

PANKREASIN KÜÇÜK HÜCRELİ KANSERİ

Small cell carcinoma of the pancreas

Mustafa ALTINBAŞ¹, Mustafa ÇETİN², Eray KARAHACIOĞLU³, Hakan KOMİTOĞLU⁴,
Ali ÜNAL¹, Murat ALPER⁵

Özet: Küçük hücreli kanser nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır. Bu tür hücreler hemen her doku ve organda bulunur. Bu nedenle küçük hücreli kanser teorik olarak her organda ortaya çıkabilir. Akciğerde sık görüldüğünden bu tür tümörler bu organa özgü gibi algılanır. Ancak diğer organlarda da çeşitli oranlarda fakat daha seyrek görülür. Metastatik seyirli küçük hücreli pankreas kanseri olgusunu nadir görülmeye özelliği nedeniyle literatür ışığında sunduk.

Anahtar Kelimeler: Neoplazm, Neoplazm metastazı, Pankreas

Abstract: Small cell cancers are originated from neuroectodermal cells. Small cells are found nearly in all tissues and organs. Consequently small cell cancer can occur in any organ. Since it has been seen frequently in lungs, it was generally thought to be peculiar to the lungs, however it can also be seen in other organs less frequently. The probability of small cell cancer to occur in pancreas is very rare according to the literature. In this report, a rare case with small cell pancreas cancer that has a metastatic course is presented.

Key Words: Neoplasm, Neoplasm metastasis, Pancreas

Pankreas kanserlerinin % 95'i ekzokrin duktus pankreas epitelinden köken alır ve %80'i adenokarsinomdur (1). Duktal epitelden köken alan diğer histolojik tipler epidermoid, büyük hücreli, adenoskuamöz, müsinöz ve kistadenokarsinom ile anaplastik karsinomdur (1-3). Ayrıca asinüs epitelinden kaynaklanan asiner hücreli karsinom, epitelyal kökenli olmayan fibrosarkom, leiomyosarkom ve diğer sarkomlar ile malign lenfomalar %1-2'nin altında bir oranda görülür (2-4). Yine nadiren osteoklastik aktivite gösteren dev hücreli karsinom, pankreatoblastoma ve küçük hücreli kanser görülebilir (1,5). Pankreasın küçük hücreli indifferansiyel tümörü (KHPK) çok nadir görülen bir pankreas kanseridir (6). KHPK 1996 yılı sonuna kadar literatürde sadece 30 vaka takdimi şeklinde sunulmuştur (7-12). Akciğer dışında prostat, mide, pankreas, mesane gibi organlarda da

küçük hücreli kanser görülebilir (10). Hastaların bir kısmında tanı postmortem otopsi ile konmuş ve akciğerde primer olabilecek tümöre rastlanmamıştır (9,11). Tanının kesinleşmesi için elektron mikroskop ile intrasitoplazmik yoğun çekirdek veziküllerinin gösterilmesi önemlidir (nörosekretuar tip granüller içerir) (9). Nöroendokrin karakter gösterebilen bu tümör hücrelerinin ektopik hormon ve tümör belirleyicileri ürettikleri bildirilmektedir (6). Teşhis, pankreatik kitlenin bilgisayarlı karın tomografisinde (BT) gösterilmesinden sonra BT eşliğinde yapılan iğne biyopsisi ile konur (8,11). Teşhis, çeşitli immünohistokimyasal boyalarla desteklenir (6,10). İnoperabl vakaların tedavisi, küçük hücreli akciğer kanseri gibi uygulanan kemoterapidir (7,11,12).

VAKA

Kırk üç yaşında erkek hasta, bir aydan beri devam eden karın ağrısı ile başvurdu. Ağrısı 10-15 günden beri artmış; günde 3-4 kez şiddetli karın ağrısı atakları olmaya başlamış. Öne doğru eğildiğinde ve ellerini karnının üzerine bastırıldığında ağrısı biraz hafifliyormuş. Ayrıca kabızlığı ve uykusuzluğu ortaya çıkmış. İştah azalması ve halsizlik

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Dahiliye. Doç.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Uzm.Dr.⁴
Radyasyon Onkolojisi.Doç.Dr.³, Patoloji. Uzm.Dr.⁵

Geliş tarihi: 23 Temmuz 1997

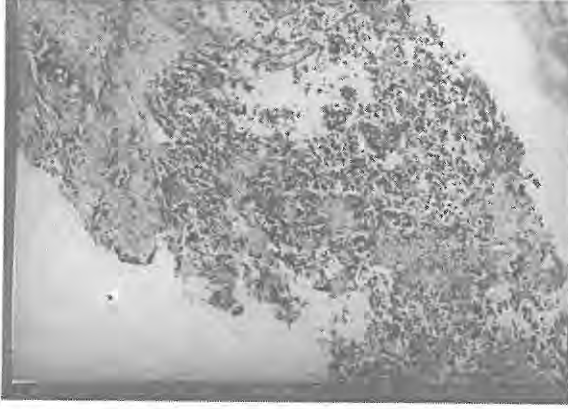
yakınmasına karşılık belirgin bir kilo kaybı tarif etmiyordu. Yirmi üç yıldan beri günde bir paket sigara içme öyküsü vardı. Genel durumu iyi olan hastanın üst karnında sınırları belirsiz dolgunluk tarzında kitle palpe edildi. Karın ultrasonografisinde (USG): Karaciğer normalden büyük (178 mm), heterojen ekoda ve içinde 10-12 mm çapında çok sayıda metastaz mevcut. Pankreas ve paraaortik bölge gaz nedeniyle değerlendirilemedi. Üst karın BT: Karaciğerde metastazla uyumlu çok sayıda hipodens lezyonlar ve pankreas gövde kısmında kalınlaşma mevcut (Resim 1). Alanintransaminaz (ALT): 71 Ü/L, Aspartattransaminaz (AST): 112 Ü/L, protrombin zamanı (PT): 11, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): 25, alkalen fosfataz: 181 Ü/L bulundu. Diğer laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda idi. Tümör belirleyicileri: Alfa-fetoprotein(AFP): 0,01 IU/ml (normal: <5.0 IU/ml), karsinoembriyonik antijen(CEA): 50,3 ng/ml (normal: <3,5 ng/ml), CA 19-9: 616,83 IU/ml (normal: <14 IU/ml) olarak bulundu. USG eşliğinde karaciğerden biyopsi alındı ve "küçük hücreli karsinom metastazı" olarak rapor edildi (Resim 2). BT eşliğinde yapılan pankreas iğne biyopsisi "küçük hücreli karsinom, pankreas" sonucunu verdi (Resim 3). İmmünohistokimya tetkiklerinde sitokeratin ve nöron spesifik enolaz pozitif bulundu, LCA ise negatif sonuç verdi. Akciğer grafisinde patolojik bulgu olmamasına rağmen toraks BT çekilerek akciğerde primer olabilecek lezyonun varlığı ekarte edildi. Adriamisin, siklofosamid, etoposid (ACE) polikemoterapisi başlandı. Ağrı palyasyonu için Girişimsel Radyolojide sempatik ganglion blokajı yapıldı. Hastanın genel durumu bozulduğu için (performans : <50 Karnofsky) kemoterapiye devam edilmedi. Destek tedavisi ile takip edilen hasta, tanı konmasının üzerinden 13 ay geçtikten sonra kaybedildi.



Resim 1. ÜST KARIN BT: Pankreas gövde kısmında kalınlaşma, karaciğerde metastaz ile uyumlu multipl hipodens lezyonlar



Resim 2. KARACİĞERDEN İĞNE BİYOSİSİ: Küçük, sitoplazması seçilemeyen, hiperkromatik nükleuslu ve anaplastik hücreler. Yer yer crush artefaktı görülmekte. Küçük hücreli anaplastik karsinom, karaciğer (H&E 400).



Resim 3. PANKREASTAN İĞNE BIYOPSİSİ: Bağ doku içinde dizilim özelliği göstermeyen tümöral hücreler. Küçük hücreli karsinom, pankreas (H&E 100).

TARTIŞMA

Akciğer dışında daha seyrek olmak üzere hemen her organda küçük hücreli karsinom tanısı koymak mümkündür (5). Ekstrapulmoner küçük hücreli kanser en yaygın olarak uterus, serviks, özofagus, larenks, kolon, rektum, prostat ve paranazal sinüslerde görülür (13,14). Pankreasta küçük hücreli karsinoma nadir rastlanır (5,6). Pankreas başına lokalize tümörlerin tedavisi genişletilmiş Whipple-pankreatikoduodenektomidir (2,15). Cerrahi rezeksiyondan sonra beş yıllık sağ kalım %5-20 oranında bildirilmektedir (1,16). İnrezektabl olgularda palyatif gastroenterostomi ve/veya koledokoenterostomi yapılır (1,2). İnoperabl vakalarda tıkanma ikteri varsa perkütan veya endoskopik biliyer drenaj sağlanır (2,3). Cerrahi sonrası 5 fluorourasil (5 FU) kemoterapisi ve radyoterapi (RT, 40 Gy) adjuvan verildiğinde sağ kalım avantajı elde edildiği görüşü olduğu gibi, adjuvan tedavileri deneysel olarak niteleyip sadece klinik çalışma içinde vermek gerektiğini ileri süren görüşler de vardır (1,2,7,17,18). Neoadjuvan RT ve konkomitan KT (5 FU) ile uzun süreli cevap alındığı bildirilmiştir (19). Ancak randomize çalışmalarda neoadjuvan KT ve RT sağ kalım avantajı sağlamamıştır (2,3). Genelde KT cevap oranı düşük ve de kısa sürelidir. Son yıllara kadar cevap oranı %20'yi geçen tek ajan 5 FU idi (3). Bu nedenle

pankreas kanseri KT'ye dirençli tümör kabul edilmişti (1,2). Yeni ajanlarla yapılan çalışmalarda %20'nin üzerinde cevap alınmasıyla pankreas kanserinde KT yeniden önem kazanmıştır (19). Pankreas kanserinde gemcitabin etkili olabilir ve 5 FU'ya dirençli vakalarda da denenebilir görüşü ortaya çıkmıştır (20).

Pankreasın küçük hücreli kanseri nadir görülen bir histolojik tip olduğundan tedavisi konusunda standart kabul edilebilecek yaklaşımlar yoktur (4,5,11-13). Literatürde saptanan 18 vakanın üçünde KT uygulanmıştır. KT yapılmayan 15 vaka ile karşılaştırıldığında belirgin derecede uzun yaşam saptanmıştır (11-13). Fakat KT alanların çok az sayıda olması ve seçilmiş vakalar olmaları nedeniyle sağlıklı bir kıyaslama yapmak mümkün değildir. Wahid ve arkadaşları tarafından izlenen bir KHPK vakası küçük hücreli akciğer kanseri gibi tedavi edilmiştir. Altı kür polikemoterapi aldıktan sonra tedaviye lokal RT eklenmiş ve tam cevap alınmıştır. Ancak tedaviden üç ay sonra uzak metastaz gelişmiştir. Başka kombine KT'ler ile tedavi sürdürülmüş, fakat hasta toplam 14 ay yaşadıkdan sonra ölmüştür (7). Bu vaka literatürde bahsedilen diğer 15 vakadan daha uzun yaşamıştır. Tedavi edilmeyen olguların hızla progresyon gösterip uzak metastazdan kaybedildiği ileri sürülmektedir (11).

Bizim olgumuz sadece bir kür ACE kemoterapisi alabildi. Genel durumu bozulduğu için KT'ye devam edilemedi. Hastamızı destek tedavisi ile kontrolümüzde tuttuk. Tanıdan 13 ay sonra gelişen progresyon sonucu vakamızı kaybettik. Literatür bilgisi ile karşılaştırıldığında hastamız uzun yaşamıştır, ancak bunu aldığı bir kür KT'ye bağlamak mümkün değildir. Destek tedavisiyle de vakaların izlenmesi mümkündür. Özellikle performansı düşük olan hastalarda KT vermeden destek tedavisi ile vakaları takip etme seçeneği yaşam kalitesini sağlamak açısından göz önünde bulundurulmalıdır. KHPK'de kemoterapinin yeri henüz aydınlanmamıştır. Bize göre genel durumu iyi olan olguların küçük hücreli akciğer kanseri gibi polikemoterapi ile ve buna erken dönemde eklenecek RT ile tedavi edilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Punt CJA, Wagener DJTh. Pankreaskarzinom. In: Seeber S, Schütte J (eds), *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin 1995, pp 524-535.
2. Herrmann R, Orth B, Neuhaus P. Pankreaskarzinom. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds), *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart 1994, pp 548-554.
3. Brennan MF, Kinsella TJ, Casper ES. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer. 4 th ed*. Lippincott, Philadelphia 1993, pp 849-882.
4. Warshaw AL, Fernandez-Del Casdello C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465.
5. Evans DB, Abbruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer. 5 th ed*. Lippincott, Philadelphia 1997, pp 1054-1087.
6. O'Connor TP, Wade TP, Sunwoo YC, et al. Small cell undifferentiated carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1992; 70:1514-1519.
7. Wahid NA, Neugut AI, Hibshoosh H, et al. Response of small cell carcinoma of pancreas to a small cell lung cancer regime: a case report. *Cancer Invest* 1996; 14: 335-339.
8. Al-Kaisi N, Weaver MG, Abdul-Karim FW, et al. Fine needle aspiration cytology of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Acta Cytol* 1992; 36: 655-660.
9. Sabo RA, Kalyo-Raman UP. Multiple intracerebral metastases from an islet cell carcinoma of the pancreas: case report. *Neurosurg* 1995; 37: 326-328.
10. Morikawa T, Kobayashi S, Yamadori I, et al. Three cases of extrapulmonary small cell carcinoma occurring in the prostate, stomach, and pancreas. *Indian J Cancer* 1994;31: 268-273.
11. Chetty R, Clark SP, Pitson GA. Primary small cell carcinoma of the pancreas. *Pathol* 1993; 25:240-242.
12. Tokuhiko N, Suzuki Y, Fukazawa T, et al. A case of small cell carcinoma of the pancreas, response to the modified CHOP therapy. *Japan J Gastroenterology* 1993; 90:2162-2167.
13. Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. Extrapulmonary small cell carcinoma. In: Greco FA, Oldham RK, Bunn PA (eds), *Small cell lung cancer*. Grune and Stratton, New York 1981, p 301.
14. Ihde DC, Pass HI, Glatstein E. Small cell lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenbreg SA (eds), *Cancer. 5 th ed*. Lippincott, Philadelphia 1997, pp 911-949.
15. Whipple AO, Parson WV, Mullin CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg* 1935;102: 763 (abstract).
16. Gudjonsson B. Cancer of the pancreas: 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60:2284-2303.
17. Kaiser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combination radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120:899-903.
18. Rich TA, Evans DB, Curley SA, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for biliary and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 1994; 5:75-80.
19. Dwenger A, Berger DP, Eugelhardt R. Pankreaskarzinom. In: Berger DP, Eugelhardt R, Mertelsmann R (eds). *Das Rote Buch*. Landsberg Kech, Ecomed 1997, pp 395-399.
20. Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5 FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:347-353.