

Συμπαγής-ψευδοθηλώδης όγκος παγκρέατος. Περιγραφή μιας περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Σαμαράς Β.¹, Τσίκου-Παπαφράγκου Α.¹, Ασημάκη Ν.¹, Τσίκος Κ.²,
Καραλιώτας Κ.², Μπαρμπάτη Κ.¹

Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. Report of a case and review of the literature

Samaras V.¹, Tsikou-Papafragou A.¹, Asimaki N.¹, Tsikos K.², Karaliotas K.², Barbatis C.¹
Pathology Department¹ and 2nd Surgical Clinic² "Korgialenio-Benakio" Athens.

Solid pseudopapillary tumors are uncommon neoplasms of low malignant potential and uncertain histogenesis usually occurring in young women. They usually present as intrapancreatic cystic-solid large tumors but parapancreatic sites are described. They are frequently asymptomatic and the neoplasm is characterized by slow growth, low metastatic potential and a long survival even with disseminated disease. This is a report of a case of a 22-year old female who presented with intermittent abdominal pain and vomiting. Computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a mass in the tail of the pancreas. En-block distal pancreatectomy and splenectomy was performed and a tumor measuring 15X13X8cm was identified. The mass was encapsulated with extensive haemorrhage, mostly cystic, with friable, red brown, solid areas. The histological features and the immunophenotype were characteristic of a solid pseudopapillary tumor. In follow up the patient was found free of disease and alive three years later.

Key words: *Solid-pseudopapillary tumor, pancreas, papillary, cystic.*

Οι συμπαγείς ψευδοθηλώδεις όγκοι του παγκρέατος (ΣΨΟΠ) είναι σπάνια νεοπλάσματα χαμηλού κακοήθους δυναμικού και αβέβαιης ιστογένεσης τα οποία συνήθως απαντώνται σε νεαρές γυναίκες. Παρουσιάζονται ως ενδοπαγκρεατικοί κυστικοί-συμπαγείς μεγάλοι όγκοι, συχνά ασυμπτωματικοί, αλλά έχουν περιγραφεί και παραπαγκρεατικές θέσεις ανάπτυξής τους. Το νεόπλασμα χαρακτηρίζεται από αργή ανάπτυξη, χαμηλό μεταστατικό δυναμικό και μακρά επιβίωση ακόμη και σε περίπτωση διάσπαρτης νόσου. Πρόκειται να παρουσιάσουμε την περίπτωση μιας γυναίκας 22 ετών που εισήχθη στο νοσοκομείο με διαλείποντα κοιλιακό πόνο και εμέτους. Η αξονική (CT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) απεικόνισαν μάζα

στην ουρά του παγκρέατος. Πραγματοποιήθηκε *en-block* άπω παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή και αναγνωρίστηκε όγκος 15x13x8εκ, εγκαψωμένος με εκτεταμένες αιμορραγικές, κυστικές, εύθρυπτες, ερυθρές-καφεοειδείς, συμπαγείς περιοχές. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και ο ανοσοφαινότυπος ήταν χαρακτηριστικά του συμπαγούς ψευδοθηλώδους όγκου. Η ασθενής είναι ελεύθερη νόσου και εν ζωή τρία χρόνια μετά από την αρχική επέμβαση.

Λέξεις κλειδιά: Συμπαγής-ψευδοθηλώδης όγκος, πάγκρεας, θηλώδης, κυστικός

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο συμπαγής ψευδοθηλώδης όγκος του παγκρέατος (ΣΨΟΠ) είναι εξαιρετικά σπάνιο νεόπλασμα σχετικά χαμηλού κακοήθους δυναμικού το οποίο εμφανίζεται συχνότερα σε νεαρές γυναίκες αποτελώντας το 1% περίπου των παγκρεατικών νεοπλασμάτων^{1,2}. Ο ΣΨΟΠ είναι σχετικά πρόσφατος περιγραφικός όρος ενός χαρακτηριστικού αλλά και αινιγματικού παγκρεατικού όγκου, ο οποίος παλαιότερα αναφέρονταν στη βιβλιογραφία ως “συμπαγής και θηλώδης όγκος”, “θηλώδης κυστικός όγκος”, “συμπαγής κυστικός όγκος” και “συμπαγές, κυστικό και θηλώδες επιθηλιακό νεόπλασμα”. Αν και οι όγκοι αυτοί έχουν περιγραφεί από τον Frantz το 1959, η κυτταρική τους διαφοροποίηση και η προέλευσή τους παραμένει άγνωστη και μόνον μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι προέρχονται από τα αρχέγονα κύτταρα του παγκρέατος³.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα ηλικίας 22 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο με κοιλιακό άλγος και εμέτους. Η CT κοιλίας έδειξε πολύχωρη κύστη ουράς παγκρέατος (Εικόνα 1) ενώ κατά τον βιοχημικό έλεγχο παρατηρήθηκε αύξηση του Ca125 (40,3u/ml). Ακολούθησε μερική παγκρεατεκτομή και σπληνεκτομή. Το εγχειρητικό παρασκεύασμα αφορούσε σε κυστικό όγκο ουράς παγκρέατος διαστάσεων 15X13X8εκ με παχειά ινώδη κάψα, εκτεταμένες αιμορραγικές, κυστικές και νεκρωτικές κοιλότητες, εναλλασσόμενες με συμπαγείς καφεοειδείς περιοχές (Εικόνα 2).

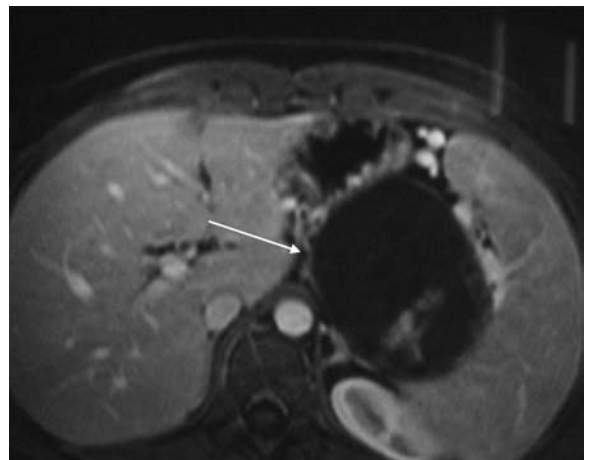
Ο σπλήνας δεν παρουσίαζε μακροσκοπικές αλλοιώσεις και οι δέκα επιχώριοι λεμφαδένες ήταν ελεύθεροι μετάστασης. Ιστολογικές τομές εξετάστηκαν με αιματοξυλίνη/ηωσίνη, PAS, PAS-D και με την ανοσοϊστοχημική μέθοδο Envision/HRP μελετήθηκαν: CK7, CK20, MCK, S100, Ca125, P53, α1-αντιθρυψίνη (α1AT), NSE, βιμεντίνη, συναπτοφυσίνη, χρωμογρανίνη, CEA, CA19-9, CD-10, Ki67 και

υποδοχείς προγεστερόνης/οιστρογόνων.

Η μικροσκοπική εξέταση κατέδειξε την ύπαρξη κυστικού όγκου περιβαλλόμενου από ινώδη κάψα με ολίγους βιώσιμους συμπαγείς και ψευδοθηλώδεις σχηματισμούς γύρω από λεπτούς αγγειοσυνδετικούς άξονες (Εικόνα 3). Τα νεοπλασματικά κύτταρα ήταν πολυγωνικά, μικρού έως μεσαίου μεγέθους με πυρηνική μοιρογένεια, χωρίς μιτώσεις (Ki67 <1%) και ολίγο κυτταρόπλασμα με κοκκία γλυκογόνου.

Ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος έδειξε διάχυτη, έντονη, κυτταροπλασματική θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων για α1AT, NSE και βιμεντίνη, ενώ ήταν χαρακτηριστική η διάχυτη κυτταροπλασματική και παραπυρηνική κηλιδώδης έκφραση CD-10 (Εικόνες 4, 5, 6, 7). Οι υποδοχείς προγεστερόνης εκφράζονταν πυρηνικά σε ένα ποσοστό 30% των νεοπλασματικών κυττάρων, ενώ οι άλλοι δείκτες απέβησαν αρνητικοί (Εικόνα 8).

Μετά από τα παραπάνω ετέθη η διάγνωση του ΣΨΟΠ που εξαιρέθηκε πλήρως και συστήθηκε παρακολούθηση, λόγω της απροσδιορίστου βιολογικής συμπεριφοράς του νεοπλασματος.



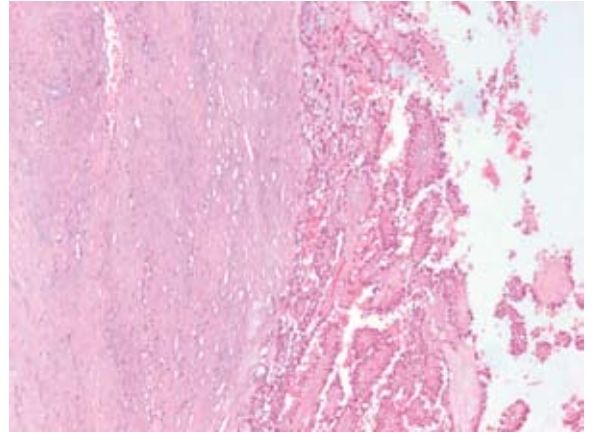
Εικόνα 1. Spiral (ελικοειδής). CT άνω κοιλίας με σκιαγραφικό I.V. Παρατηρείται ευμέγεθες κυστικό μόρφωμα όπισθεν του στομάχου και παρά τις πύλες του διογκωμένου σπληνός (βέλος).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

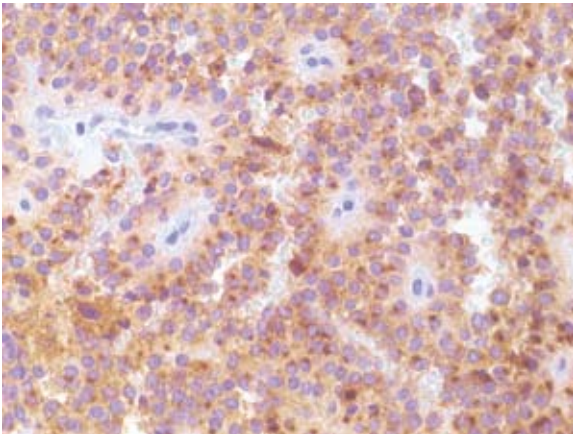
Ο ΣΨΟΠ αποτελεί περίπου το 1-2% ή κατά



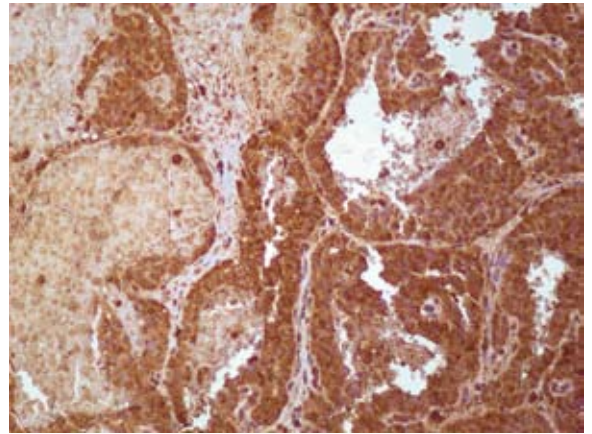
Εικόνα 2. Επιφάνεια διατομής με κυστικές, συμπυκνωμένες και θηλώδεις περιοχές.



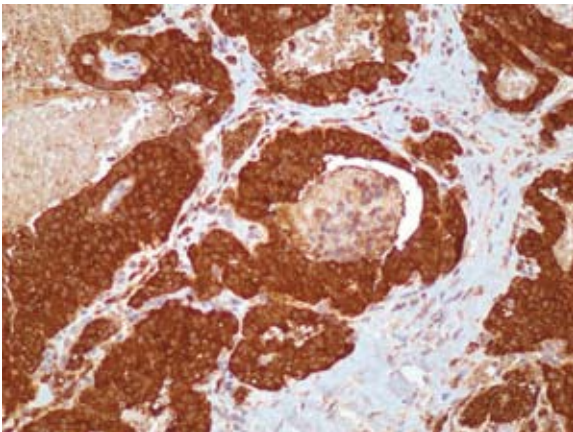
Εικόνα 3. Αιματοξυλίνη/ηωσίνη X 100: Θηλώδεις σχηματισμοί καλύπτουν παχιά ινώδη κάψα.



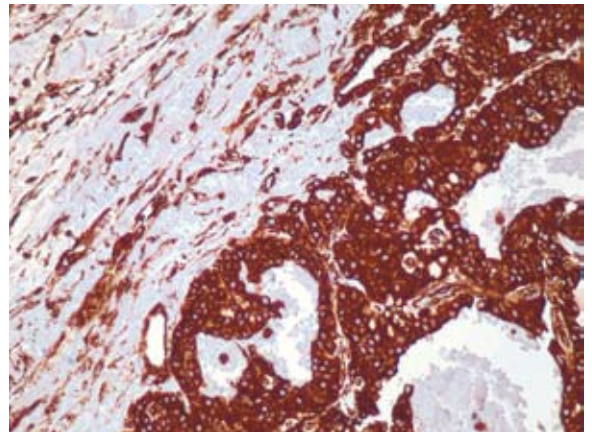
Εικόνα 4. Διάχυτη κυτταροπλασματική και παραπυρηνική κηλιδώδης έκφραση CD10.



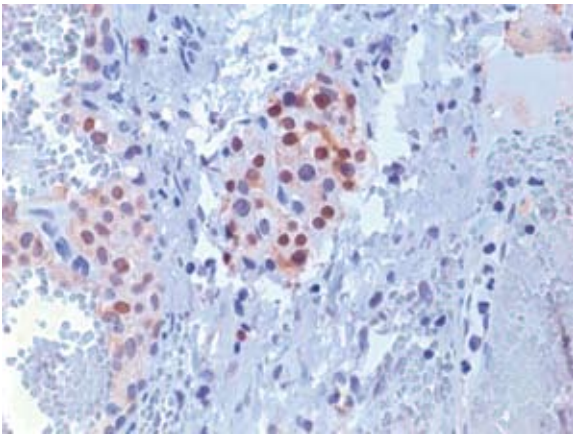
Εικόνα 5. Έντονη έκφραση α1-αντιθρυψίνης.



Εικόνα 6. Έντονη έκφραση NSE.



Εικόνα 7. Έντονη έκφραση βιμεντίνης.



Εικόνα 8. Έκφραση υποδοχέων προγεστερόνης σε αρκετούς πυρήνες.

νεοπλασμάτων της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και περίπου το 5% των κυστικών όγκων που εμφανίζονται σ' αυτό^{4,5}.

Απαντάται κυρίως σε κορίτσια εφηβικής ηλικίας και νεαρές γυναίκες (μέσος όρος εμφάνισής του το 27° ή κατ' άλλους μελετητές το 35° έτος της ζωής), αλλά γενικότερα μπορεί να παρατηρηθεί σε οποιαδήποτε ηλικία (8-67 ετών)^{1,2,6}. Αν και δεν έχει τεκμηριωθεί μέχρι σήμερα αυξημένη επίπτωση του όγκου σε συγκεκριμένες εθνότητες ή φυλετικές ομάδες, υποστηρίζεται η αυξημένη συχνότητα εμφάνισής του στην μαύρη φυλή^{1,7}.

Η κλινική συμπτωματολογία είναι σε γενικές γραμμές μη ειδική⁸. Σε περιπτώσεις κυρίως ευμεγέθων όγκων οι ασθενείς παρουσιάζονται με συμπτώματα και κλινικά σημεία σχετιζόμενα με τη συμπίεση γειτονικών του όγκου δομών. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ναυτία, εμέτους και ποικιλία γαστρεντερικών ενοχλήσεων, ενώ ο ίκτερος είναι εξαιρετικά σπάνιος^{1,7}. Διαλείποντα κοιλιακά άλγη και αίσθημα πληρότητας απαντώνται επίσης⁷.

Ο ΣΨΟΠ είναι συνήθως ενδοπαγκρεατικός όγκος (86%), με συνηθέστερη θέση ανάπτυξης την ουρά, ενώ σπανιότερα δίδει την εντύπωση εξωπαγκρεατικού όγκου που εξορμάται από το οπίσθιο περιτόναιο ή από το μεσεντέριο^{9,10}. Τόσο η CT όσο και ο MRI φανερώνουν την ύπαρξη μονήρους μάζας μέσα στο πάγκρεας με μεγαλύτερη διάμετρο 8-10 εκ.¹¹. Ειδικότερα στην CT απεικονίζεται ως μία καλά περιγεγραμμένη υπόπυκνη αλλοίωση ενώ στην MRI και σε T1 ακολουθίες ο ΣΨΟΠ εμφανίζεται ως μια καλά αφοριζόμενη αλλοίωση με περιοχές υψηλής έντασης σήματος, που αντιστοιχούν σε εστίες αιμορραγιών^{7,12}.

Ένα άλλο στοιχείο του είναι η εναλλαγή συμπαγών και κυστικών περιοχών, όπως αυτή φαίνεται στον υπερηχογραφικό έλεγχο και στη CT, ενώ με την έγχυση σκιαγραφικού διαπιστώνεται ενίσχυση του σήματος στις συμπαγέστερες περιοχές^{1,7,11,12}. Ακόμη, η υπάρχουσα πολλές φορές παχεία ινώδης κάψα γύρω από τον όγκο, μπορεί να δίνει εικόνα παγκρεατικής ψευδοκύστης στον απεικονιστικό έλεγχο^{2,4,7,9}. Στην αγγειογραφία, ο όγκος μπορεί να εμφανίζει είτε ελλιπή αγγείωση είτε αγγειοβρίθεια με τάση απόθησης των γειτονικών αγγειακών κλάδων^{1,2,4,9}. Τέλος, στην προεγχειρητική διάγνωση του ΣΨΟΠ συμβάλλει αναντίρρητα η βιοψία διά λεπτής βελόνης του όγκου, όπου καθίστανται σαφή τα ιδιαίτερα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του⁷.

Μακροσκοπικά ο ΣΨΟΠ είναι συνήθως μια ευμεγέθης (μέσο μέγεθος 8-10εκ ή κατ' άλλους 1,5-30 εκ), στρογγυλή, μονήρης μάζα, περιβαλλόμενη από ινώδη κάψα και διαχωριζόμενη σαφώς από το εγγύς παγκρεατικό παρέγχυμα, χωρίς συνήθως εμφανή διήθηση των γειτονικών του παγκρέατος οργάνων και της πυλαίας φλέβας^{1,13}. Η επιφάνεια διατομής του ευμεγέθους όγκου αποτελείται από λοβιώδεις, καφεοειδείς, συμπαγείς περιοχές, εναλλασσόμενες με ζώνες αιμορραγιών και νεκρώσεων οι οποίες κεντρικότερα του όγκου δίνουν τη θέση τους σε κυστικούς χώρους πληρούμενους από νεκρωτικό υλικό^{1,2,4,9}.

Επιπλέον, δεν είναι σπάνιες οι αποτιτανώσεις του τοιχώματος του όγκου¹. Οι μικρότεροι όγκοι είναι μαλακής συστάσεως, μελανής ή ερυθράς χροιάς, με διαφόρου βαθμού ίνωση, χωρίς κυστικούς σχηματισμούς ενώ είναι δυνατόν να μην περιβάλλονται από κάψα και να μην αφορίζονται έτσι σαφώς από το γειτονικό παγκρεατικό παρέγχυμα^{2,4,7,9}. Πρέπει να τονιστεί ότι οι παρατηρηθείσες εκτεταμένες αιμορραγίες εντός των κυστικών χώρων, σε ορισμένες περιπτώσεις, δίνουν την εικόνα οργανωμένου θρόμβου, καθώς και το ότι ο ΣΨΟΠ ενδεχομένως να εμφανίζει διάχυτη ίνωση ή να είναι εξ' ολοκλήρου κυστικός⁷.

Η ιστολογική εικόνα του όγκου διέπεται από ετερογένεια, με συμπαγές και ψευδοθηλώδες πρότυπο ανάπτυξης και πλούσια μικροαγγειοβρίθεια^{2,4,9}. Αυτές οι συμπαγείς περιοχές εμπεριέχουν αθροίσεις και φωλεές ομοιομόρφων, πολυγωνικών, επιθηλιοειδών κυττάρων διαχωριζομένων από μικρά αιμοφόρα αγγεία με ποικίλο βαθμό περιαγγειακής εναπόθεσης κολλαγόνου^{2,4}. Οι πυρήνες των κυττάρων αυτών βρίσκονται τοποθετημένοι μακριά απ' το

προς το αγγείο μεμβρανικό όριο του κυττάρου, αποκτώντας μια κατά κάποιον τρόπο πασσαλοειδή-ακτινωτή διάταξη, δίνοντας την εικόνα επενδυματικών ροδάκων^{1,7}.

Αν και πραγματικές αθροίσεις των νεοπλασματικών κυττάρων δεν ανιχνεύονται γύρω από δομές δίκην αυλού, μπορούν όμως να παρατηρηθούν ψευδοαδενικοί σχηματισμοί¹⁴. Σε περιοχές με αρχόμενες εκφυλιστικές αλλοιώσεις τα κύτταρα του όγκου αρχίζουν να απομακρύνονται απ' το τοίχωμα των μικρών αγγείων δίνοντας την αίσθηση της δημιουργίας ψευδοθηλών με ολίγα κύτταρα συγκεντρωμένα γύρω από αγγειακούς άξονες^{4,7,9}. Αυτή η ψευδοθηλώδης διαμόρφωση είναι συνηθέστερη κεντρικά του όγκου, ενώ η περιφέρειά του έχει συμπαγέστερη υφή^{1,2,4,7,9}.

Χαρακτηριστικό είναι το στοιχείο πως έχει περιγραφεί σπάνιος υπότυπος του ΣΨΟΠ, αποτελούμενος σχεδόν εξ' ολοκλήρου από διαυγή κύτταρα (>90%), με ένα καθ' υπεροχήν δοκιδώδες πρότυπο ανάπτυξης, χωρίς την ύπαρξη ψευδοθηλωδών σχηματισμών. Παρόλα αυτά τα κλινικά, μακροσκοπικά και ανοσοϊστοχημικά γνωρίσματα του όγκου αυτού ήταν παρόμοια με αυτά του κλασικού τύπου του ΣΨΟΠ¹⁵. Αληθής κυτταρική νέκρωση ή απόπτωση δεν παρατηρείται στις παραπάνω ψευδοθηλώδεις περιοχές.

Οι κυστικοί χώροι δημιουργούνται όταν οι εκφυλιστικές αλλαγές εξελίσσονται και μεγάλα τμήματα του όγκου, συμπεριλαμβανομένων των αγγείων, εξαφανίζονται^{2,7,9}. Συνοδά ευρήματα είναι η ύπαρξη αρκετών αφρωδών ιστοκυττάρων, τα χοληστερινικά κοκκιώματα καθώς και οι αιμορραγίες^{7,13}. Το κυτταρόπλασμα των νεοπλασματικών κυττάρων εμφανίζει ποικιλία ως προς το βαθμό της ηωσινοφιλίας του. Μπορεί να είναι άφθονο, αφρώδες ενώ ενδεχομένως να χαρακτηρίζεται από ζώνες κενοτοπίωσης^{1,2}.

Αξιοσημείωτες, επίσης, είναι οι αθροίσεις κυτταροπλασματικών σφαιρίων υαλίνης PAS και PAS-D θετικών, που μπορεί να είναι ευμεγέθεις όπως και οι πυρήνες ή ακόμη να έχουν εξωκυττάρια εντόπιση^{1,2,4,7}. Γλυκογόνο ή βλέννη δεν ανιχνεύεται εντός των σφαιρίων αυτών¹. Οι πυρήνες των κυττάρων είναι γενικά σφαιρικοί ή ωειδείς με ελάχιστο πολυμορφισμό και χαρακτηριστικές εντομές⁷. Σπάνια ο ΣΨΟΠ έχει υψηλό βαθμό πυρηνικής ατυπίας, ενώ οι μितώσεις του είναι ελάχιστες και πρακτικά μη ανιχνεύσιμες².

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι περιοχές όπου συναντούμε ανάμεικτα μη νεοπλασματικά στοι-

χεία του παγκρεατικού παρεγχύματος και κύτταρα του όγκου^{7,9}. Πρόκειται περί παγιδευμένων νησιδίων και παγκρεατικών λοβίων, εντός του περιφερικού ορίου του όγκου. Κατ'αντιστοιχία, διαπιστώνονται φωλές νεοπλασματικών κυττάρων μέσα στο φυσιολογικό πάγκρεας όπου προσομοιάζουν με νησίδια αυτού^{2,3}.

Σε άλλες περιοχές, ιδίως κατά την περιφέρεια του όγκου, μπορεί να παρατηρούνται λεπτές χορδές νεοπλασματικών κυττάρων με άφθονες αιμορραγικές διηθήσεις του διαμέσου ιστού κοντά σε μικρά αγγεία της κάψα του όγκου, πράγμα που εγείρει υπόνοιες για ύπαρξη αγγειακής διήθησης⁷. Αληθής ενδαγγειακή διηθητική ανάπτυξη του όγκου έξω από την κάψα του, αν και είναι ασυνήθης, μπορεί να ανιχνευθεί, όπως και περινευριδική διήθηση¹⁶.

Δεσμοπλαστική αντίδραση δεν απαντάται συνήθως στον ΣΨΟΠ, αλλά είναι πιθανή η υαλινοποίηση του στρώματος και η κατά θέσεις ασβεστοποίηση ή ακόμη και οστεοποίηση¹. Η μυξοειδής εκφύλιση του στρώματος είναι χαρακτηριστική και ένα οζώδες πρότυπο τέτοιου είδους περιαγγειακής εκφύλισης έχει ως αποτέλεσμα μια μικροκυστική εικόνα του όγκου^{4,7,9}.

Τα ευρήματα του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου είναι χαρακτηριστικά. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν λίγα επιθηλιακά χαρακτηριστικά, με αναγνώριση σπανίων μη ειδικών κυτταρικών συνάψεων⁷. Δεν παρατηρούνται μικρολάχνες, αληθή δεσμοσώματα και στενές συνάψεις^{1,7}. Το κυτταρόπλασμα των κυττάρων του όγκου είναι πλούσιο σε οργανίδια, με πολυάριθμα μιτοχόνδρια και διάσπαρτα τμήματα αδρού ενδοπλασματικού δικτύου⁷.

Το πλέον αξιοπρόσεκτο στοιχείο είναι η παρουσία αφθόνων, ποικίλου μεγέθους ηλεκτρονιοπυκνωτικών κοκκίων, τα οποία είναι τυχαία τοποθετημένα εντός του κυτταροπλάσματος και περιβάλλονται από μεμβράνη¹⁷. Τα μικρότερα από αυτά κυμαίνονται σε μέγεθος από 100-200nm και προσομοιάζουν είτε με νευροεκκριτικά κοκκία είτε με πρωτογενή λυσοσώματα¹⁷. Τα μεγαλύτερα ποικίλου σημαντικά σε μέγεθος ξεπερνώντας μερικές φορές το μέγεθος του πυρήνα⁷. Μπορεί να περιέχουν εσωτερικά κενοτόπια, μεμβρανώδες υλικό και άλλα προϊόντα αποδόμησης⁷. Οι πυρήνες των κυττάρων μπορεί να είναι πολυλοβωτοί και περιέχουν διάσπαρτη χρωματίνη, ενώ το πυρήνιό τους σχεδόν δεν διακρίνεται. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που απαντάται είναι τα κυτταροπλασματικά γυροειδή πετάλια (annulate lamellae).¹

Οι σταθερά ανιχνεύσιμοι ανοσοϊστοχημικοί

δείκτες στον ΣΨΟΠ είναι η α1AT, η άλφα-1-αντιχυμοθρυψίνη (α1ACT), η NSE, η βιμεντίνη και οι υποδοχείς προγεστερόνης^{1,18,19,20}. Διαπιστώνεται σχεδόν πάντα έντονη έκφραση α1AT και α1ACT, αλλά αυτή αφορά μόνο σε μικρές αθροίσεις νεοπλασματικών κυττάρων ή σε μεμονωμένα κύτταρα, αν και στην δική μας περίπτωση η α1AT ανιχνεύθηκε περισσότερο διάχυτα^{1,18}. Η α1AT, επίσης, εκφράζεται κυρίως στα μεγάλα PAS θετικά σφαιρία υαλίνης του κυτταροπλάσματος των νεοπλασματικών κυττάρων¹.

Η NSE και η βιμεντίνη εκφράζονται περισσότερο διάχυτα εντός του όγκου, όπως ακριβώς συνέβη και στο δικό μας περιστατικό⁴. Στην περίπτωση της NSE η έκφραση είναι συνήθως ασθενής, ενώ η συναπτοφυσίνη εκφράζεται σε ένα ποσοστό 10-15% των περιπτώσεων, με ένα πυκνό, διάχυτο πρότυπο⁷. Στην παρούσα περίπτωση όμως διαπιστώσαμε έντονη αντίδραση για NSE, χωρίς ανίχνευση συναπτοφυσίνης. Η χρώση για EMA αποβαίνει συνήθως αρνητική, ενώ οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι το CEA το CA19-9 και η AFP δεν εκφράζονται στα κύτταρα του ΣΨΟΠ^{1,7}.

Ός προς τη χρωμογρανίνη Α υπάρχουν αντικρουόμενα συμπεράσματα, με ορισμένους να υποστηρίζουν την διάχυτη θετικότητα των νεοπλασματικών κυττάρων και άλλους να την αμφισβητούν^{7,19}. Λίγοι σχετικά όγκοι εκφράζουν S-100 πρωτεΐνη¹. Οι κυτοκερατίνες ανιχνεύονται σε ποσοστό 30-35% έως και 70% των περιπτώσεων, αναλόγως της χρησιμοποιούμενης ανοσοϊστοχημικής μεθόδου και συνήθως αυτή η θετικότητα είναι εστιακή και ασθενής^{1,7,20}. Διάχυτη και έντονη έκφραση κυτοκερατινών κατευθύνει συνήθως τον παθολογοανατόμο προς άλλη διάγνωση⁷. Το ανοσοϊστοχημικό προφίλ έκφρασης των κυτοκερατινών, όταν παρατηρείται, είναι ταυτόσημο μ' αυτό των φυσιολογικών κυττάρων των παγκρεατικών πόρων (CK7,8,18,19¹).

Έχει αναφερθεί επίσης έκφραση θρυψίνης, χυμοθρυψίνης, αμυλάσης και/ή φωσφολιπάσης A2, αλλά τα ευρήματα δεν επιβεβαιώνονται προς το παρόν^{1,7}. Σε μερικές περιπτώσεις ανιχνεύεται γλυκαγόνη, σωματοστατίνη και/ή ινσουλίνη.¹ Αντικρουόμενα είναι τα συμπεράσματα για τη συνέκφραση εντός του όγκου των υποδοχέων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, με ορισμένους ερευνητές να την πιστοποιούν και άλλους να υποστηρίζουν μόνο την έκφραση των τελευταίων, πράγμα που διαπιστώθηκε και στο δικό μας περιστατικό^{3,20-23}. Έχει μάλιστα υποστηριχθεί ότι τα κύτταρα

του ΣΨΟΠ εκφράζουν μόνο τους υποδοχείς οιστρογόνων τύπου β και όχι τους αντιστοίχους τύπου α². Μία ποικιλία άλλων δεικτών, όπως: DUPAN-2, B72.3, CD34, CD68, GFAP, ινχιμπίνη, λυσοζύμη, δεν εκφράζονται στον ΣΨΟΠ⁷.

Οι Notohara και συν έδειξαν ότι οι μελετηθέντες ΣΨΟΠ εξέφραζαν CD56 και CD10, ενώ διαρκώς αυξανόμενο είναι το ενδιαφέρον σχετικά με την έκφραση ή μη άλλων δεικτών, όπως η πρωτεΐνη FLI-1²⁴. Το CD10 συχνά εκφράζονταν στην πλειοψηφία των νεοπλασματικών κυττάρων, κυρίως κυτταροπλασματικά και με ένα πρότυπο δίκην παραπυρηνικής κηλίδος, σε πλήρη αρμονία και με τα δικά μας ευρήματα^{20,24}. Παρατηρήθηκε όμως και έκφρασή του μεμβρανικά καθώς και στα σφαιρία της υαλίνης²⁴. Η προαναφερόμενη θετικότητα στο CD56 υπήρξε έντονη και διάχυτη εντός του όγκου, όμως δεν μπορούμε βασισμένοι στην έκφρασή του να θεωρήσουμε τον ψευδοθλώδη όγκο ως ένα νευροενδοκρινές νεόπλασμα²⁴.

Άλλες μελέτες κατέδειξαν την διάχυτη πυρηνική αλλά και κυτταροπλασματική έκφραση β-κατενίνης^{17,25,26}. Πυρηνική συσσώρευση β-κατενίνης παρατηρήθηκε στο 95% των περιπτώσεων ΣΨΟΠ και οι μεταλλάξεις στο αντίστοιχο γονίδιο ανιχνεύθηκαν σε ποσοστό έως και 90% των όγκων, σύμφωνα με ορισμένες εργασίες^{17,27,28}. Επιπλέον, η έκφραση β-κατενίνης αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμη διαγνωστικά στις περιπτώσεις ανάπτυξης ΣΨΟΠ σε άρρενες. Αυτό συμβαίνει διότι στους παραπάνω ασθενείς ο όγκος εμφανίζεται σχετικά συμπαγής χωρίς τις εκτεταμένες εκφυλιστικές-ψευδοθλώδεις αλλαγές που χαρακτηρίζουν τον κλασικό ΣΨΟΠ των γυναικών. Αντιθέτως, η β-κατενίνη εκφράζεται σταθερά, προσφέροντας ένα σημαντικό διαγνωστικό όπλο για τον παθολογοανατόμο²⁶.

Άλλοι υποστηρίζουν την αυξημένη έκφραση της κυκλίνης D1 και D3 καθώς και των πρωτεϊνών P21 και P27 στα κύτταρα του ΣΨΟΠ²⁹. Η έλλειψη έκφρασης c-erbB-2 και P53 πρωτεΐνης δείχνει ότι η παθογένεια του ΣΨΟΠ διαφέρει από αυτή του συνήθους πορογενούς καρκινώματος του παγκρέατος²⁹. Υποστηρίζεται ακόμη ότι ο EGF εκφράζεται έντονα στον ΣΨΟΠ, αλλά ότι δεν συνεκφράζεται με τον EGFR, ενώ παρατηρείται ασθενής έκφραση TFF1³⁰.

Μεταλλάξεις οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεση του παγκρεατικού πορογενούς αδενοκαρκινώματος και αφορούν στα γονίδια K-ras, P53, P16 και DPC4 δεν παρατηρήθηκαν στον ΣΨΟΠ^{1,27}. Συνακόλουθα, δεν παρατηρήθηκε ανοσοϊστοχημική υπερέκφραση των αντι-

στοίχων πρωτεϊνών. Σε μία περίπτωση ΣΨΟΠ έχει περιγραφεί μη αντιρροπούμενη μετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 13 και 17 ενώ τα κύτταρα ενός όγκου σε ένα σύνολο 16 μελετηθέντων, εμφάνιζαν ανευπλοειδικό DNA^{1,7,31}. Γενικότερα όμως, οι γενετικές μεταβολές που διέπουν τον ΣΨΟΠ παραμένουν προς το παρόν αδιευκρίνιστες²⁷.

Ορισμένοι ερευνητές συμπεραίνουν ότι ο ΣΨΟΠ προέρχεται από αρχέγονα κύτταρα του παγκρέατος και έχουν γίνει προσπάθειες να καθοριστεί μια πιθανή οδός διαφοροποίησης του νεοπλάσματος³². Παρόλα αυτά ο ανοσοφαινότυπος του όγκου φανερώνει ότι τα κύτταρα του δεν μιμούνται κανένα τύπο των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων του παγκρέατος του ενηλίκου⁷. Τα ενδοκρινή κύτταρα του παγκρέατος υποστηρίζεται ότι εμφανίζουν τη μεγαλύτερη συγγένεια με τα νεοπλασματικά κύτταρα, δεδομένης της έκφρασης από τα τελευταία NSE και περιστασιακά συναπτοφυσίνης¹².

Από την άλλη ο πλέον ειδικός δείκτης ενδοκρινούς διαφοροποίησης, η έκφραση χρωμογρανίνης δηλαδή, παρατηρείται σπανίως στον ΣΨΟΠ^{7,19}. Ακόμη και η έκφραση αΙAT και αΙACT θεωρείται ως μη ειδική, τουλάχιστον όσον αφορά στην προέλευση των νεοπλασματικών κυττάρων⁷. Οι αρχικές εκτιμήσεις ότι τα μεγάλα ηλεκτρονιοπυκνωτικά κοκκία που ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά αντιπροσωπεύουν ζυμογόνα κοκκία, έχουν ως επί το πλείστον εγκαταλειφθεί, εξαιτίας της αποτυχίας να επιβεβαιωθεί η παραγωγή ενζύμων με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους⁷.

Παρόλο ότι η ορμονική επίδραση έχει συζητηθεί στα πλαίσια της παθογένεσης του ΣΨΟΠ, κυρίως λόγω της υπεροχής των γυναικών ως προς τη συχνότητα εμφάνισής του, περαιτέρω αναλύσεις των υποδοχέων ορμονών έχουν δώσει αντικρουόμενα συμπεράσματα²³. Επί του παρόντος όμως, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία που να αποδεικνύουν τη συμμετοχή των υποδοχέων οιστρογόνων στην παθογένεση του νεοπλάσματος³³. Επιπροσθέτως, δεν θα πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι ο ΣΨΟΠ εμφανίζεται και στους άρρενες³⁴. Έτσι, από πολλούς υποστηρίζεται ότι οι ορμόνες ενδεχομένως παίζουν απλώς ένα ρόλο στην εξέλιξη και ανάπτυξη παρά στην ίδια την ιστογένεση του νεοπλάσματος^{23,34}.

Ενδιαφέρουσα είναι και η υπόθεση του Kosmahl, ότι δηλαδή υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ του παγκρέατος και της γεννητικής ταινίας (genital ridge) κατά την εμβρυογένεση, πράγμα που σημαίνει ότι το νεοπλασματικά

κύτταρα ενδεχομένως να προέρχονται από το επιθήλιο της σπλαγχνικής κοιλότητας του εμβρύου (celomic epithelium) και το ωθηκικό δίκτυο (rete ovarii)³⁵. Αυτά τα αρχέγονα κύτταρα είναι δυνατό να προσκολλώνται στον παγκρεατικό ιστό πρώιμα κατά την εμβρυογένεση. Η θεωρία αυτή ίσως εξηγεί την παρουσία ΣΨΟΠ κυρίως σε γυναίκες και τη πιθανή σχέση του με το επίπεδο των ορμονών αλλά δεν εξηγεί ποιος είναι ο ακριβής λόγος εξαιτίας του οποίου δεν έχει περιγραφεί μέχρι σήμερα ωθηκικός όγκος με σαφείς ομοιότητες με τον ΣΨΟΠ³⁴.

Γενικότερα, ο όλος προβληματισμός γύρω από την πιθανότητα της εξωπαγκρεατικής προέλευσης του όγκου, έχει ως συνέπεια ποικίλα και αντικρουόμενα, στις περισσότερες περιπτώσεις, συμπεράσματα²⁰. Έχει ακόμη υποστηριχθεί ότι η απουσία ευρημάτων σαφούς κυτταρικής διαφοροποίησης μπορεί να αντανάκλα στην προέλευση του ΣΨΟΠ από το αρχέγονο βλάστημα^{4,7}. Όμως δεν υπάρχει καμία μέχρι σήμερα απόδειξη για συσχέτιση μεταξύ ΣΨΟΠ και παγκρεατοβλάστωματος⁷.

Με βάση τα παραπάνω ο ΣΨΟΠ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί κυρίως από το παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα, το παγκρεατικό νευροενδοκρινικό καρκίνωμα, το κυψελιδικό καρκίνωμα του παγκρέατος, και από το παγκρεατοβλάστημα. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντική η συμβολή της ανοσοϊστοχημείας²⁴ (Πίνακας 1).

Αξίζει να τονιστεί ότι η Galectin-3, η οποία θεωρείται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις διαδικασίες ανάπτυξης του παγκρεατικού πορογενούς καρκινώματος, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη εκφράζεται και στα νεοπλασματικά κύτταρα του ΣΨΟΠ². Αυτή ακριβώς η έκφρασή της εγείρει υπόνοιες για μια πιθανή προέλευση του ΣΨΟΠ από τα κύτταρα των παγκρεατικών πόρων. Αντιθέτως, δεν αναφέρεται, σύμφωνα με την ίδια εργασία, έκφραση Galectin-3 σε φυσιολογικά παγκρεατικά ενδοκρινή κύτταρα ή σε νευροενδοκρινή νεοπλάσματα και επομένως η παρουσία της θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην διαφορική διάγνωση του ΣΨΟΠ από άλλους νευροενδοκρινείς όγκους².

Πρέπει να επισημανθεί, επίσης, ότι λίγοι μεταστατικοί ΣΨΟΠ έχουν περιγραφεί (10-15% των περιπτώσεων) και αυτό σπανίως συμβαίνει μετά από την πλήρη εξαίρεση του όγκου^{1,2,7,16}. Συνήθεις θέσεις των μεταστάσεων, όταν αυτές συμβαίνουν, είναι το ήπαρ και το περιτόναιο, ενώ οι επιχώριοι λεμφαδένες και το μείζον επίπλου προσβάλλονται με μικρότερη συ-

Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ΣΨΟΠ

Ιστολογικός τύπος	CD56	Συν	PGP9.5	Χρ	CD10	T	CT	
ΣΨΟΠ	+	-	-	-	+	-	-	
Πορογενές Ca	-	-/+	-/+	-/+	-	-	-	
Νευροενδοκρινικό Ca	+	+	+	+	+(σπάνια)	+(σπάνια)	+(σπάνια)	
Κυψελιδικό Ca	-	+/-	-	-	+(σπάνια)	-	-	
Παγκρεατοβλάστωμα	-	-	-	-	-	-	-	
	MCK	CK7	CK8	CK18	CK19	CA19-9	B	α1-AT
ΣΨΟΠ	+($<20\%$)	-	-	+(σπάνια)	-	-	+	+
Πορογενές Ca	+	+	+	+	+	+	-	+
Νευροενδοκρινικό Ca	+	-	+	+	+(σπάνια)	+(σπάνια)	+($<50\%$)	+(σπάνια)
Κυψελιδικό Ca	+($>50\%$)	-	+	+	+(σπάνια)	+(σπάνια)	-	-
Παγκρεατοβλάστωμα	+	+	+	+	-	-	-	-

(Συν: συναπτοφυσίνη, Χρ: χρωμογρανίνη, T: θρυψίνη, CT: χυμοθρυψίνη, B: βιμεντίνη, α1-AT: α1-αντιθρυψίνη).

χνότητα^{1,7,36-38}. Οι ηπατικές μεταστάσεις ίσως να είναι πολλαπλές, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις είναι μονήρεις και επιδέχονται χειρουργική επέμβαση⁷. Εξάλλου, στο 85% των ασθενών, κατά το χρόνο της εμφάνισης του όγκου, αυτός βρίσκεται περιορισμένος στο πάγκρεας⁷.

Αυτή ακριβώς η τάση του όγκου για αργή ανάπτυξη, για τοπική επέκταση και η σπανιότητα των μεταστάσεων του, τον καθιστούν ιδανικό για ολική χειρουργική εξαίρεση^{11,39,33}. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το ποια πρέπει να είναι η έκταση αυτής της εξαίρεσης¹¹. Οι Martin και συν αναφέρουν υψηλό ποσοστό ίασης μετά από επιθετική, 'en bloc' ευρεία τοπική εξαίρεση του όγκου, που συμπεριλαμβάνει τα γειτονικά διηθημένα όργανα, τους παγιδευμένους αγγειακούς κλάδους και τις πιθανές επιχώριες μεταστατικές εστίες^{4,9,11,40}.

Ειδικότερα όμως, όγκοι μεγαλύτεροι των 5 εκ θεωρείται ότι απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή κατά την εξαίρεσή τους καθώς έχουν αυξημένη πιθανότητα να συμπεριφερθούν ως κακοήθεις και να υποτροπιάσουν. Σε αυτές ακριβώς τις περιπτώσεις είναι αναγκαία η μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς σε τακτά χρονικά διαστήματα⁴¹. Η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας αλλά και ακτινοθεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθούν με περαιτέρω μελέτες σε μεγάλες σειρές περιστατικών αφού μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κοινές αποδεκτά δεδομένα^{7,11,42}.

Ός προς την πρόγνωση του ΣΨΟΠ, θα πρέπει να τονιστεί ότι είναι άριστη ακόμη και σε παρουσία μεταστατικής νόσου^{7,18}. Υπάρχουν πολλές τεκμηριωμένες περιπτώσεις με επιβίωση

ετών ή ακόμη και δεκαετιών, ενώ υφίσταται ασυμπτωματική μεταστατική νόσος¹⁷. Θάνατος που προκαλείται από άμεσα αποτελέσματα της ύπαρξης του όγκου είναι εξαιρετικά ασυνήθης αλλά έχουν περιγραφεί περιστατικά με ρήξη ενός ευμεγέθους νεοπλάσματος που οδήγησε σε αθρόα ενδοκοιλιακή αιμορραγία⁷.

Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, η κυτταρική πολυμορφία, η μιτωτική δραστηριότητα, η επέκταση του όγκου στους περιπαγκρεατικούς ιστούς η περινευριδική και αγγειακή-λεμφαγγειακή διήθηση καθώς και οι λεμφαδενικές μεταστάσεις, υποδηλώνουν κακοήθη συμπεριφορά και επομένως για τέτοιου είδους νεοπλάσματα είναι κατάλληλος ο χαρακτηρισμός συμπαγές ψευδοθηλώδες καρκίνωμα^{14,41}.

Επίσης, ο υψηλός βαθμός της πυρηνικής ατυπίας, καθώς και η αυξημένη παρουσία νεκρωτικού υλικού υπό μορφή φωλεών (αποτελούμενο από κύτταρα με πυκνωτικό πυρήνα και ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα), έχουν περιγραφεί ότι σχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση¹. Παρόλα αυτά, τα νεοπλάσματα στα οποία τα προαναφερθέντα ιστολογικά κριτήρια δεν παρατηρούνται, μπορούν επίσης να δώσουν μεταστάσεις¹. Η ανευπλοειδία του DNA μελετάται, αλλά δεν είναι δυνατή, επί του παρόντος, η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αν και αναφέρεται ότι σχετίζεται με κακοήθη βιολογική συμπεριφορά¹.

Επομένως, ο ΣΨΟΠ είναι ένα σπάνιο παγκρεατικό νεόπλασμα με μακρά επιβίωση εάν εξααιρεθεί πλήρως, αν και δεν πρέπει να αγνοείται η πιθανότητα επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς¹⁹. Ο παθολογοανατόμος επιβάλλεται να είναι ενημερωμένος για τα ιδιαίτερα γνωρίσματα αυτής της οντότητας, κυρίως

στις περιπτώσεις όπου καλείται να εκτιμήσει διαγνωστικά οποιαδήποτε συμπαγή ή εν μέρει κυστική παγκρεατική μάζα σε γυναίκα μικρότερη των 35 ετών⁴³.

Το νεόπλασμα διέπεται από μεταλλάξεις του γονιδίου της β-κατενίνης, από υπερέκφραση των κυκλινών D1 και D3 και από χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο με έκφραση NSE, α1AT, α1ACT, βιμεντίνης, υποδοχών προγεστερόνης, CD10 και CD56. Θα πρέπει επίσης, να αναλύονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν στην ηλικία, φύλο, κλινικό ιστορικό, εντόπιση του όγκου, καθώς και τα απεικονιστικά ευρήματα, έτσι ώστε να αποφευχθεί το λάθος της θεώρησης ενός κυστικού νεοπλασματος, όπως είναι ο ΣΨΟΠ, ως μιας καλοήθους αλλοίωσης ή ως μιας ψευδοκύστης.

Συμπερασματικά, περιγράψαμε μια περίπτωση ΣΨΟΠ σε μια γυναίκα 22 ετών κάνοντας μια ανασκόπηση στα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του νεοπλασματος. Έχουν περάσει 18 χρόνια από την αναλυτική και εμπειριστατωμένη περιγραφή περιστατικού στα Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής, μέσα στα οποία έχουν γίνει αξιοσημείωτα βήματα ως προς την κατανόηση του νεοπλασματος αυτού⁴⁴. Εντούτοις, ο ΣΨΟΠ παραμένει μια ειδική όσο και μυστηριώδης νοσολογική οντότητα με πιθανή πηγή προέλευσης το πολυδύναμο αρχέγονο εμβρυικό κύτταρο. Απομένει να εκτιμηθεί μελλοντικά η ιστογένεση και η οδός διαφοροποίησης του νεοπλασματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kloppel G, Luttges J, Klimstra D, Hruban R, Kern S, Adler G. Tumours of the exocrine pancreas. Solid-pseudopapillary neoplasm. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (ed) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. IARC Press, Lyon, 2000: 246-248.
- Geers C, Moulin P, Gigot JF, Weynand B, Deprez P, Rahier J, et al. Solid and pseudopapillary tumor of the pancreas-review and new insights into pathogenesis. *Am J Surg Pathol* 30(10): 1243-1249, 2006.
- Frantz VK. Tumors of the pancreas. In: Anonymous Atlas of Tumor Pathology, Section 7, Fascicles 27 and 28. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, USA, 1959: 32-33.
- Siquini W, Marmorale C, Guercioni G, Stortoni P, Bearzi I, Fianchini A, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas. A report of 3 cases and a review of the literature. *Chir Ital* 58(2): 235-245, 2006.
- Molino D, Perrotti P, Napoli V, Antropoli C, Gargano E, Antropoli M, et al. Solid pseudopapillary tumour of the pancreas. Report of a case. *Minerva Chir* 58(6): 815-821, 2003.
- Tiemann K, Kosmahl M, Ohlendorf J, Krams M, Kloppel G. Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas are associated with FLI-1 expression, but not with EWS/FLI-1 translocation. *Mod Pathol* 19(11): 1409-1413, 2006.
- Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol* 17(1): 66-80, 2000.
- Matsunou H, Konishi F. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer* 65(2): 238-291, 1990.
- Petrakis I, Vrachassotakis N, Kogerakis N, Hatzidakis A, Zoras O, Chalkiadakis G. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas: report of cases after a 10-year follow-up and review of the literature. *Pancreatol* 1(2): 123-128, 2001.
- Kloppel G, Maurer R, Hofmann E, Luthold K, Oscarson J, Forsby N, et al. Solid-cystic (papillary-cystic) tumours within and outside the pancreas in men: Report of two patients. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 418(2): 179-183, 1991.
- Mancini GJ, Dudrick PS, Grindstaff AD, Bell JL. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: Two cases in Male Patients. *Am Surg* 70(1): 29-31, 2004.
- Karatag O, Yenice G, Ozkurt H, Basak M, Basaran C, Yilmaz B. A case of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *World J Gastroenterol* 12(38): 6239-6243, 2006.
- Chung EM, Travis MD, Conran RM. Pancreatic tumors in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 26(4): 1211-1238, 2006.
- Pezzolla F, Lorusso D, Caruso ML, Demna I. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: consideration of two cases. *Anticancer Res* 22(3): 1807-1812, 2002.
- Albores-Saavedra J, Simpson KW, Bilello SJ. The clear cell variant of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a previously unrecognized pancreatic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 30(10): 1237-1242, 2006.
- Choi JY, Kim MJ, Kim JH, Kim SH, Lim JS, Oh YT, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 187(2): W178-186, 2006.
- Nishimori I, Kohsaki T, Tochika N, Takeuchi T, Minakuchi T, Okabayashi T, et al. Non-cystic solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing nuclear accumulation and activating gene mutation of beta-catenin. *Pathol Int* 56(11): 707-711, 2006.
- Kallichanda N, Tsai S, Stabile BE, Buslon V, Delgado DL, French SW. Histogenesis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: the case for the centroacinar cell of origin. *Exp Mol Pathol* 81(2): 101-107, 2006.
- Lai HW, Su CH, Li AF, Wu LH, Shyr YM, Chen TH, et al. Malignant solid and pseudopapillary tumor of the pancreas-clinicohistological, immunohistochemical, and flow cytometric evaluation. *Hepatogastroenterology* 53(68): 291-295, 2006.
- Santini D, Poli F, Lega S. Solid-papillary tumors of the pancreas: histopathology. *JOP* 7(1): 131-136, 2006.
- Zamboni G, Bonetti F, Scarpa A, Pelosi G, Doglioni C, Iannucci A, et al. Expression of progesterone receptors

- in solid-cystic tumour of the pancreas: A clinicopathological and immunohistochemical study of ten cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 423(6): 425-431, 1993.
22. Carbone A, Ranelletti FO, Rinelli A, Vecchio FM, Lauriola L, Piantelli M, et al. Type II estrogen receptors in the papillary cystic tumor of the pancreas. *Am J Clin Pathol* 92(5): 572-576, 1989.
 23. Pettinato G, Di Vizio D, Manivel J. C, Pambuccian S E., Somma P, Insabato L. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: A Neoplasm With Distinct and Highly Characteristic Cytological Features. *Diagn Cytopathol* 27(6): 325-334, 2002.
 24. Notohara K, Hamazaki S, Tsukayama C, Nakamoto S, Kawabata K, Mizobuchi K, et al. Solid-Pseudopapillary Tumor of the Pancreas: Immunohistochemical Localization of Neuroendocrine Markers and CD10. *Am J Surg Pathol* 24 (10): 1361-1371, 2000.
 25. Tanaka Y, Notohara K, Kato K, Ijiri R, Nishimata S, Miyake T, et al. Usefulness of beta-catenin immunostaining for the differential diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 26 (6): 818-820, 2002.
 26. Takahashi Y, Hiraoka N, Onozato K, Shibata T, Kosuge T, Nimura Y, et al. Solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas in men and women: do they differ? *Virchows Arch* 448(5): 561-569, 2006.
 27. Abraham SC, Klimstra DS, Wilentz RE, Yeo CJ, Conlon K, Brennan M, et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor β -catenin mutations. *Am J Pathol* 160(4): 1361-1369, 2002.
 28. Min Kim S, Sun CD, Park KC, Kim HG, Lee WJ, Choi SH. Accumulation of beta-catenin protein, mutations in exon-3 of the beta-catenin gene and a loss of heterozygosity of 5q22 in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *J Surg Oncol* 94(5): 418-425, 2006.
 29. Muller-Hocker J, Zientz C, Sendelhofert A. Deregulated expression of cell cycle-associated proteins in solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Mod Pathol* 14(2): 47-53, 2001.
 30. Yes TS, Jan YY, Chiu CT, Ho YB, Chen TC, Lee KF, et al. Characterisation of estrogen receptor, progesterone receptor, trefoil factor 1 and epidermal growth factor and its receptor in pancreatic cystic neoplasms and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gut* 51(5): 712-716, 2002.
 31. Grant LD, Lauwers GY, Meloni AM, Stone JF, Betz JL, Vogel S, et al. Unbalanced chromosomal translocation, der(17)t(13;17)(q14;p11) in a solid and cystic papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 20(3): 339-345, 1996.
 32. Todani T, Shimada K, Watanabe Y, Toki A, Fujii T, Urushihara N. Frantz's tumor: A papillary and cystic tumor of the pancreas in girls. *J Pediatr Surg* 23(2): 116-121, 1988.
 33. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas: Review of 718 Patients Reported in English Literature. *J Am Coll Surg* 200(6): 965-972, 2005.
 34. Rebhandl W, Felberbauer F X, Puig S, Paya K, Hochschorner S, Barlan M, et al. Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas (Frantz tumor) in Children: Report of Four Cases and Review of the Literature. *J Surg Oncol* 76(4): 289-296, 2001.
 35. Kosmahl M, Seada LS, Janig U, Harms D, Kloppel G. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited. *Virchows Arch* 436(5): 473-480, 2000.
 36. Hibi T, Ojima H, Sakamoto Y, Kosuge T, Shimada K, Sano T, et al. A solid pseudopapillary tumor arising from the greater omentum followed by multiple metastases with increasing malignant potential. *J Gastroenterol.* 41(3): 276-281, 2006.
 37. Chong CN, Lee KF, Wong J, Lai PB. Image of the month. Solid pseudopapillary carcinoma of pancreas with liver metastasis. *Arch Surg* 141(8): 831, 2006.
 38. Arias de la Vega F, Gomez Dorronsoro ML, Jimenez FJ. Subcutaneous metastasis as the first manifestation of a solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Clin Transl Oncol* 8(2): 136-138, 2006.
 39. Zhang H, Liang TB, Wang WL, Shen Y, Ren GP, Zheng SS. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreas Dis Int* 5(3): 454-458, 2006.
 40. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini R, Proposito D, et al. Cystic pancreatic neoplasms: 12-year surgical experience. *J Exp Clin Cancer Res* 25(2): 167-175, 2006.
 41. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas* 32(3): 276-280, 2006.
 42. Cao D, Antonescu C, Wong G, Winter J, Maitra A, Adsay NV, et al. Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations. *Mod Pathol* 19(9): 1157-1163, 2006.
 43. Tipton SG, Smyrk TC, Sarr MG, Thompson GB. Malignant potential of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Br J Surg* 93(6): 733-777, 2006.
 44. Δαιμονάκου Μ, Ζούργρη Σ, Ταμβάκης Ν, Φωτόπουλος Ν, Χόρτη Μ. Θηλώδες-συμπαγές νεόπλασμα εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος. Αναφορά μιας περιπτώσεως με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. *Αρχεία Παθολογικής Ανατομικής* 3: 243-246, 1989.

Corresponding author:

Samaras Vassilis

Pathology Department

"Korgialenio-Benakio", Athens

Fax: 210 6414629

e-mail: vassilissamaras@yahoo.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Σαμαράς Βασίλης,

Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής,

"Κοργιαλένιο-Μπενάκειο", Αθήνα,

Fax: 210 6414629

e-mail: vassilissamaras@yahoo.gr