



Cistoadenocarcinoma mucinoso del pancreas in una paziente con sindrome di Turner

Rossana Toggia, Chiara Gertosio, Alice Brambilla,
Gloria Cantamessa, Anna Chiara Malvezzi

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Cistoadenocarcinoma mucinoso del pancreas in una paziente con sindrome di Turner

La diagnosi di Cistoadenocarcinoma mucinoso del pancreas è, nella maggior parte dei casi, tardiva, in quanto negli stadi precoci di malattia non è presente sintomatologia. Descriviamo qui il caso di una paziente con sindrome di Turner che, dopo riscontro occasionale di massa pancreaticata durante ecografia addominale di controllo, ha rifiutato per 18 anni l'intervento di asportazione. Si è potuto perciò soltanto seguire ecograficamente l'evoluzione della massa che inizialmente ha mostrato un aumento progressivo delle dimensioni, seguito successivamente da modificazioni in senso maligno dell'aspetto ecografico. Infine è stato riscontrato anche aumento dei valori sierici dei markers tumorali.

Mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas in patients with Turner syndrome

The diagnosis of mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas is late in most cases, because symptoms are not present in the early stages of disease. We report on a patient with Turner syndrome. After incidental detection of pancreatic mass during abdominal ultrasound control, the patient refused the surgery to remove for 18 years. Therefore we could only follow the evolution of the mass by ultrasound. It initially showed a progressive increase in size and later changes towards malignant sonographic appearance. Finally, we also found increased serum levels of tumor markers.

Introduzione

I tumori cistici del pancreas comprendono un ampio spettro di entità patologiche che variano da lesioni benigne, a premaligne, a francamente maligne [1]. I due istotipi di più frequente riscontro sono le forme mucinose e quelle sierose [2]; le prime si osservano più spesso nel sesso femminile [3] e si localizzano soprattutto a livello di corpo e coda dell'organo [4].

Normalmente la diagnosi è tardiva, poiché negli stadi precoci di malattia non è presente sintomatologia; di conseguenza nella maggior parte dei casi la prognosi è sfavorevole [5].

La peculiarità del nostro caso è rappresentata da un'identificazione precoce della neoformazione, resa possibile dal fatto che la paziente, affetta da sindrome di Turner, era sottoposta a controlli ecografici seriati dell'addome superiore. Si è potuto inoltre seguirne l'evoluzione naturale per 18 anni, in quanto per tutto questo lasso di tempo, la paziente ha sempre rifiutato l'intervento di asportazione consigliato dai medici.

Caso clinico

La paziente C.G. è seguita presso l'ambulatorio di auxo-endocrinologia pediatrica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, dal 1977 in quanto affetta da sindrome di Turner, cariotipo 45,X. Questa patologia è associata a un aumentato rischio di malformazioni renali, motivo per cui al momento della diagnosi i soggetti affetti vengono sottoposti a ecografia dell'addome superiore e, nel caso di riscontro di alterazioni, vengono poi seguiti con controlli seriati [6], come nel caso della nostra paziente, che presentava rene destro ptosico e mal rotato, con setto parenchimoso a livello del terzo medio condizionante bifidità del bacinetto e in cui venne poi riscontrata anche calcolosi renale a sinistra. Nel luglio del 1993, quando C.G. aveva 24 anni, durante uno dei controlli di routine, fu riscontrata una formazione ovalare adiacente al polo superiore del rene sinistro, a livello della loggia surrenalica, ben delimitata nei contorni, delle dimensioni di circa 4.5 x 4 cm, ecostruttura marcatamente ipoecogena, con rinforzo posteriore e sottile e breve immagine iperecogena, tipo setto, al suo interno. Tale formazione appariva almeno in parte circondata da una sottile corona di tessuto solido omogeneo. Al colordoppler non si riconosceva vascolarizzazione interna mentre erano apprezzabili spot vascolari alla periferia. I reperti erano compatibili con formazione di pertinenza surrenalica di non univoca interpretazione circa la natura, probabilmente benigna. Per approfondire la natura della lesione riscontrata, la paziente venne sottoposta a TC della regione surrenalica, che individuò, in loggia surrenalica sinistra, una formazione rotondeggiante di diametro di 4.9 x 4.1 cm, a contorni netti con pareti di medio spessore, struttura omogenea e di bassa densità. Dopo somministrazione di mezzo di contrasto, si apprezzò impregnazione della parete ed evidenziazione di un sottile setto posteriore iperdenso. Il surrene destro appariva sottile ma normale. A carico della testa e del corpo del pancreas non furono riconosciute alterazioni. In base all'esito di questi esami strumentali venne inizialmente posta l'ipotesi diagnostica di pseudocisti surrenalica.

I markers tumorali CEA, CA125, CA19.9, β HCG, risultarono nella norma.

La paziente rifiutò approfondimenti diagnostici più invasivi, per cui venne sottoposta solamente a periodici controlli ecografici e biochimici a scadenza annuale. Mentre i markers sono rimasti a lungo negativi, si è assistito ad un progressivo incremento delle dimensioni della massa fino a 9x7 cm, con caratteristiche ecografiche invariate per circa 9 anni.

A settembre 2002 per la prima volta sono risultate modificazioni delle caratteristiche ecografiche: nel contesto della formazione infatti si apprezzava un gettone solido vascolarizzato di circa 2 cm, che suggeriva una possibile evoluzione in senso maligno della lesione. Nei controlli successivi, effettuati tra il 2003 e il 2007, è stato confermato questo aspetto di ipervascolarizzazione del bottone parietale, mentre la massa continuava ad aumentare di volume, fino a raggiungere 11x9.6 cm nell'ottobre 2007.

Nel settembre 2011 la massa ha raggiunto le dimensioni di circa 10 cm (figura1); inoltre si riscontra per la prima volta una marcata elevazione del CA 19.9 (901.6 U/ml con valori di normalità 0-37 U/ml); per questo motivo la paziente ha ripetuto il dosaggio dei markers tumorali (CEA, α FP, CA125, CYFRA 21, NSE, CA 15.3, β HCG, Cromogranina, TPA, CA 19.9 e CA 50) presso il Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, sezione di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova dove ha effettuato anche un'ulteriore ecografia dell'addome superiore e una TC con mezzo di contrasto. Le indagini eseguite hanno escluso la pertinenza surrenalica della formazione nota, mentre si è ridefinita

la sede in prossimità della coda del pancreas. Tuttavia le caratteristiche ecografiche (corpuscolarità del liquido, cisti a margine netto e gettone solido alla base) e gli elevati valori dei markers CA19.9 e CA 50 hanno supportato l'ipotesi di un viraggio verso una possibile malignità e pertanto rimaneva assoluta l'indicazione chirurgica in tempi brevi. A questo punto la paziente si è convinta a sottoporsi all'operazione nel novembre dello stesso anno. L'esame anatomo-patologico del campione operatorio ha mostrato una formazione cistica, con parete con zone di calcificazione e contenente aree solide e nodulari dai diametri maggiori compresi tra 0.3 e 2 cm. La diagnosi istologica è stata di cistoadenocarcinoma mucinoso invasivo del pancreas, con stadiazione TNM (secondo UICC 2009 [7]) post-chirurgica T2, N0, M0, riferibile a stadio 1b di malattia.

A due mesi dall'intervento C.G. è stata sottoposta a un'ecografia addome di controllo, che ha mostrato gli esiti dell'intervento e, in regione polare inferiore del rene sinistro, una circoscritta struttura iperecogena di circa 6 mm a sede parenchimale, compatibile con angiomiolipoma.

Nel maggio 2012, secondo le analisi eseguite presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Martino di Messina, i markers CEA, CA 19.9 e CA125 sono risultati negativi. Il mese successivo la paziente ha effettuato una tomoscintigrafia globale corporea PET con 18 FDG, che non ha documentato aree di patologico accumulo del tracciante metabolico riferibili a localizzazioni di malattia, risultando quindi negativa per patologia neoplastica ad elevata attività metabolica. Attualmente, a distanza di 14 mesi dall'asportazione della neoplasia, il livello dei markers neoplastici e i controlli ecografici permangono normali.

Discussione

I tumori cistici del pancreas comprendono un ampio spettro di entità patologiche che variano da lesioni benigne, a premaligne, a francamente maligne [1]. La loro reale prevalenza è sconosciuta ma in passato è stata stimata essere tra il 2.4% e il 16%. L'incidenza aumenta con l'età [8-9]. I più comuni tumori cistici sono: l'adenoma microcistico sieroso, il tumore cistico mucinoso (MCT), la neoplasia mucinosa papillare intraduttale (IPMN) e il tumore pseudopapillare solido (SPT); quelli meno comuni comprendono: il tumore cistico endocrino, le metastasi cistiche, i teratomi cistici e i linfangiomi [1].

La frequenza dei tumori cistici mucinosi pancreatici è intorno al 2.5% di tutti i tumori esocrini che interessano tale ghiandola [10]. Essi si presentano nel 99.7% dei casi nei soggetti di sesso femminile [3] con età media d'insorgenza attorno ai 50 anni, con un range tra i 20 e gli 82 anni [10]; le localizzazioni più comuni sono a livello del corpo e della coda del pancreas [1].

Tra i tumori cistici mucinosi pancreatici possiamo distinguere il cistadenoma mucinoso benigno (72%), il tumore cistico mucinoso borderline (10.5%), il tumore cistico mucinoso con carcinoma in situ (5.5%) e la forma più aggressiva: il cistoadenocarcinoma mucinoso (12%) [3, 11-13]. Quest'ultimo in particolare è l'istotipo riscontrato nella nostra paziente.

La sintomatologia delle masse pancreatiche generalmente si presenta più precocemente quando esse si localizzano nella regione cefalica, a causa della possibile compressione delle vie biliari, con conseguente ittero chirurgico; quando invece esse colpiscono il corpo o la coda dell'organo, i sintomi compaiono solo molto tardivamente, per effetto massa [14]. Anche nel caso in questione la clinica è sempre rimasta silente, data la localizzazione distale della neoformazione.

La valutazione ecografica del tumore cistico mucinoso mostra una massa cistica ben circoscritta nel pancreas. A seconda delle dimensioni e della composizione, una lesione può avere un contorno irregolare della parete, sepimentazioni, bottoni parietali e calcificazioni [1]. Dal momento che la regione retroperitoneale è di difficile esplorazione con l'ultrasonografia e le caratteristiche ecografiche del tumore cistico mucinoso sono sovrapponibili a quelle degli altri tumori pancreatici, sono necessarie ulte-

riori valutazioni con TC o RMN. Nel caso della nostra paziente l'approfondimento diagnostico con TC eseguito nel 2011 è stato dirimente anche per definire la localizzazione pancreatica della lesione.

Allo studio TC senza mezzo di contrasto il contenuto di una cisti mucinosa appare di densità fluida e la lesione è generalmente ben circoscritta; nel 15% dei casi, inoltre, si possono apprezzare delle calcificazioni curvilinee lungo il contorno della massa. Dopo la somministrazione di mezzo di contrasto iodato si può osservare un enhancement della parete fibrosa (capsula) e di ogni setto o gettone di parete [1].

Oltre alle indagini di imaging, per un più preciso inquadramento diagnostico delle lesioni cistiche, è opportuno eseguire un agoaspirato per valutare l'eventuale presenza di mucina, CEA, CA19.9 ed effettuare l'esame citologico e le indagini molecolari del caso [14]. Anche alla nostra paziente era stato consigliato di eseguire l'agoaspirato, date le dimensioni non trascurabili della cisti al momento della prima rilevazione; questo avrebbe permesso sia di identificarne l'origine pancreatica, misconosciuta fino alla TC dell'ottobre 2011, sia di definire l'istotipo e il grado di malignità della lesione. Avendo però rifiutato di sottoporsi a tale indagine, la paziente è stata seguita negli anni solo con un follow-up ecografico.

Dato il progressivo incremento delle dimensioni della massa, alla paziente è stata ripetutamente raccomandata l'asportazione chirurgica della stessa. È infatti noto che i tumori con caratteristiche ecografiche di benignità possiedono il potenziale di trasformazione in carcinoma invasivo, pertanto, quando crescono rapidamente, se ne consiglia sempre la resezione. La peculiarità del nostro caso sta nel fatto che la paziente si sia rifiutata nuovamente di seguire le indicazioni dei medici e ciò ci ha consentito di seguire nell'arco di 18 anni la storia naturale del tumore cistico mucinoso del pancreas.

Pur non conoscendo il momento preciso dell'esordio del tumore della nostra paziente, in quanto al primo riscontro ecografico (nel 1993) misurava già 4 cm di diametro, possiamo distinguere nella sua storia naturale tre periodi. Nei primi 8 anni si è assistito solo a un incremento dimensionale di circa il 125% (da 4 a 9 cm di diametro); nel secondo periodo, a partire dal 2002, sono comparse caratteristiche ecografiche sospette per malignità, consistenti in un bottone parietale ipervascolarizzato; infine nell'ultimo anno prima dell'asportazione si è verificata la positivizzazione del CA 19.9 e del CA 50. Valutando il caso a posteriori sulla base dei rilievi ecografici e dei dosaggi dei markers tumorali, si può quindi supporre che la massa fosse inizialmente benigna e che abbia poi subito una trasformazione maligna. Un'altra osservazione che abbiamo fatto riguarda l'andamento della velocità di crescita del tumore, che ha mostrato un progressivo rallentamento: infatti nei primi 4 anni (dal 1993 al 1997) il diametro è raddoppiato (da 4 a 8 cm), mentre nei successivi 14 anni (dal 1997 al 2011) è aumentato solo di altri 3 cm (da 8 a 11 cm).

Conclusioni

Abbiamo ritenuto interessante questo caso perché ci ha permesso di seguire la storia naturale di una neoplasia cistica mucinosa del pancreas nel corso di un lungo periodo di tempo (18 anni). Il dato è certamente singolare dal momento che finora in letteratura è stato riportato solamente un altro caso simile, di una paziente giapponese, in cui è stata seguita la storia naturale di questo tipo di tumore, ma per un periodo più breve (10 anni). Non avendo conferme istologiche, non possiamo poi affermare con certezza che la lesione fosse originariamente benigna, anche se depongono a favore di questa ipotesi sia l'aspetto ecografico iniziale, sia la negatività dei markers tumorali: è quindi probabile che si sia assistito a una trasformazione in senso maligno di una cisti mucinosa pancreatica.

Tabelle e figure

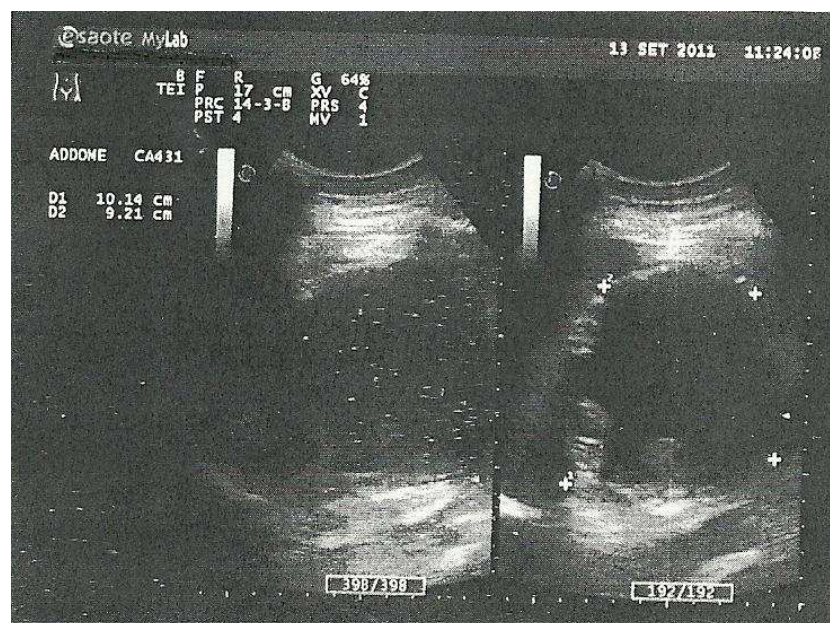


Figura 1. Ultimo controllo ecografico presso la nostra Fondazione prima dell'asportazione.

Bibliografia

1. Dewhurst CE, Mortelet KJ. Cystic tumors of the pancreas: imaging and management. *Radiol Clin North Am* 2012;50(3):467-486.
2. Simeone DM. SSAT/AGA/ASGE state of the art conference on cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1475-1477.
3. Crippa S, Roberta S, Warshaw A et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas is not an aggressive entity: lessons from 163 resected patients *Ann Surg* 2008;247:571-579.
4. Buetow PC, Rao P, Thompson LD. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1998;18:433-449.
5. Garcea G, Ong SL, Rajesh A et al. Cystic lesions of the pancreas. A diagnostic and management dilemma. *Pancreatology* 2008;8:236-251.
6. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS et al. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23(1):120-140.
7. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. *Bognor Regis, UK Wiley Blackwell*, London, UK 2009.
8. De Jong K, Bruno MJ, Fockens P. Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:147465.
9. De Jong K, Nio CY, Hermans JJ et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(9):806-811.
10. Scott J, Martin I, Redhead D et al. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties. *Clin Radiol* 2000;55(3):187-192.
11. Procacci C, Carbognin G, Accordini S et al. CT features of malignant mucinous cystic tumors of the pancreas. *Eur Radiol* 2001;11(9):1626-1630.
12. Goh BK, Tan YM, Chung YF et al. A review of mucinous cystic tumors of the pancreas defined by ovarian type stroma: clinicopathological features in 344 patients. *World J Surg* 2006;30:2236-2245.
13. Nadig SN, Pedrosa I, Goldsmith JD et al. Clinical implications of mucinous non-neoplastic cysts of the pancreas. *Pancreas* 2012;41(3):441-446.
14. Testini M, Gurrado A, Lissidini G et al. Management of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2010;16(45):5682-5692.