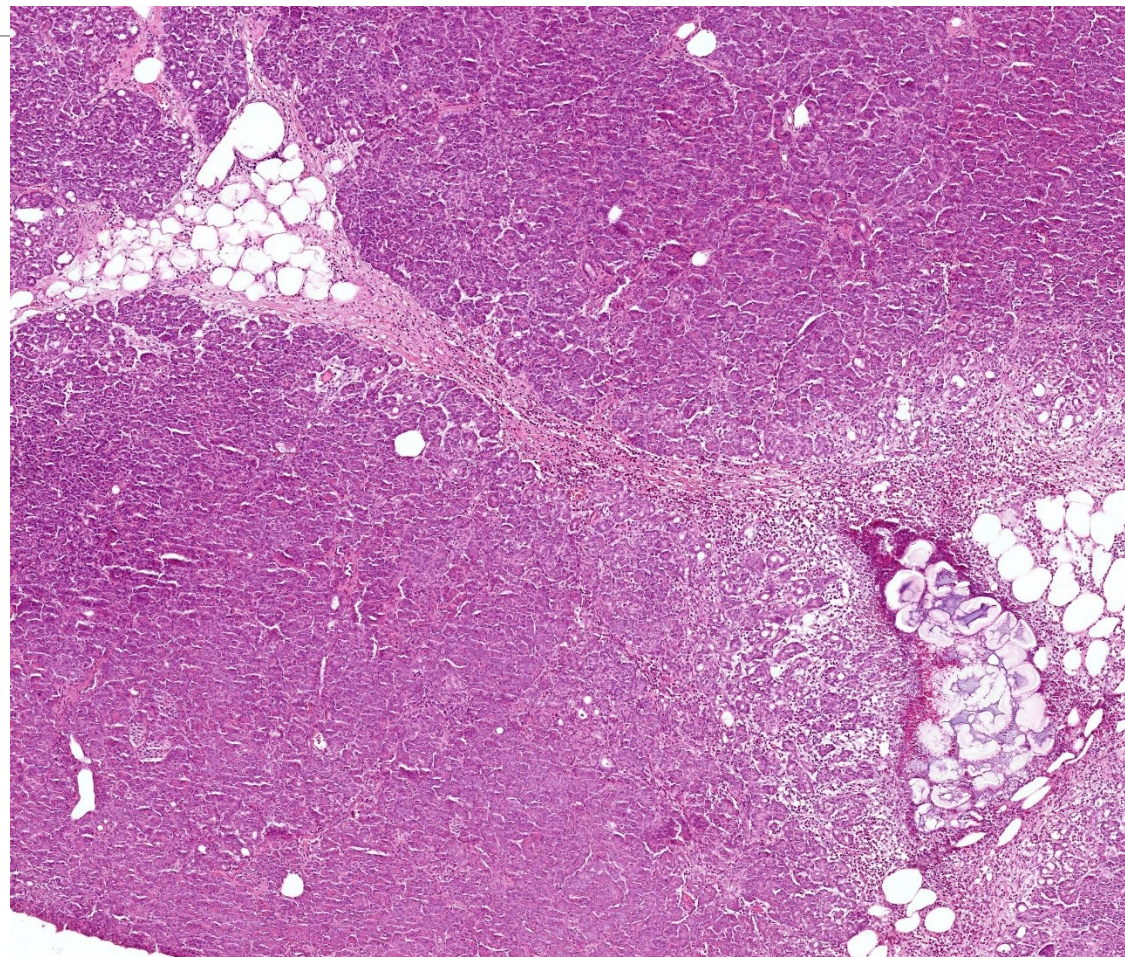


# Akutní pankreatitida, nekrotizující

---



# Akutní pankreatitida, nekrotizující



# Nekrózy tukové tkáně omenta

---



# Chronická pankreatitida (CP)

---



# Patogeneze CP

---

Obstrukční příčiny

Toxicko-metabolické příčiny

Oxidativní stres

Nekróza-fibróza

# Etiologie chronické pankreatitidy – klasifikace TIGARO

---

**T**oxicko-metabolická (alkohol (alkoholická CP), nikotin, hyperlipidémie, léky, urémie, toxiny...)

**I**diopatická

**G**enetická

- hereditární pankreatitida, AD (mutace v genu *PRSS1* (trypsinogen 1)), vysoké riziko karcinomu pankreatu
- geneticky indukované pankreatitidy (alterace v genech *CFTR*, *SPINK1* (inhibitor trypsinu),...)
- deficit alfa-1 antitrypsinu

**A**utoimunitní (imituje karcinom!)

**R**ekurentní (ataky akutní pankreatitidy)

**O**bstrukční (obstrukce kamenem, nádorem,.....)

## **Následky a klinika:**

Atrofie a nedostatečnost exokrinního a endokrinního pankreatu, fibrotizace.

Bolesti, hubnutí, ikterus

Pankreatogenní malabsorpční syndrom

Zvýšené riziko vzniku karcinomu (duktálního adenokarcinomu (PDAC))

# Chronická pankreatitida (CP)

Asociace se značnými architektonickými a cytologickými alteracemi pankreatu

Zánik predilekčně acinárních buněk

Fibróza, peri- i intralobulární

Distorze perzistujících duktálních elementů → morfologický obraz imitující dobře diferencovaný duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC) – dif. dg. PDAC x CP!!!

Reaktivní cytonukleární atypie epitelíí

Dysplastické duktální léze – pankreatické intraepiteliální neoplazie (PanINs) v CP

# Klinická dif. dg. CP a duktálního adenokarcinomu pankreatu (PDAC)

Věk pacienta (PDAC vzácně u mladších 40 let)

Dlouhodobá anamnéze klinických obtíží u pacienta s CP

Chronická alkoholická, hereditární i tzv. paraduodenální pankreatitida →  
rozvoj na podkladě relabující akutní pankreatitidy; formace pseudocyst

Ikterus; CP obvykle po několikaletém průběhu onemocnění  
vs náhle vzniklý ikterus u PDAC

PDAC: většina pacientů >50 let, bez CP či alkoholismu v anamnéze

\* odlišná problematika autoimunitní pankreatitidy!

# Makroskopické nálezy (CP v resekátech)

**Nerovnoměrná distribuce fibrózy se střídáním úseků fibrotizace a lobulárně uspořádaného parenchymu u CP (alkoholické i hereditární)**

**Konzistence elastičtější u CP, postižení pankreatu difúznější**

**Pseudocysty u CP**

**Kalcifikované mukoproteinové zátky u CP**

**Postupně se zužující charakter stenózy hlavního pankreatického ductu u CP**

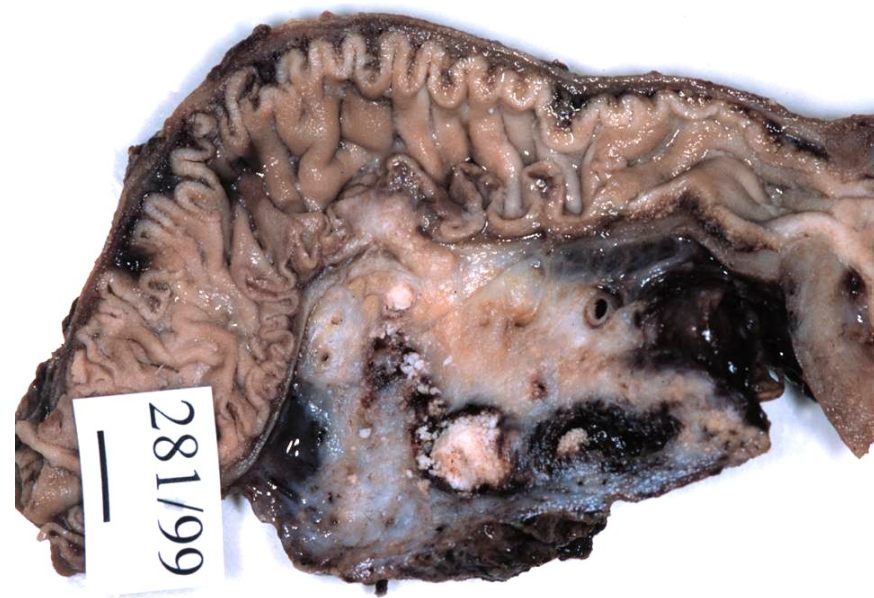
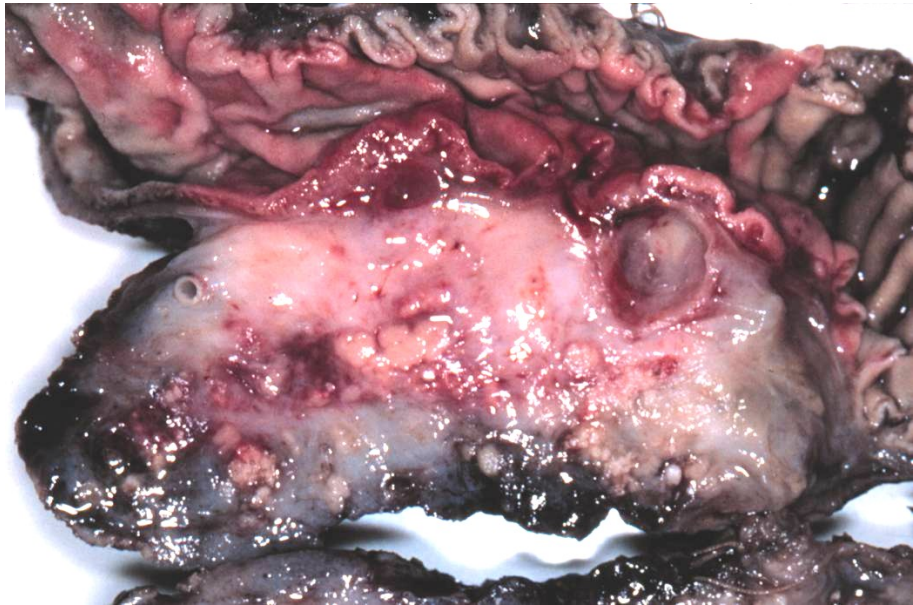
**Paraduodenální pankreatitida**

(zánětlivé, fibrózní a cystické změny v predilekční lokalizaci)

**Autoimunitní pankreatitida**

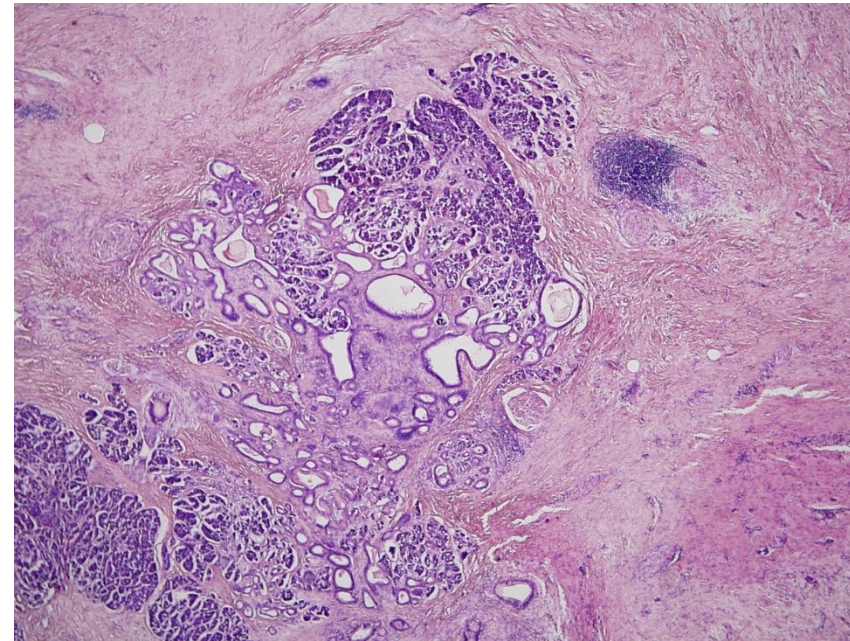
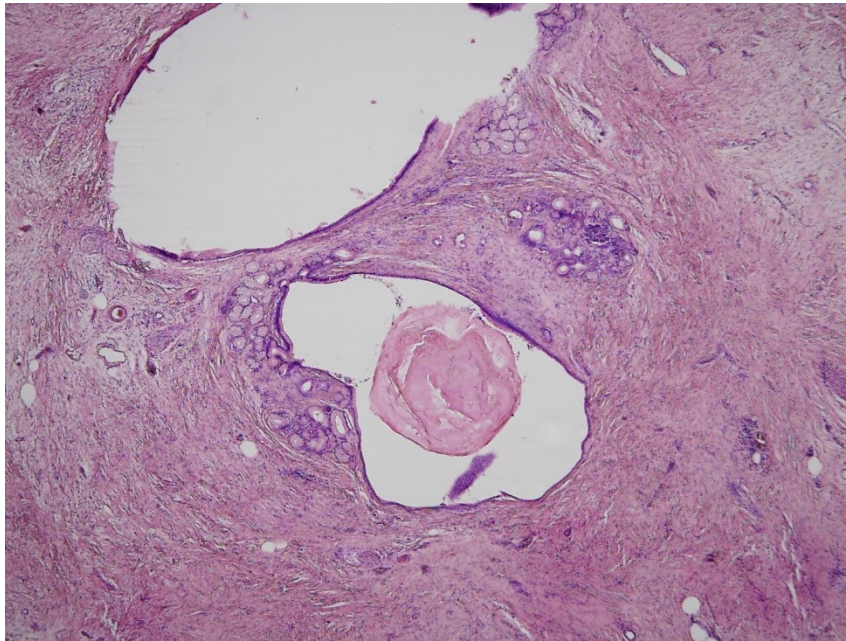
(makroskopicky imitující PDAC, predilekčně hlava pankreatu, difúzně, stenózy hlavního pankreatického vývodu i časté postižení extrahepatálních žlučových cest)

# Alkoholická chronická pankreatitida v resekátu



# Alkoholická chronická pankreatitida

---



# Hereditární pankreatitida

---

Mutace v genech kódujících pankreatické enzymy či jejich inhibitory → zvýšená autoaktivace trypsinogenu nebo rezistence k inaktivaci → autodigestce pankreatické tkáně, relabující pankreatitida

*PRSS1* (cationic trypsinogen gene), AD

*SPINK1* (serum protease inhibitor), AR

Fibróza perilobulární, periduktální, méně intralobulární; difúzní či fokální

Dilatace ductů, inspisace sekretu v luminech ductů i kalcifikace (podoba s ACP), hyperplazie, metaplazie a dysplazie ductálního epitelu

**50-70x zvýšené riziko vzniku pankreatického karcinomu (vs 2-5x zvýšené riziko u sporadické CP)**



# Autoimunitní pankreatitida

---

## 2 druhy histopatologických a klinických nálezů:

- **lymfoplazmocyární sklerozující pankreatitida (LPSP, typ 1)**
  - častá asociace s jinými sklerozujícími lézemi ve vztahu k IgG4
- **idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP, typ2)**
  - označovaná těž jako AIP s granulocytárními epiteliálními lézemi
  - vyskytuje se obvykle izolovaně
    - výjimečně v asociaci s ulcerózní kolitidou
  - denzní periduktální zánět asociovaný s destrukcí duktálního epitelu neutrofilními granulocyty
  - absence nebo nízký počet IgG4+ plasmocytů

	<b>LPSP (AIP bez GEL)</b>	<b>IDCP (AIP s GEL)</b>	<b>Alkoholická CP</b>
<b>Infiltrát</b>	Lymfoplazmocytární + eosinofily+neutrofilly	Lymfoplazmocytární + neutrofilly (dukty, aciny)	Řídká kulatobuněčná zánětlivá celulizace
<b>Dukty</b>	Denzní periduktální infiltrát bez destrukce	Denzní periduktální infiltrát + GEL	Distorze duktů, dilatace, bez infiltrátu
<b>Mukoprotein. zátky a Ca</b>	Ne	Ne	Často
<b>Lobuly</b>	Infiltrace acinů a jejich destrukce	Ložisková infiltrace s neutrofilly	Ložisková lobulární atrofie a fibróza
<b>Vény</b>	Obliterující flebitida	Vzácně obliterující flebitida	Bez obliterující flebitidy
<b>Arterie</b>	Vzácně intenzivní arteriální postižení	Obvykle bez arteriálního postižení	Bez postižení arterií
<b>Pseudocysty</b>	Ne	Ne	Ano
<b>Tuk peripankreaticky</b>	Extenze zánětu peripankreaticky	Zánět omezen na pankreas	Nekrózy tuku peripankreaticky
<b>IgG4 IHC</b>	>10 IgG4+ plazmocytů/HPF	ojedinělé či žádné IgG4+ plazmocyty	ojedinělé či žádné IgG4+ plazmocyty
<b>Klinika</b>	M >F IgG4 sklerozující léze	M=F, mladší AIP+UC	

# Klinické známky AIP

---

obstrukční ikterus

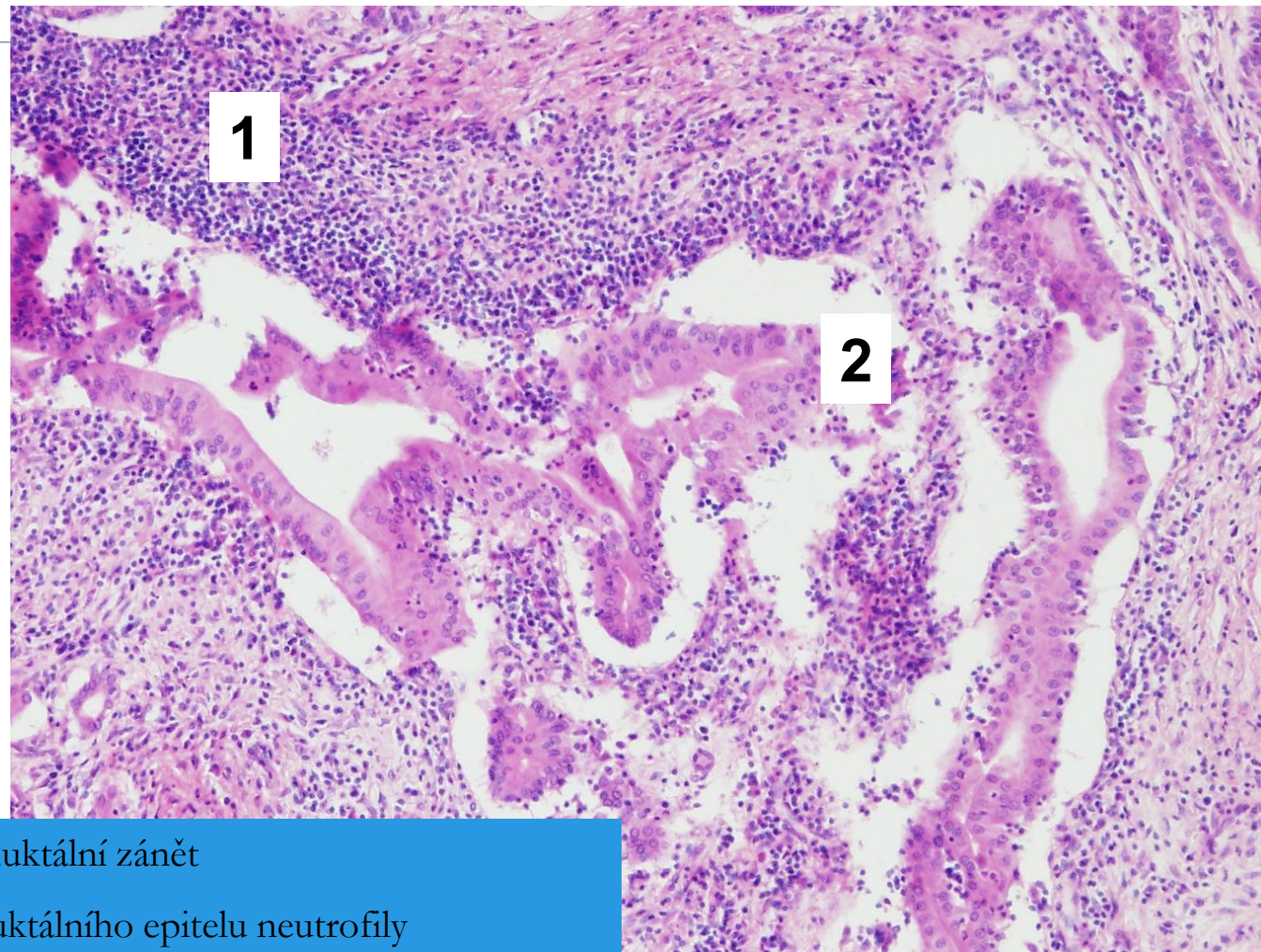
vágní bolesti břicha

zobrazovací metody – difúzní či fokální zvětšení pankreatu

ERCP – difúzně iregulární hlavní pankreatický vývod se strikturami a striktury ductus choledochus

klinická odpověď na imunosupresivní terapii

## Autoimunitní pankreatitida (IDCP, typ2)



1. Densní periduktální zánět

2. Destrukce duktálního epitelu neutrofily

# Sklerozující léze ve vztahu k IgG4

---

## Autoimunní pankreatitida

Sklerozující cholangitida

Lymfoplasmocytická sklerozující cholecystitida

Sklerozující sialoadenitida (Küttnerův tumor)

Idiopatická retroperitoneální fibróza (M. Ormond)

Inflamatorní pseudotumor jater, plic a hypofýzy

Tubulointerstiální nefritida ve vztahu k IgG4

Interstiální pneumonie ve vztahu k IgG4

Sklerozující prostatitida

Sklerozující tyreoiditida

Hypofysitis

Pachymeningitis

Sklerozující dacryoadenitis (Mikuliczova choroba).....

- M>F; odpověď na kortikoidy, lymfadenopatie; imitují neoplastické léze
- sklerozující léze s difúzní lymfoplasmocytární infiltrací, iregulární fibrotizací, někdy s přítomností eosinofilů, známkami obliterující flebitidy a a přítomností četných IgG4 pozitivních plazmocytů.
- vyšší riziko rozvoje maligního lymfomu

# Obstrukční pankreatitida

---

difúzní perilobulární a intralobulární fibróza

dilatace ductů bez obstrukce, nepravidelností a známek destrukce ductálního epitelu

bez známek inspisace sekretu v luminech ductů a kalcifikací

hyperplazie ductálního epitelu

nekrózy a pseudocysty nepřítomny

# Paraduodenální pankreatitida

---

Synonyma: cystická dystrofie heterotopického pankreatu (reziduum dorzálního základu pankreatu ve stěně duodena), periampulární cysta duodenální stěny, „groove“ pankreatitida, pankreatický hamartom duodenální stěny,....

Abusus alkoholu

Příznaky asoc. se stenózou duodena, úbytek váhy, 20 % ikterus

Lokalizace změn: **oblast malé papily** (obstrukce, pancreas divisum)+ postižení hlavy pankreatu + cystické změny paraduodenálně (v zářezu mezi stěnou duodena a pankreatem)

Chronický zánětlivý proces v submukóze, stěně duodena a přiléhajícím pankreatu, fokusy nekrózy, proliferace myofibroblastů, pseudocystické léze, granulační tkáň, obrovskobuněčná reakce, hyperplazie Brunnerových žlázek

# „Idiopatická chronická pankreatitida“

---

3-9 % všech CP

Mutace v CFTR genu

(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene)

Mutace v genu SPINK1

(PSTI – pancreatic secretory trypsin inhibitor)

+ zevní faktory (kouření, alkohol)

Dysfunkce Oddiho svěrače

Pancreas divisum



# Cysty pankreatu

---

## Kongenitální cysty

- solitární
- vícečetné (AD polycystická choroba (cysty ledvin, jater, pankreatu), syndrom von Hippel-Lindau)
- (dermoidní (zralé diferencované teratomy))

## Benigní lymfoepiteliální cysta

**Mucinózní nenádorová cysta** (v.s. mucinózní cystická neoplazie (MCN)??)

**Paraampulární cysta stěny duodena** (v heterotopii pankreatu)

**Enterogenní cysta**

**Retenční cysta**

**Endometriální cysta - endometrióza**

---

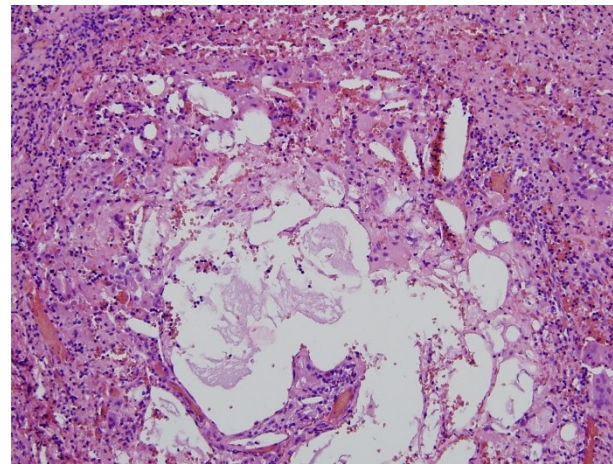
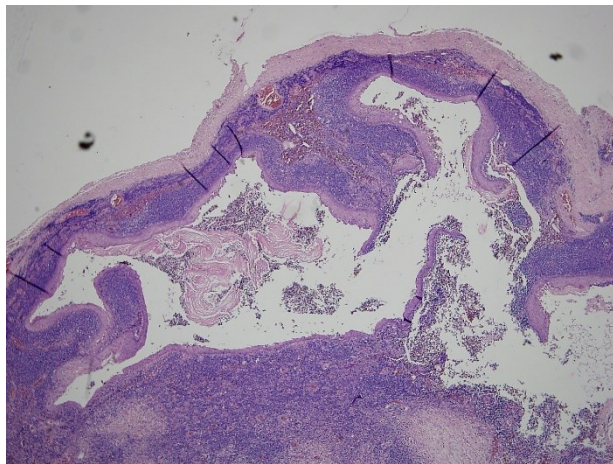
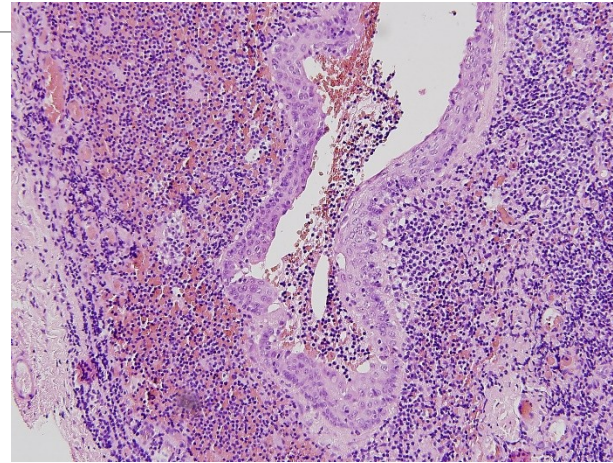
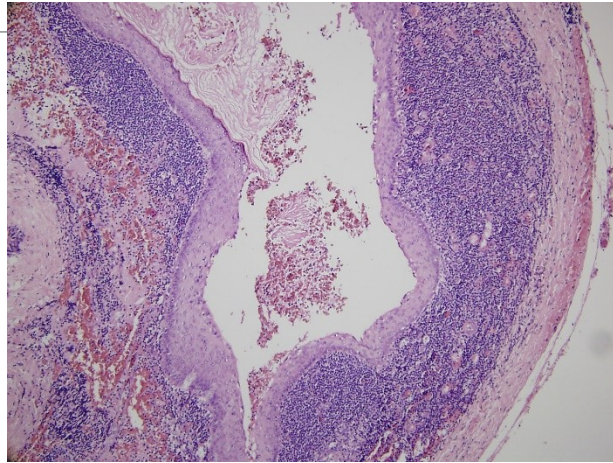
## Parazitární cysty (*Ecchinococcus granulosus*)

### Pseudocysty

- asociované s pankreatitidou
- následek traumatu

### -Abscesy

# Benigní lymfoepiteliální cysta pankreatu



# Nádory pankreatu

---

**Epiteliální**

Neepiteliální

Sekundární - metastatické

## Nádory pankreatu dle četnosti, lokalizace a charakteru růstu.

Typ nádoru	Četnost	Lokalizace	Charakteristiky
<b>Duktální adenokarcinom (PDAC)</b>	85-90 %	H>K	<b>Solidní, neohraničný, desmoplastické stroma</b> <b>Vysoce agresivní</b>
<b>Intraduktální papilární mucinózní neoplazie</b>	3-5 %	H>K	Cystický, intraduktální, progreduje v karcinom
<b>Neuroendokrinní neoplazie (NEN)/ nádory endokrinního pankreatu</b>	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, různý stupeň malignity, viz klasifikace NEN GIT; funkční/hormonálně aktivní
<b>Mucinózní cystická neoplazie</b>	1-2 %	K>>H	Cystický, nekomunikující s dukty, u žen, progreduje v karcinom
<b>Serózní cystadenom</b>	1-2 %	H=K	Cystický, nekomunikující s dukty, benigní
<b>Karcinom z acinárních buněk</b>	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, agresivní
<b>Solidní-pseudopapilární nádor</b>	1-2 %	H=K	Solidní, pseudocystický*, mladé žen, nízce maligní
<b>Pankreatoblastom</b>	<1 %	H=K	Solidní, u dětí, maligní

H, hlava; K - kauda; \* často s pseudocystickou degenerací

## Rizikové faktory karcinomu pankreatu

### Exogenní rizikové faktory

Věk

Kouření

Alkoholismus\*

Dietní návyky, obezita

Expozice organickým sloučeninám a radiaci

### Endogenní rizikové faktory

Familiární výskyt

Hereditární syndromy

Chronická pankreatitida

Diabetes mellitus

\*nepřímý vliv způsobující chronickou pankreatitidu

# Genetické syndromy asociované s PDAC

Syndrom	Typ dědičnosti	Gen
Lynchův sy (hereditární nepolypózní CRC)	AD	<i>MSH2, MLH1,...</i>
Familiární karcinom prsu; geny Fanconiho anémie	AD	<i>BRCA2, PALB2, FANCC, PANCG, (BRCA1)</i>
Familiární karcinom pankreatu	AD	Není znám
Syndrom familiárního melanomu (FAMMM)	AD	<i>CDKN2A (p16)</i>
Hereditární pankreatitida	AD ( <i>PRSS1</i> ) AR ( <i>SPINK1</i> )	<i>PRSS1</i> <i>SPINK1</i>
Peutz-Jeghersův sy	AD	<i>STK11</i>

# Charakteristiky PDAC

---

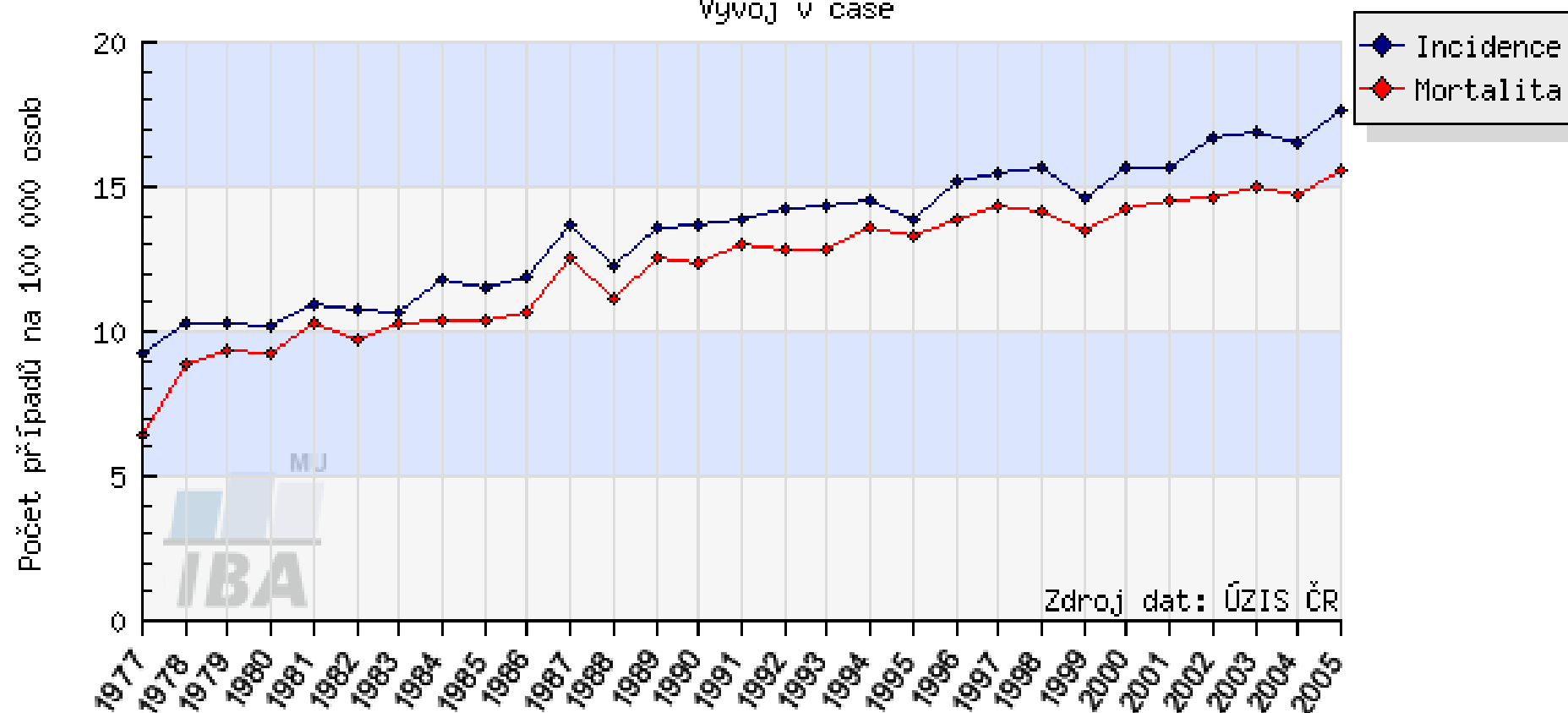
- představuje 85-90 % všech nádorů pankreatu
- vysoce nepříznivá prognóza, 5leté přežití nepřesahuje 5 %, mortalita se téměř rovná incidenci
- vzrůstající incidence, Česká republika zaujímá celosvětově první místo v incidenci této choroby
- v zemích západního světa je 4.-5. nejčastější příčinou úmrtí v souvislosti s onkologickým onemocněním, v gastrointestinálním traktu 2. nejčastější po kolorektálním karcinomu
- příčiny tohoto nepříznivého stavu:
  - absence efektivního screeningu
  - diagnostika v pozdních stádiích onemocnění vzhledem k dlouhému asymptomatickému průběhu onemocnění
  - vlastní molekulárně-biologické vlastnosti duktálního adenokarcinomu pankreatu
- radikální resekce - příznivě ovlivňuje přežití pacientů; v době diagnózy resekabilních pouze 10-15 % duktálních adenokarcinomů pankreatu, u 70 % pacientů je přítomno metastatické postižení regionálních lymfatických uzlin. I přes radikální resekci dochází k recidivě tohoto onemocnění do dvou let až u 90 % pacientů.



# Karcinom pankreatu

## C25 - ZN slinivky břišní

Vývoj v čase



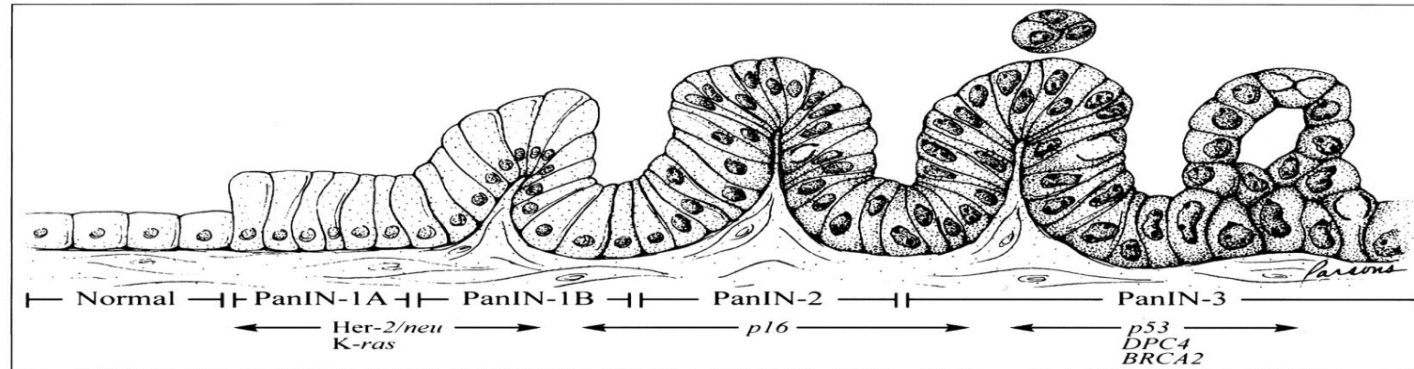
Analyzovaná data: N(inc)=40309, N(mor)=36479

<http://www.svod.cz>

zdroj: NOR ČR

# Prekursorové léze karcinomu pankreatu

## Pankreatická intraepiteliální neoplazie (PanIN) – prekursor PDAC



## Mucinózní cystická neoplazie (MCN)

## Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

- vícestupňový proces histologické a genetické progresy v invazivní karcinom
- odlišné klinicko-patologické a genetické charakteristiky

# Karcinom pankreatu

---

onemocnění podmíněné vrozenými či získanými mutacemi v zárodečných a somatických buňkách

mnohočetné alterace řady genů zodpovědné za progresi v pankreatický karcinom

poznání molekulárního základu onemocnění – odhalení efektivního markeru pro včasnou diagnostiku + potenciální terče pro cílenou terapii

prekurzorové léze: nástroj pro studium molekulárního základu onemocnění

potenciálně úspěšná terapeutická strategie: kombinace léků cílených na pankreatické nádorové kmenové buňky a jejich mikroprostředí a konvenčních chemoterapeutických režimů ???

# Mikroprostředí pankreatického karcinomu – role fibrogeneze v pankreatickém karcinomu

**Nádorové stroma – integrální součást komplexního nádorového procesu; komunikace mezi nádorovými a stromálními buňkami**

**Role aktivovaných pankreatických stelátových buněk (stromální buňky s vlastnostmi myofibroblastů):**

- Produkce proteinů extracelulární matrix a matrixmetaloproteináz
- Zdroj cytokinů a růstových faktorů
- Zpětnovazebný efekt na nádorové a jiné buňky favorizující progresi nádoru a fibrotizaci

**Role proteáz exprimovaných stromálními buňkami v rozvoji DM a ↓BMI**

- Biopeptidy glukózové homeostázy (+neuropeptid Y, peptid YY, prolin) substráty těchto proteáz
- Vznikající štěpné produkty ↓aktivní/inaktivní → vznik diabetu asociovaného s pankreatickým karcinomem a ztráty hmotnosti (↓BMI)

**Stimulace progresu pankreatického karcinomu mediátory derivovanými ze stromálních buněk**

- Indukce buněčné proliferace
- Inhibice apoptózy
- Chemorezistence
- Invazivní růst

**Vývoj terapií zacílených na pankreatické stelátové buňky**

# Klinické příznaky PDAC

---

**Nejčastější lokalizace v hlavě pankreatu (2/3)**

**Bolest břicha, ztráta hmotnosti, náhle vzniklý bezbolestný ikterus, pruritus**

**Migrující tromboflebitida**

**Příznaky vyplývající z metastáz a postižení okolních orgánů**

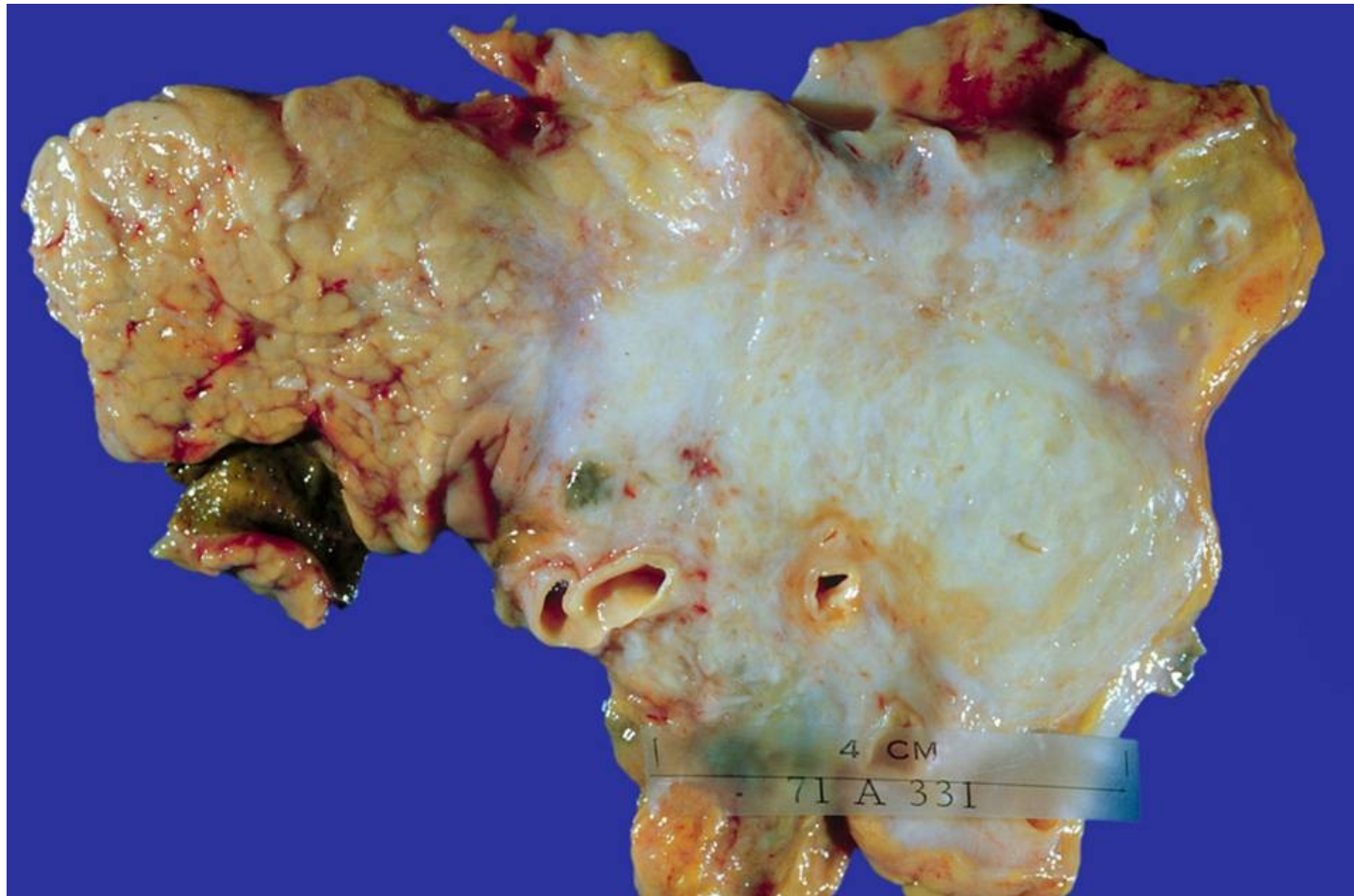
**Onkomarkery (CA 19-9, CEA,...nejsou specifické)**

**DM asociovaný s PDAC (atypický)**

- vznikající náhle ve vyšším věku
- absence obezity, rychlá progresse k inzulinoterapii
- opakující se infekty včetně mykotických
- nestabilita vnitřního prostředí s opakujícími se hyperglykémiami a tendencí ke ketoacidóze a kachektizaci

# Duktální adenokarcinom hlavy pankreatu (PDAC)

---



# Šíření PDAC

---

Metastázy lymfogenní do regionálních lymfatických uzlin

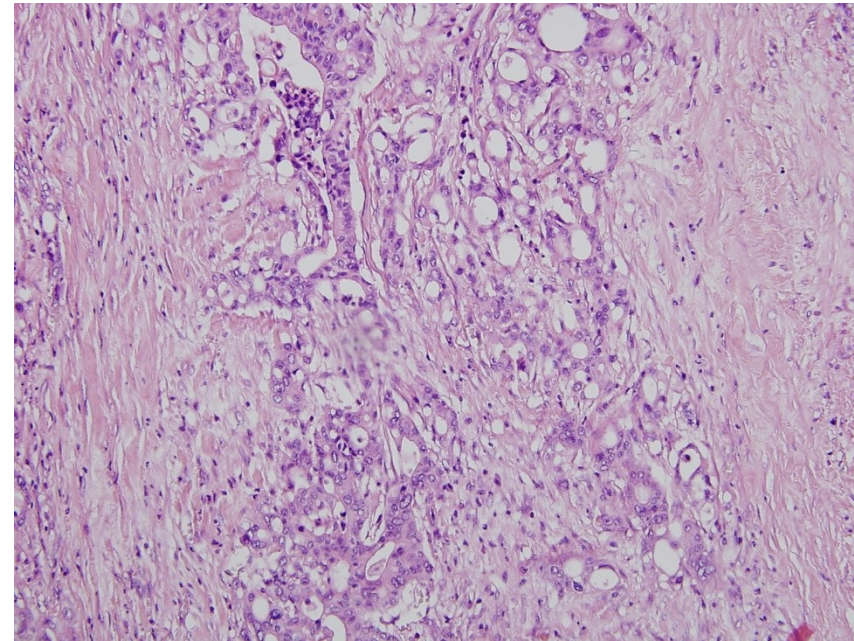
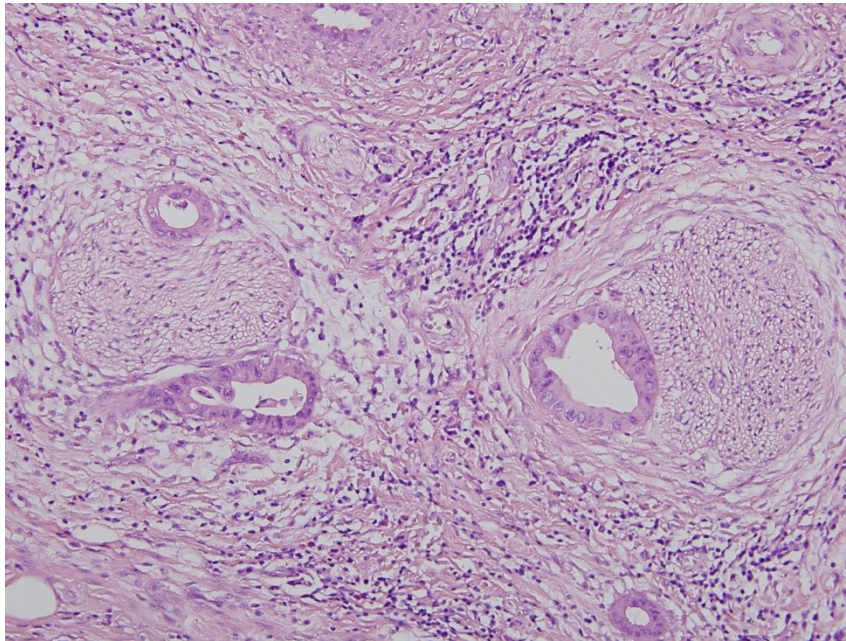
Hematogenní metastázy v játrech, plicích, kostech

Karcinomatóza peritonea

Perineurální propagace

# Duktální adenokarcinom a perineurální propagace

---





# Cystické nádory pankreatu

---

## **Mucinózní cystické nádory**

Mucinózní cystické neoplazie (MCN)

Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

*Benigní, mohou progredovat v karcinom.*

## **Serózní cystické nádory**

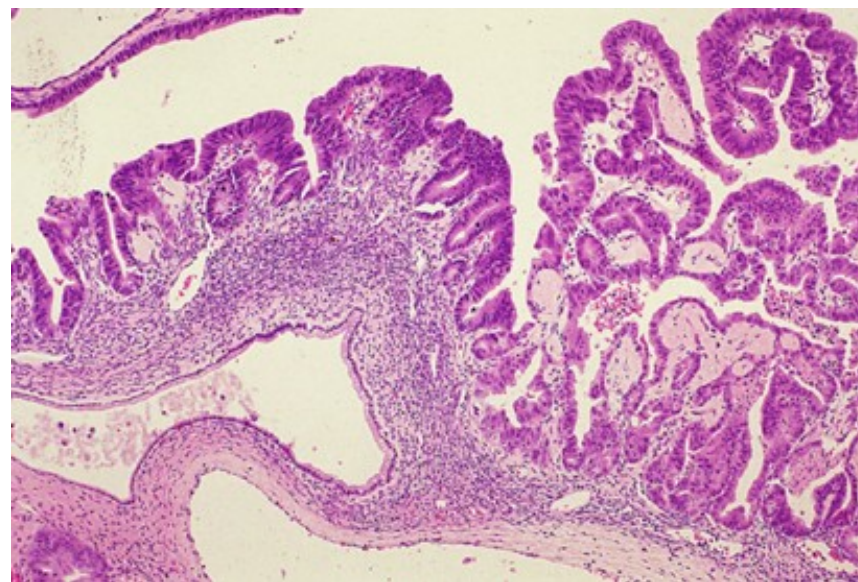
*Téměř vždy benigní; u některých asociace s VHL chorobou.*

# Mucinózní cystická neoplazie

Unilokulární či multilokulární cystické neoplazie bez komunikace s duktálním systémem; hlenotvorný epitel, stroma ovariálního typu

90 % u žen (5. - 6. decénium); kauda-tělo pankreatu

- Neinvazivní (excelentní prognóza)
- Invazivní (60 % 5-leté přežití)



- **Genetické alterace v progresi MCN:**
  - časně mutace *KRAS* onkogenu
  - inaktivace TSG *TP53* a *DPC4* v invazivních MC karcinomech

# Intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN)

---

Intraduktální, mucin produkující neoplazie papilární stavby, komunikující s duktálním systémem

Hlavní pankreatický duktus a/nebo jeho větve

M/Ž = 60:40; 6. decénium

75 % v hlavě pankreatu; 20 % v těle a kaudě + difúzní postižení

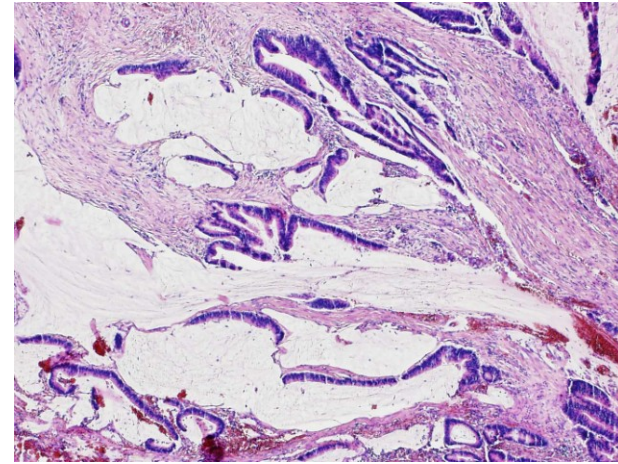
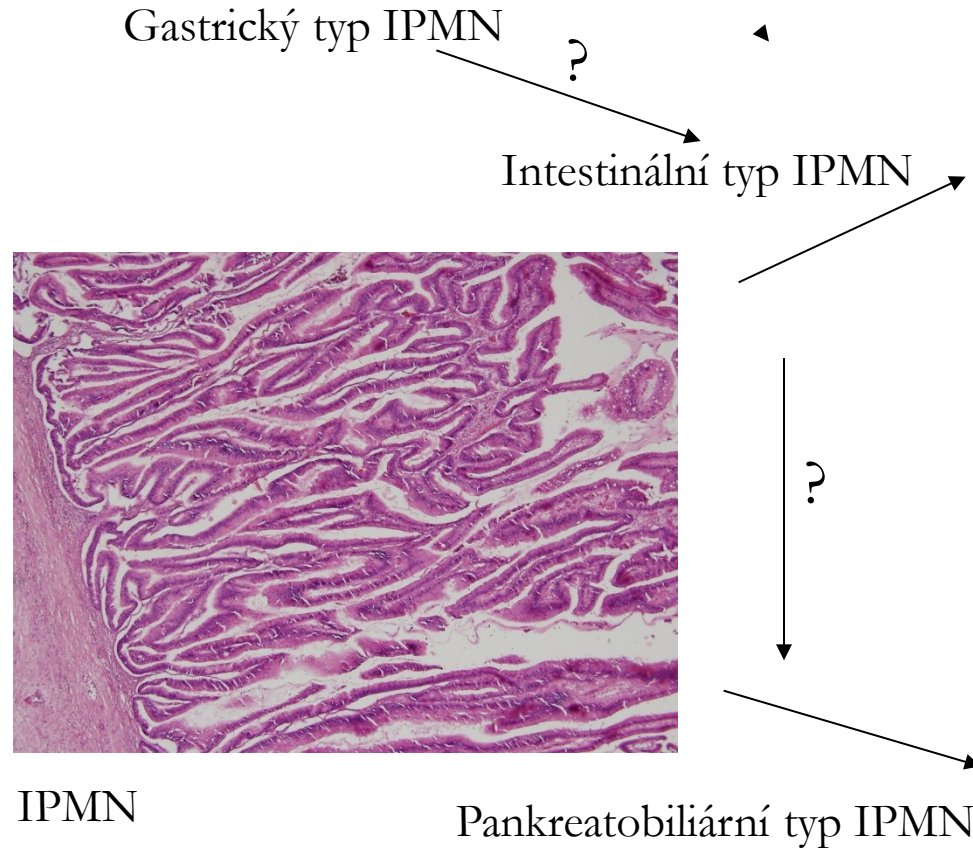
**Premaligní léze: IPMN s mírnou, středně těžkou i těžkou dysplazií**

**Maligní léze: IPMN asoc. s invazivním karcinomem**

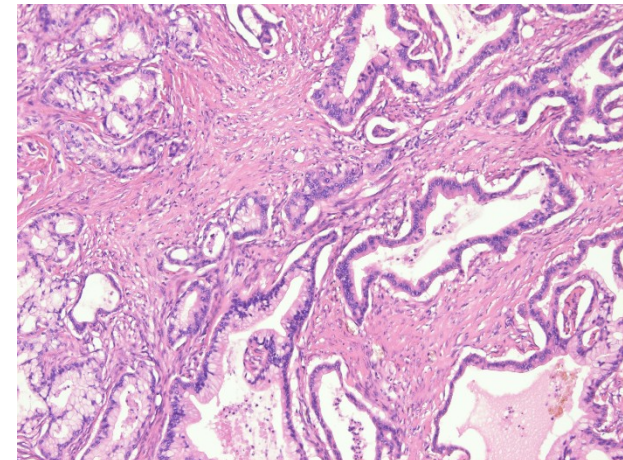
**Subtypy:**

- Intestinální typ (MUC2+)
- Pankreatobiliární typ (MUC1+)
- Onkocytární typ (MUC1+ nebo MUC2+)
- Gastrický typ (MUC5AC+; „branch duct type“)

# IPMN



mucinózní necystický karcinom (2/3)  
prognosticky příznivější

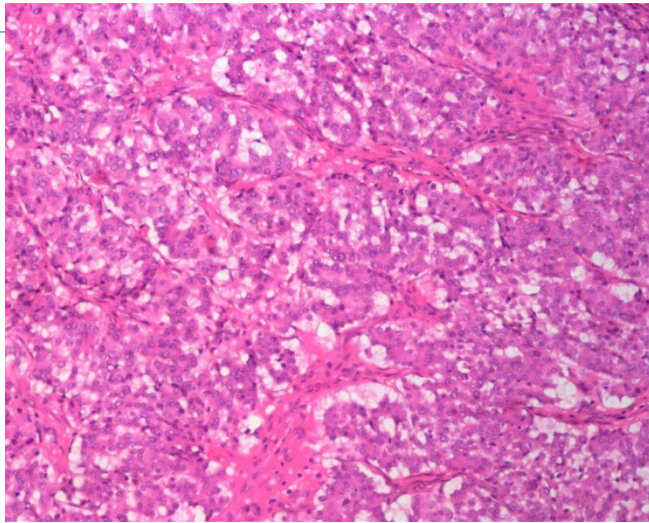


duktální adenokarcinom (1/3)  
nepříznivá prognóza

## Genetické alterace v progresi IPMN:

- časně mutace *KRAS*
- pozdně inaktivace *p16* a *TP53*
- inaktivace *DPC4* pouze v 10 % IPM invazivních karcinomů
- inaktivace *STK11/LKB1* u 1/3 IPMN

# Karcinom z acinárních buněk, trypsin+



Solidní a acinární architektura

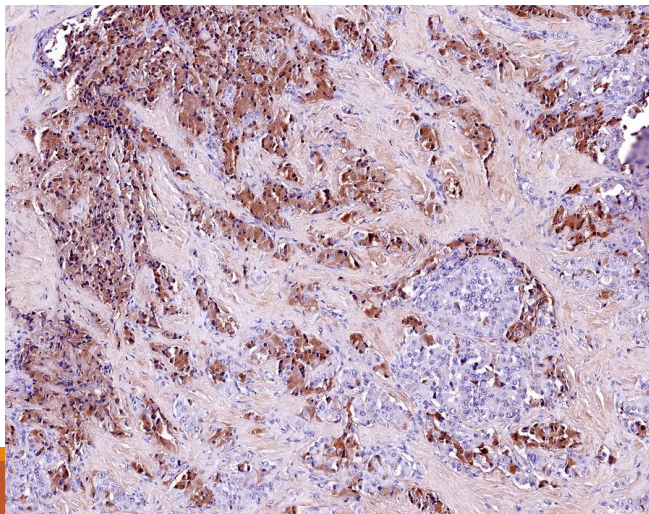
M>F; dospělí, vzácně u dětí

Ohraničný, multinodulární, nekrózy,  
cystická degenerace

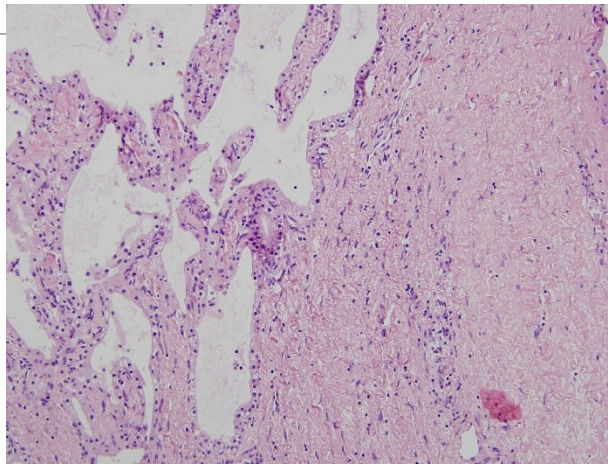
Granulární eosinofilní cytoplazma –  
zymogenní granula

Varianty:

- cystadenokarcinom z acinárních buněk
- smíšené acinární karcinomy (nejméně 30 % 1 buněčného typu)



# Serózní neoplazie pankreatu



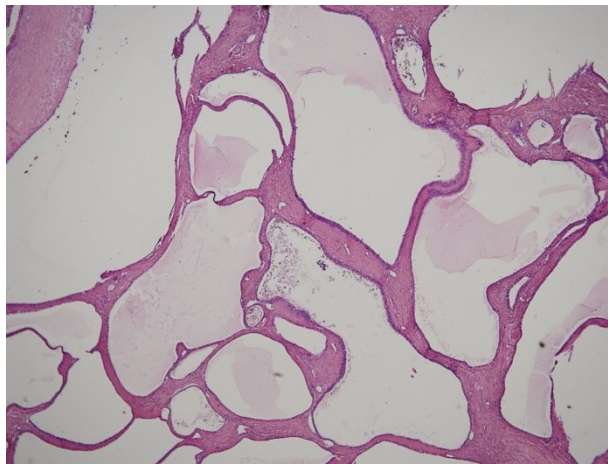
Obvykle cystický, složený z kuboidních na glykogen bohatých epiteliálních buněk

## Serózní cystadenom:

- benigní; ocas, tělo > hlava; centrální paprscitá jizva; mikrocystický

## Serózní cystadenokarcinom:

- Extrémně vzácný



## + varianty:

- Makrocystická serózní cystická neoplazie
- Solidní serózní neoplazie
- SCN asoc. s Von Hippel-Lindau sy
- Smíšená serózní neuroendokrinní neoplazie

# Solidní pseudopapilární tumor pankreatu

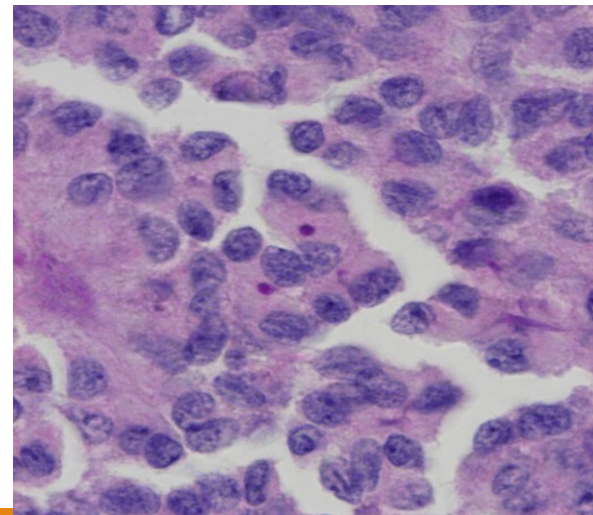
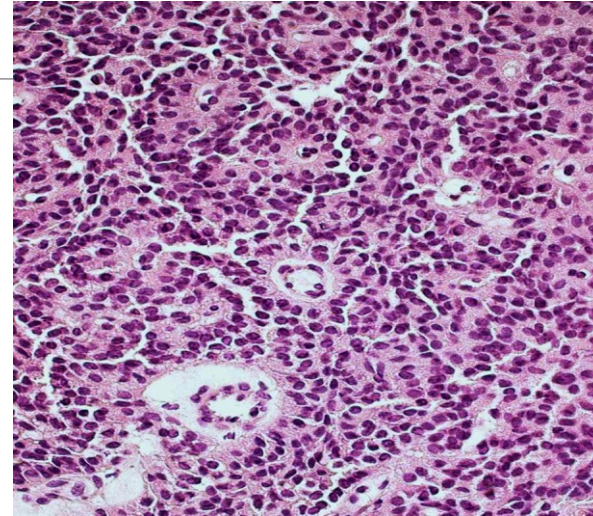
Dle WHO 2010 – zařazen mezi maligní (low grade), obvykle příznivého biologického chování

Mladé ženy

Monomorfní populace buněk solidně a pseudopapilárně, hemoragicko-cystické změny

variabilní exprese epiteliálních, mesenchymálních a endokrinních markerů

85-95 % vyléčeno resekcí



# Nádory endokrinního pankreatu

---

## **Funkční (hormonální aktivní)**

- insulinom
- glukagonom
- somatostatinom
- gastrinom
- VIPom
- serotonin secernující tumor
- jiné – secernující ektopické hormony (ACTH, calcitonin,...)

## **Ne-funkční (klinicky němé bez asociace s příslušným hormonálním syndromem)**

Pozn. tumory menší než 0,5 cm – **mikroadenomy** – zpravidla klinicky němé



# Klasifikace neuroendokrinních neoplazií GIT:

## platná i pro nádory endokrinního pankreatu

---

### Neuroendokrinní tumor - NET G1/G2/G3

dobře diferencované neuroendokrinní neoplazie; low grade (G1/G2) a high grade (G3) malignity  
(dříve karcinoidy a atypické, maligní karcinoidy)

### Neuroendokrinní karcinom - NEC G3

nízce diferencované neuroendokrinní neoplazie  
(neuroendokrinní karcinomy, high grade malignity)

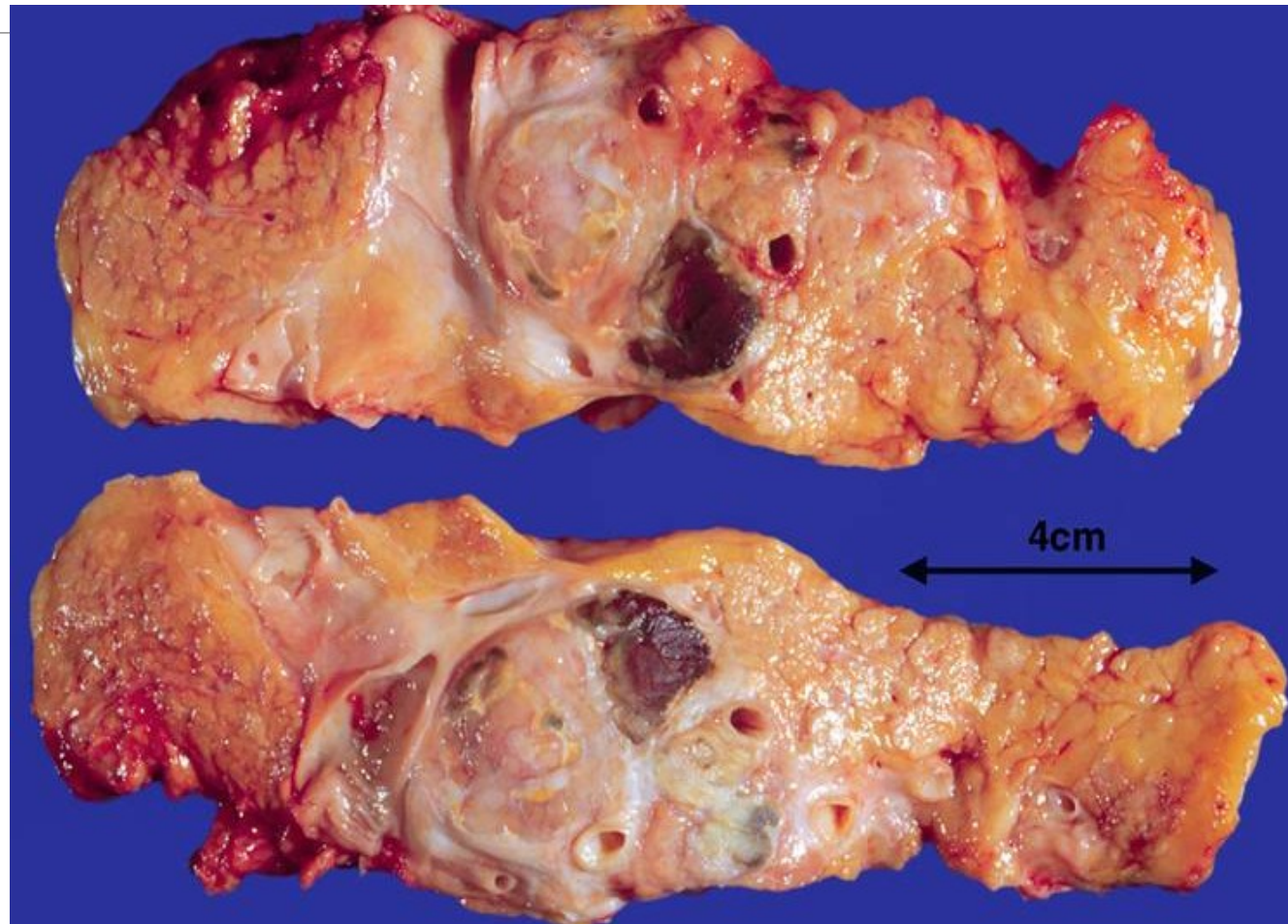
- malobuněčný (ovískový) neuroendokrinní karcinom
- velkobuněčný neuroendokrinní karcinom

### Smíšené neuroendokrinní a nonneuroendokrinní neoplazie (MiNEN)

(dříve MANEC)

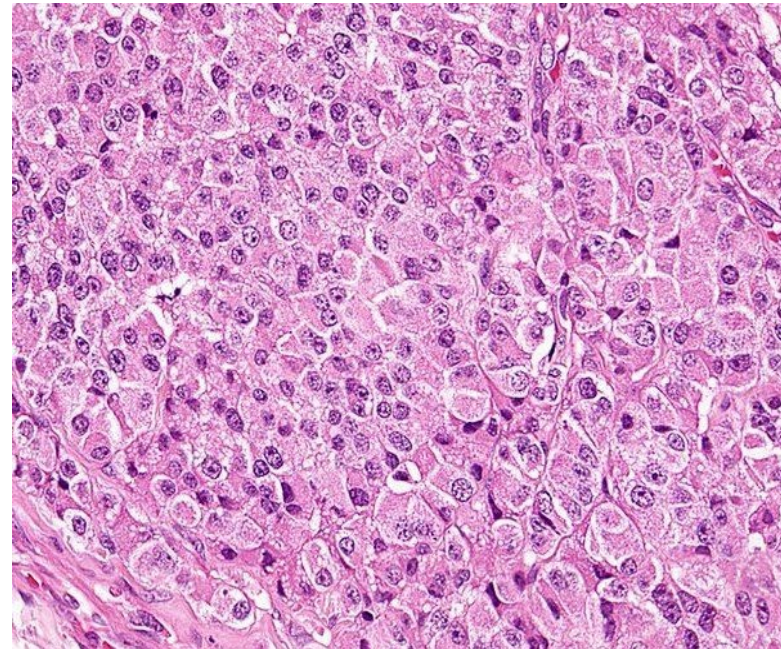
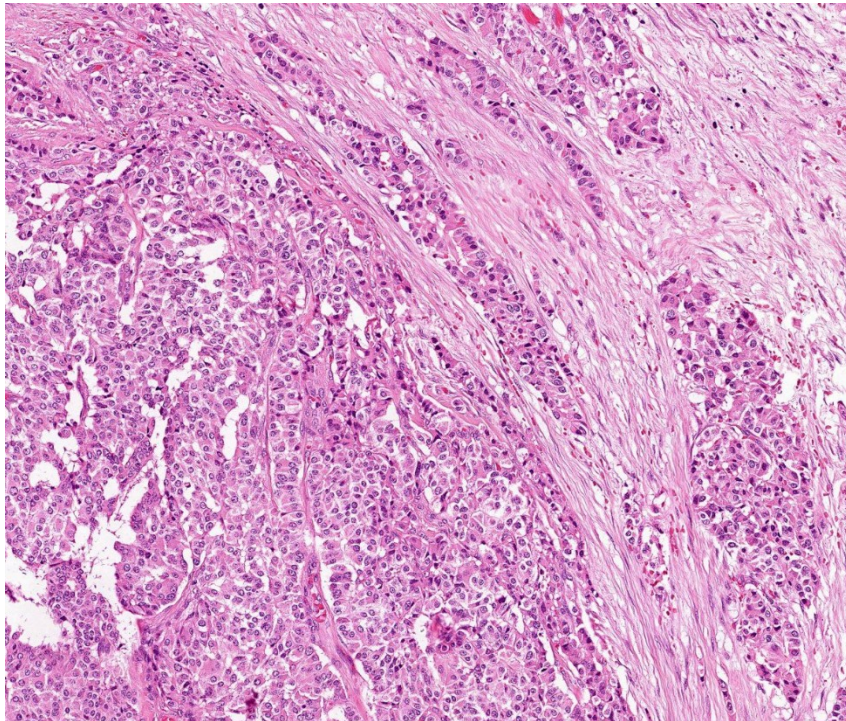
WHO 2010: NET G1/G2; NEC; MANEC)  
WHO 2017: NET G1/G2/G3; NEC; MiNEN)

# Neuroendokrinní neoplazie pankreatu.



# Neuroendokrinní neoplazie pankreatu

---



# Klinické syndromy asociované s funkčními neuroendokrinními tumory

---

1) **Insulinom/hyperinzulinismus.....hypoglykémie**

2) **Gastrinom/Zollinger-Ellisonův syndrom.....peptické ulcerace v atypických lokalizacích**

3) **Glukagonom....diabetes, migrující erytém, anémie**

4) **Somatostatinom...diabetes, cholelitiáza, steatorhea, hypochlorhydrie**

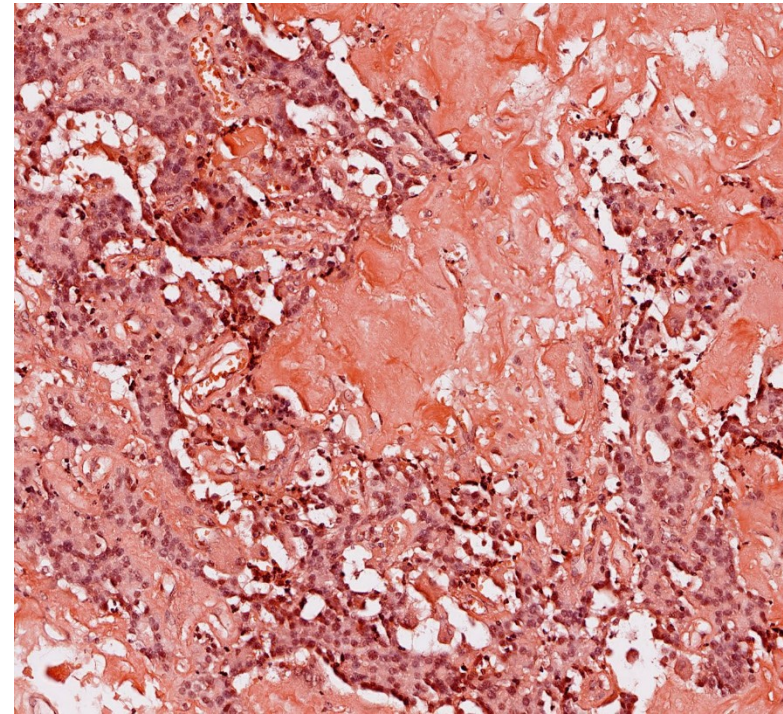
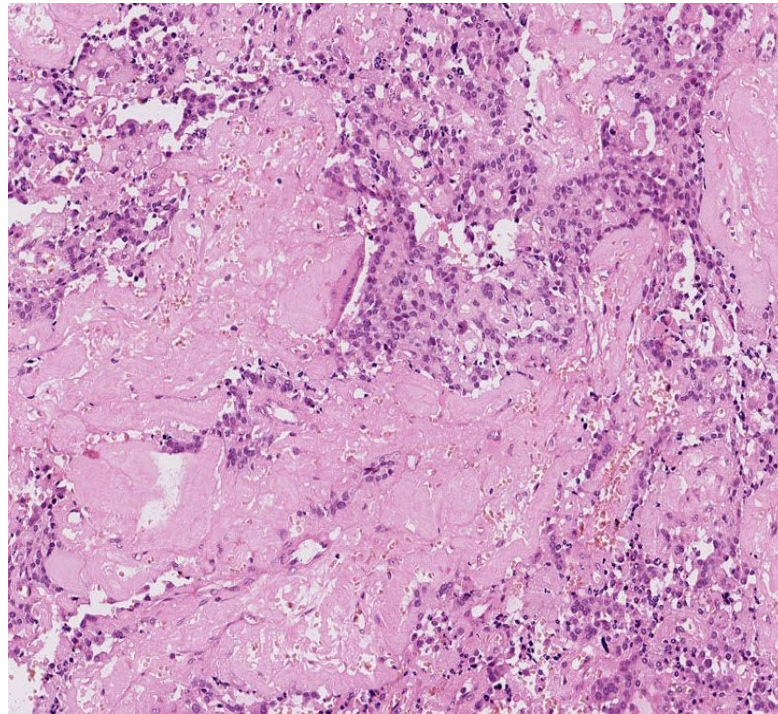
5) **VIPom/WDHA syndrom....(„watery diarrha, hypokalémie, achlorhydrie)**

6) **Karcinoid/karcinoidový syndrom**

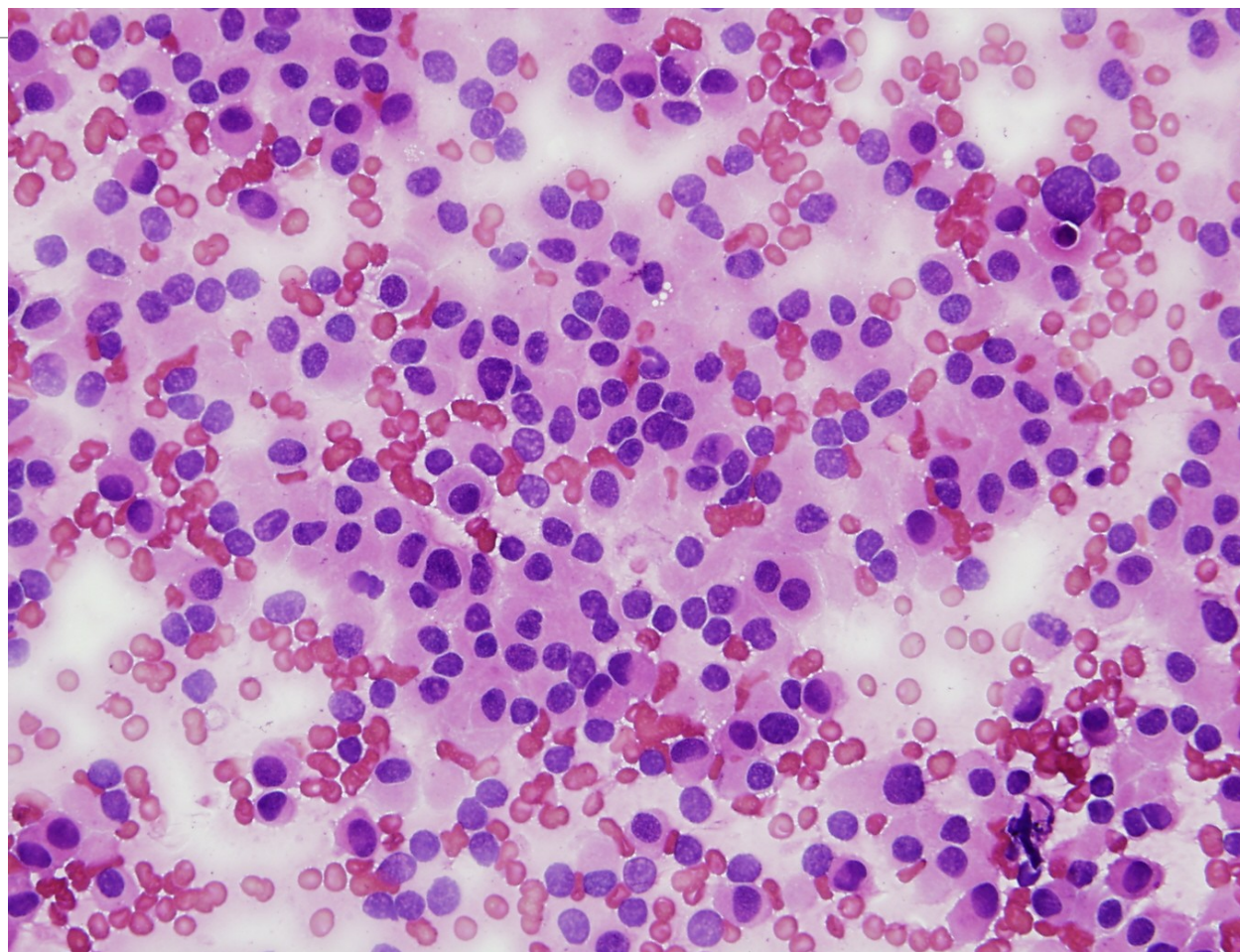
+ nádory s ektopickou produkcí ACTH..Cushingův syndrom, MSH..hyperpigmentace, ADH..diabetes insipidus

# Depozita amyloidu v insulinomu.

---



FNAB – cytologie nádoru endokrinního pankreatu.



---

*Děkuji za pozornost....*

