

Tumore solido pseudopapillare del pancreas. Caso clinico e revisione della letteratura

M. DANZI, L. GRIMALDI, S. REGGIO, M. GIORDANO¹, M. CATERINO, R. DANZI

RIASSUNTO: Tumore solido pseudopapillare del pancreas. Caso clinico e revisione della letteratura.

M. DANZI, L. GRIMALDI, S. REGGIO, M. GIORDANO, M. CATERINO, R. DANZI

Il tumore solido pseudopapillare del pancreas (SPT) è una rara neoplasia a componente esocrina descritta per la prima volta da Frantz nel 1959. Nonostante l'aumentato numero di casi diagnosticati negli ultimi anni, la sua eziopatogenesi resta tuttora sconosciuta. Colpisce in prevalenza giovani donne mostrando un comportamento biologico poco aggressivo ed un basso grado di malignità anche in presenza di metastasi a distanza.

Gli Autori presentano il caso clinico di una giovane donna dell'età di 24 anni con una voluminosa massa addominale a sede retroperitoneale asportata insieme a corpo-coda del pancreas e milza, risultata essere all'esame istologico un SPT pancreatico.

SUMMARY: Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: case report and literature review.

M. DANZI, L. GRIMALDI, S. REGGIO, M. GIORDANO, M. CATERINO, R. DANZI

Solid pseudopapillary neoplasm (SPT) of the pancreas is a rare exocrine tumor, for the first time described from Frantz et al. in 1959. Despite the increasing recognition of the tumor in this last year, its pathogenesis remain unclear. It occurs predominantly in young women and behave in an indolent fashion, even when distant metastasis are present.

The Authors report the case of a 24 years-old woman with an abdominal mass localized in retro-peritoneum, removed with body-tail of the pancreas and spleen, diagnosed as pancreatic SPT after histological examination.

KEY WORDS: Tumore solido pseudopapillare - Pancreas - Chirurgia.
Solid pseudopapillary neoplasm - Pancreas - Surgery.

Introduzione

Il tumore solido pseudopapillare (SPT) del pancreas, a differenza della maggior parte delle neoplasie esocrine pancreatiche, presenta un basso grado di malignità con prognosi favorevole; è conosciuto anche con il nome di neoplasia solido-cistica, neoplasia cistica papillare, tumore di Hamoudi e/o di Frantz. Nel 1996 la *World Health Organization*

(WHO) ha definito questo tumore nella classificazione istologica internazionale tra le neoplasie del pancreas esocrino (2).

Colpisce in prevalenza giovani donne presentandosi come una voluminosa massa addominale nella maggior parte dei casi asintomatica o paucisintomatica, scoperta per caso durante esami di routine. Il trattamento chirurgico, anche in presenza di metastasi a distanza, è l'unico che garantisce ottimi risultati in termini di sopravvivenza; il ruolo della chemio-radioterapia neoadiuvante e/o adiuvante non è ancora ben definito.

Caso clinico

Nel mese di novembre 2005 è giunta alla nostra osservazione P.M.S., di anni 24, di sesso femminile, che presentava una voluminosa tumefazione addominale estesa dall'epigastrio fino all'ipocondrio sinistro, di consistenza dura, non dolente, poco mobile sui piani sottostanti. Tale massa era stata descritta durante

Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Dipartimento di Patologia Sistemica
Area Funzionale di Chirurgia Riabilitativa Gastrointestinale
di Elezione ed Emergenza
(Primario: Prof. G.P. Ferulano)
¹ Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali
Sezione di Anatomia Patologica e Fitopatologia
(Primario: Prof. G. De Rosa)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

l'esecuzione, in altra sede, di una ultrasonografia (US) addominale alla quale la paziente si era sottoposta per la presenza da circa un mese di dolore epigastrico associato a dispepsia e distensione addominale post-prandiale. L'US descriveva questa neoformazione come "voluminosa, solida, a margini irregolari, disomogeneamente ipocogena, con aree anecogene di necrosi, situata lateralmente alla coda del pancreas e medialmente al polo superiore del rene sinistro ed al polo inferiore splenico". La paziente lamentava da circa una settimana febbre serotina, intorno ai 39°C; all'anamnesi negava l'assunzione di farmaci estrogenici e traumi addominali.

I marker oncologici erano tutti nella norma (α -FP 1,3 ng/ml, CEA <0,50 ng/ml, TPS 38,8 ng/ml, CA 19-9 <2 U/ml, CA 125 4,5 U/ml, CA 15-3 15,8 U/ml), così come gli esami ematochimici di routine eccezion fatta per un modico aumento di ALP (141 U/l), γ -GT (70 U/l) e LDH (614 U/l); l'emocromo evidenziava leucocitosi neutrofila ($15,36 \times 10^3/\text{ml}$) e piastrinosi ($829 \times 10^3/\text{ml}$).

La paziente veniva sottoposta a risonanza magnetica (RM) dell'addome (Fig. 1) che ha evidenziato "a carico della regione corpo-coda del pancreas, voluminosa formazione espansiva solida, di aspetto capsulato, che oblitera la retrocavità degli epiploon, ove disloca antero-medialmente le restanti strutture pancreatiche ed impronta la parete gastrica posteriore; la lesione si estende cranio-caudalmente per circa 14 cm, comprimendo la vena splenica con ectasia dei vasi gastrici brevi".

Alla laparotomia, con incisione sottocostale sinistra allargata a destra, si rilevava voluminosa neoformazione, di circa 15 cm di diametro massimo, situata in corrispondenza del corpo-coda del pancreas, ben capsulata, di consistenza solida. Si procedeva ad intervento di spleno-pancreasectomia corpo-caudale, previa legatura all'origine dell'arteria splenica e legatura della vena splenica in prossimità del margine di resezione pancreatico; l'affondamento del moncone pancreatico è stato eseguito con tecnica 'a bocca di pesce' (3), quando identificato e chiuso il dotto di Wirsung in corrispondenza del piano di sezione parenchimale. Non si sono rilevate ripetizioni metastatiche all'esplorazione.

Il decorso post-operatorio è stato regolare; durante la degenza si praticava terapia con octreotide 0.1 mg, 1 fl s.c. x 3/die fino alla VII giornata, gabesato mesilato 100 mg, 10 fl in 500 cc di soluzione glucosata al 5%; x 3/die e.v. fino alla V giornata e terapia antibiotica ed infusiva di routine. In IV giornata è stato effettuato dosaggio dell'amilasi su liquido dei tubi di drenaggio addominali, con risultato negativo. La paziente veniva dimessa in XIII giornata postoperatoria in buone condizioni generali, con esami ematochimici nella norma.

Il pezzo operatorio di pancreasectomia corpo-caudale, di 15x13x9 cm (Fig. 2), all'esame istologico macroscopicamente appariva completamente occupato da una massa necrotico-emorragica, friabile al taglio. All'esame microscopico il quadro morfologico risultava pressoché totalmente caratterizzato da fenomeni necrotico-emorragici, tale da assumere un aspetto pseudocistico. L'esteso campionamento del reperto evidenziava, nelle aree periferiche, un tumore pseudocapsulato caratterizzato da nidi cellulari solidi con stroma fibroso riccamente vascolarizzato, talvolta a pattern trabecolare con stroma ialino o mixoide, pattern che diventava pseudopapillare, con piccolo vaso centrale, e pseudorosette, dove c'era perdita di coesione. La pseudocapsula si mostrava localmente infiltrata da lingue di cellule tumorali. L'immunofenotipo è risultato negativo per cromogranina, Ki67, pancitocheratina, CD10, diffusamente positivo per vimentina, sinaptofisina, progesterone, α 1-antitripsina e CD56 e debolmente positivo per enolasi neurono-specifica (NSE) (Fig. 3). La diagnosi istologica definitiva è stata di tumore solido pseudopapillare del pancreas infiltrante focalmente la pseudocapsula, con margine di resezione libero da neoplasia.

A 16 mesi dall'intervento, la paziente risulta clinicamente in buona salute, inserita in un preciso programma di follow-up oncologico.

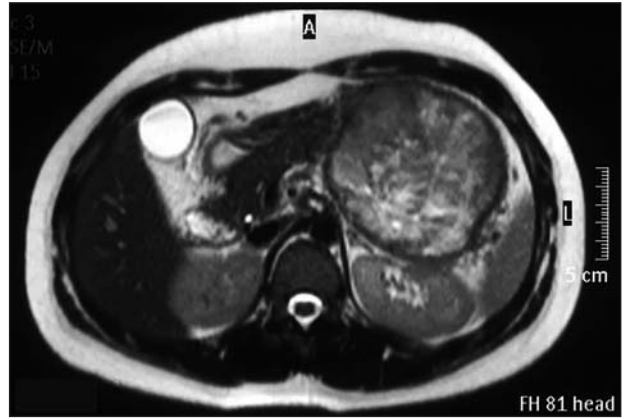


Fig. 1 - L'immagine RM mostra la voluminosa neoformazione della regione corpo-coda del pancreas, ben capsulata, marcatamente disomogenea per la presenza di componenti necrotico-colliquative ed ematiche.

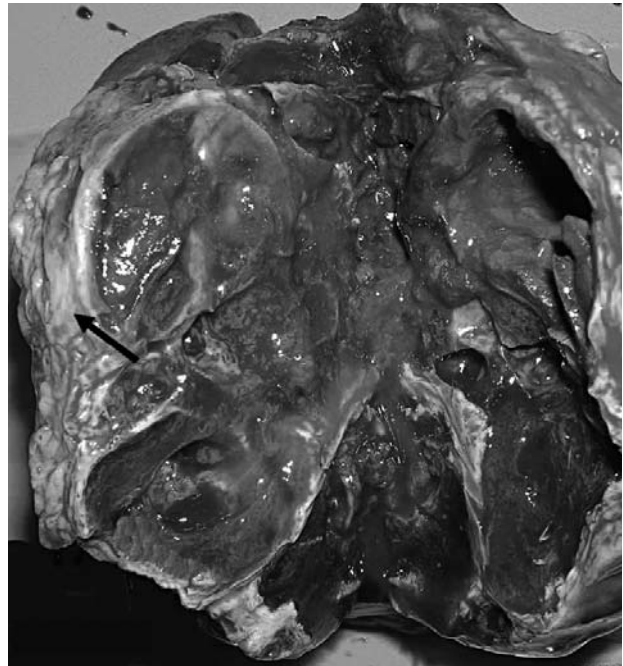


Fig. 2 - In questa immagine macroscopica della lesione si evidenziano la spessa pseudo-capsula (freccia nera) ed i numerosi setti fibrosi a contenuto prevalentemente necrotico-emorragico.

Discussione

Nell'ambito delle neoplasie rare pancreatiche, il tumore solido pseudopapillare (SPT) rappresenta circa l'1-2% di tutti i tumori del pancreas (4); in passato confuso con il carcinoma a cellule acinari o una variante cistica di tumori pancreatici, negli ultimi dieci anni si è registrato un aumento dell'incidenza probabilmente legato ad una sua migliore e più approfondita conoscenza. Colpisce soprattutto giovani donne tra la seconda e la terza decade di vita; in letteratura è tuttavia

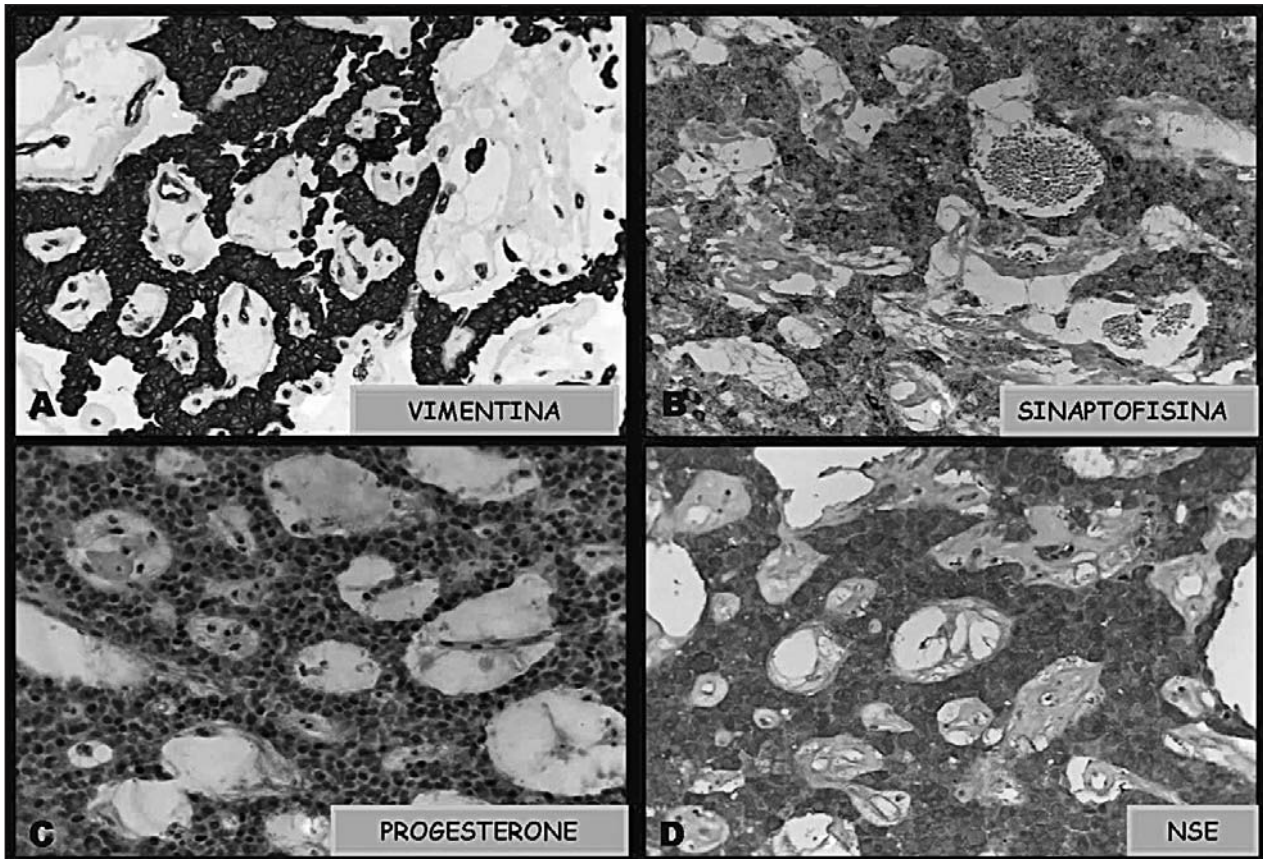


Fig. 3 - Reazione immunoistochimica (40x) per vimentina (A), sinaptofisina (B) e progesterone (C). Nei tre casi, le cellule mostrano diffusa ed intensa positività. La reazione immunoistochimica per enolasi neuro-specifica (NSE) è invece debolmente positiva (D).

descritto un caso di una giovanissima paziente di appena due anni (5). L'SPT è eccezionale nel sesso maschile. Maggiore ne è la prevalenza nella razza nera ed asiatica (6). Il tumore può localizzarsi in ogni segmento del pancreas, ma da una revisione della letteratura è risultato interessante nel 36% dei casi la coda, nel 34% dei casi la testa e nell'1% dei casi una sede extrapancreatica (7). Tra le numerose ipotesi fatte sull'eziopatogenesi di questa neoplasia, quella più accreditata sembra essere basata su un'augmentata produzione di ormoni ovarici durante lo sviluppo (8), sia per la quasi assoluta prevalenza nelle giovani donne, sia perché alcuni studi hanno dimostrato recettori per il progesterone in circa il 90% degli SPT (9).

La sintomatologia clinica è aspecifica; spesso molti pazienti sono addirittura asintomatici. Si presenta come una grossa tumefazione addominale, associata a lieve dolenzia, dispepsia, talora ad ittero, più raramente a pancreatite (10), occlusione intestinale, emoperitoneo da rottura capsulare (11). Di norma i test di laboratorio, quali markers oncologici pancreatici, livelli sierici ed urinari di amilasi, glicemia, non presentano alcuna

significativa variazione. Una corretta diagnosi pre-operatoria è fondamentale dato il basso grado di malignità e la buona prognosi dopo radicale asportazione, anche se ciò non è sempre possibile per la rarità e la non adeguata conoscenza di questa patologia, la somiglianza isto-patologica con altre neoplasie pancreatiche, la non specificità della sintomatologia clinica e dell'imaging (TC e RM). Alcuni Autori raccomandano l'esecuzione di agobiopsia FNAB eco-guidata per la diagnosi pre-operatoria (12) in totale contrasto con altri, che sottolineano l'elevato numero di falsi negativi e il potenziale rischio di diffusione di cellule tumorali della metodica (13).

Indispensabile ai fini di un corretto inquadramento diagnostico è l'esame isto-patologico sul pezzo operatorio, con quadro caratterizzato da strutture solide e cistiche, spesso alternate da aree di infarcimento emorragico e necrosi e cellule in atteggiamento 'pseudopapillare' con bassissimo numero di mitosi; tali cellule mostrano all'immunoistochimica negatività per cromogranina, tripsina e chemotripsina e positività per vimentina, progesterone, CD56 ed α 1-antitripsina,

nonché frequente mutazione nel gene che codifica per le β -catenine (14, 15). Talvolta è presente focale positività per la enolasi neurono-specifica (NSE) (16). Macroscopicamente il tessuto tumorale è ben demarcato da quello normale pancreatico dalla presenza di una spessa capsula fibrosa. Nell'85% dei casi, al momento della diagnosi, il tumore è limitato al pancreas e nel restante 15% l'interessamento metastatico riguarda soprattutto il fegato ed il peritoneo; il coinvolgimento linfonodale è invece eccezionalmente raro (17).

Dal punto di vista chirurgico, un approccio aggressivo è giustificato, anche in presenza di metastasi epatiche e/o peritoneali, dal comportamento biologico 'favorevole' del tumore (basso grado di malignità, lenta crescita, bassa tendenza all'angioinvasività) e dal fatto che una completa escissione chirurgica è curativa nel 95% dei casi di SPT localizzato al pancreas. In deroga ai principi oncologici validi per la maggior parte dei tumori maligni del pancreas, per il trattamento delle metastasi esiste un comune consenso ad eseguire *debulking* chirurgico, per i buoni risultati descritti in letteratura, in termini di sopravvivenza a lungo termine (18). Poiché nella maggior parte dei casi il tumore è ben delimitato da una spessa capsula fibrosa, è possibile effettuare resezioni conservative risparmiando tessuto pancreatico normale; a seconda della localizzazione del tumore, gli interventi chirurgici possono variare dalla semplice enucleoresezione alla pancreasectomia corpo-caudale con o senza *spleen preserving*, alla duodenocefalopancreasectomia secondo Whipple o Traverso-Longmire. Non è necessario effettuare alcun tipo di linfadenectomia.

Data la rarità di questa neoplasia, non sono stati tuttora individuati precisi fattori prognostici; l'angioinvasività, l'invasione perineurale, il pleiomorfismo

TABELLA 1 - SINOSSI DEL TUMORE SOLIDO PSEUDOPAPILLARE DEL PANCREAS.

- 1-2% di tutti i tumori del pancreas
- Donne di giovane età (20-35anni)
- Basso grado di malignità e lenta crescita, con prognosi favorevole anche nelle forme metastatiche
- Sintomatologia aspecifica
- Trattamento di scelta: terapia chirurgica radicale
- 'Debulking' chirurgico in presenza di metastasi

nucleare, l'interessamento del parenchima pancreatico circostante, nonché la presenza di metastasi a distanza, sembrano predittivi di un comportamento aggressivo. Il ruolo della chemio-radioterapia neoadiuvante e/o adiuvante nel trattamento dell'SPT pancreatico non è ancora ben definito, anche per l'alta percentuale di resecabilità di questo tumore (19).

Conclusioni

In presenza di una voluminosa massa addominale di pertinenza pancreatica soprattutto in una giovane donna si dovrebbe sempre valutare la possibilità che ci si trovi dinanzi ad un SPT pancreatico; dati il basso potenziale di malignità di questo tumore e l'eccellente prognosi ottenibile con un trattamento chirurgico radicale, la diagnosi pre-operatoria dovrebbe essere sempre particolarmente accurata. Anche in caso di metastasi, è indicata la resezione chirurgica come trattamento di scelta (Tab. 1). Tutti i pazienti devono essere inseriti in un preciso programma di follow-up.

Bibliografia

1. Frantz VK. Tumors of the pancreas. In the Atlas of tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology: Washington DC, 1959; 32-33.
2. Zhang H, Ling TB, Wang WL, Shen Y, Zheng SS. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2006; 5:454-458.
3. Baker RJ, Fischer JE. Mastery in Chirurgia, IV Edizione Italiana -Volum. 2. In: Reber HA. Pancreasectomia Distale Subtotale e Parziale per Pancreatite Cronica. Roma: Verduci Editore 2004; p. 1292-96.
4. Washington K. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: challenges presented by an unusual pancreatic neoplasm. Ann Surg Oncol 2002; 9:3-4.
5. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. Surgery 1995; 118:821-828.
6. Lam KY, Lo CY, Fan ST. Pancreatic solid-cystic-papillary tumor: clinicopathologic features in eight patients from Hong Kong and review of the literature. World J Surg 1999; 23:1045-1050.
7. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg 2005; 200:965-972.
8. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, Thompson GB. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. Brit J of Surgery 2006; 93:733-737.
9. Kosmahl M, Seada LS, Janig U, Harms D, Kloppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. Virchows Arch 2000; 436:473-480.
10. Sakagami J, Kataoka K, Sogame Y, Taii A, Ojima T, Kanemitsu

- su D et al. Solid pseudopapillary tumor as a possible cause of acute pancreatitis. *JOP* 2004;5:348-352.
11. Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Saito K. Solid and cystic tumor of the pancreas with massive hemoperitoneum. *Hepatogastroenterology* 2005;52:936-939.
 12. Bardales RH, Centeno B, Mallwry JS, Lai R, Pochapin M, Guiter G et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology diagnosis of solid pseudo-papillary tumor of the pancreas: a rare neoplasm of elusive origin but characteristic cytomorfologic features. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:654-662.
 13. Raffel A, Cupisti K, Krausch M, Braunstein S, Trobs, B, Goertzki PE et al. Therapeutic strategy of papillary cystic and solid neoplasm (PCSN): a rare non-endocrine tumor of the pancreas in children. *Surg Oncol* 2004;13:1-6.
 14. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, Yeo CJ, Conlon K, Brennan et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbour beta-catenin mutations. *Am J Pathol* 2000;160:1361-1369.
 15. Tanaka Y, Kato K, Notohara K, Hojo H, Ijiri R, Miyake T et al. Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res* 2001;61:8401-8404.
 16. Santini D, Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. *JOP* 2006;7:131-136.
 17. Matsunou H, Konishi F, Yamamichi N et al. Solid, infiltrating variety of papillary cystic neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1990;65:2747-2757.
 18. Ogawa T, Isaji S, Okamura K et al. A case of radical resection for solid cystic tumor of the pancreas with widespread metastases in the liver and greater omentum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1436-1439.
 19. Maffuz A, Bustamante Fde T, Silva JA, Torres-Vargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Lancet Oncol* 2005;6:185-186.
-



→ ACCESSO

Utente

Password



- Profilo utente
- Registrazione

→ RIVISTA

- Presentazione
- Media Planner
- Ultimo numero
- Archivio numeri precedenti
- Ricerca
- Abbonamento
- Forthcoming Events

Gentile Lettore,

Il Giornale di Chirurgia

è consultabile anche on-line

Al sito si accede direttamente all'indirizzo

www.giornalechirurgia.it

oppure attraverso il sito della nostra casa editrice

www.gruppocic.it

nella sezione "Giornali, Riviste, Newsletter"

La ricerca bibliografica si effettua tramite:

titolo, autore, anno di pubblicazione, abstract e tipologia di articolo (case report, clinical case, ecc.)

Ci teniamo inoltre a sottolineare di aver raggiunto un importante ed ambizioso traguardo. Infatti, il full text di ogni abstract pubblicato da Medline è direttamente evidenziato e disponibile sulla stessa pagina attraverso una apposita icona.

Può apparire un successo di poca rilevanza se non fosse che tale iniziativa si è resa possibile grazie alla nostra partecipazione al programma LinkOut, le cui caratteristiche sono evidenziate nella home page di Medline.

In breve, il contenuto di ogni numero de Il Giornale di Chirurgia non viene più inviato in forma cartacea ma tramite Internet attraverso l'attivazione di un canale diretto di comunicazione con Medline (utilizzando un indirizzo FTP).

Ciò consente - tra i vari vantaggi - la pubblicazione degli abstract su Medline contestualmente alla uscita del prodotto cartaceo.

Come prima e per ora unica casa editrice scientifica italiana, siamo molto orgogliosi di quanto sopra e dei benefici che tutti gli Autori ed i lettori potranno trarre.

L'Editore