

ADACIK HÜCRELİ TÜMÖR Islet cell tumor

Mustafa ALTINBAŞ¹, Eray KARAHACIOĞLU², Mustafa ÇETİN³, Makbule ARAR⁴,
Atakan CANBULAT⁵, Ali ÜNAL¹, Nusret AKYÜREK⁶

Özet: Tıkanma sarılığının ayırıcı tanısında pankreas başı tümörleri önemli yer tutar. Bu tümörlerin çoğunu adenokarsinomlar oluşturur. Pankreasın, literatürde seyrek olarak geçen tümörlerinin de aynı klinik tablo ile karşımıza çıkabileceği göz önünde tutulmalıdır. Adacık hücreli tümörler pankreasın nadir görülen neoplazilerindedir. Endokrinolojik aktivite gösteren tümörlerde özgül klinik bulgular tanı için yol gösterici olabilir. Bizim vakamızda olduğu gibi hormonal aktivite göstermeyen tümörlerin kliniği son dönemlere kadar silik geçer ve erken tanısı zordur. Lokal ileri evre tümörlerde başı semptomları veya metastatik bulgular tanı koydurucu olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adacık hücreli adenoma, Pankreas tümörleri, Tıkanma sarılığı

Abstract: Tumors of head of pancreas constitute an important part in the differential diagnosis of obstructive jaundice. A large portion of these tumors are adenocarcinomas. It should be kept in mind that pancreatic tumors, which are rarely seen can mimic the same clinic symptoms. In endocrinologically active tumors, clinical findings can be a good guide for diagnosis. Locally advanced tumors can be diagnosed by metastatic findings and compressive symptoms. Clinical findings of non-functional tumors, as in our case, are not relevant until the final stages and early diagnosis is difficult.

Key Words: Islet cell adenoma, Pancreas carcinomas, Obstructive jaundice

Tıkanma sarılığı ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında pankreas başı tümörleri ilk sırada yer alır (1). Pankreas tümörleri içinde adenokarsinom en sık görülen malign tümördür (2). Pankreasın adacık hücreli tümörleri az görülmekle birlikte tıkanma sarılığı ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (1,3). Adacık hücreli tümörler (AHT) nöroendokrin kökenli tümörlerdir (1,4). Öte yandan pankreas endokrin tümörleri (PET) uzun bir liste oluşturur (1). Gastroenteropankreatik sistemin tümörleri (GEP) içinde karsinoid tümörler ve gastrinomalar en sık, somatostatinom ve pankreatik polipeptidomalar (PPoma) en seyrek görülen tümörlerdir (2,5). Bu tümörlerin malignite potansiyelleri literatürde %10-90 oranlarında farklılık gösterir (6,7). Pearse'nin ilk kez 1971'de

tanımladığı APUD sistem (amine precursor uptake and decarboxylation) tümörleri içinde pankreasın AHT'yi önemli bir yer tutar (1,2,8). APUDOM'lardan başka multipl endokrin neoplazi (MEN tip I) sendromları içinde de AHT yer alır (9,10). AHT'ler endokrin aktivite gösterebilir veya nonfonksiyone kalabilir. Nadir görülen bir vaka olması nedeniyle olgumuzu literatür ışığında sunmak istedik.

OLGU

Altmışyedi yaşında erkek hasta, iki aydır var olan üst kadrana lokalize karın ağrısı, iştahsızlık, halsizlik şikayetlerine son beş gündür sarılık eklenince hastanemize başvurdu. Öyküsünden, 30 yıldır günde 1-1,5 paket sigara içtiği ve son üç ayda 4 kg kaybettiği öğrenildi. Tıkanma sarılığı ön tanısı ile Genel Cerrahi Servisine kabul edildi. Genel durumu düşük, kan basıncı 140/90 mmHg, konjunktivalar ve cilt ikterik, epigastrium palpasyonla hassas, karaciğer kot yayını midkaviküler hatta 4 cm geçiyordu. Epigastrik ve sol kasık fitiği mevcuttu.

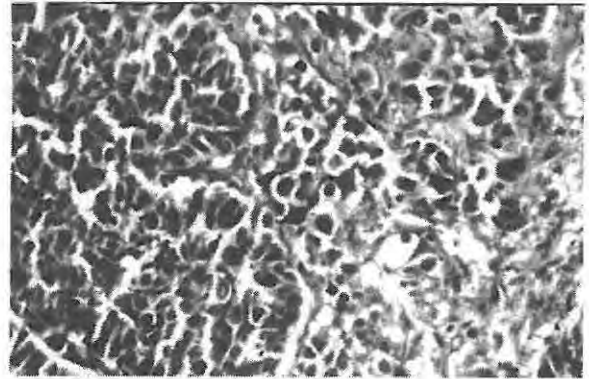
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Hematoloji-Onkoloji. Doç.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², İç Hastalıkları.
Uzm.Dr.³, Radyasyon Onkolojisi. Y.Doç.Dr.⁴, Patoloji.
Araş.Gör.Dr.⁵, Genel Cerrahi. Doç.Dr.⁶.

Geliş tarihi: 25 Kasım 1998

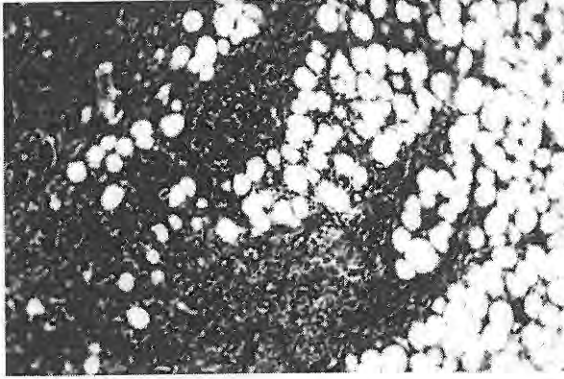
Akciğer oskültasyonunda kaidelerde kreptan raller vardı. Laboratuvar bulguları: Hb 11,7 g/dl, beyaz küre 11700/mm³, açlık kan şekeri 84 mg/dl, Na 140 mEq/L, K 4,8 mEq/L, total bilirubin 13,8 mg/dl, direkt bilirubin 6,3 mg/dl, alkalen fosfataz 823 U/L, SGOT 51 U/L, SGPT 123 U/L, BUN 24 mg/dl, kreatinin 0,5 mg/dl, PTT 53", PT 15", idrarda bilirubin +++ bulundu. Karın ultrasonografisi: Pankreas lojunda 53x46 mm boyutlarında kitle, safra yolları dilate olarak görüldü. Karın bilgisayarlı tomografisi: Karaciğer normalden büyük, intrahepatik safra yolları genişlemiş. Dalak normal boyutta. Pankreas başı lokalizasyonunda 5x5x6 cm boyutlarında heterojen dansitede kitle mevcuttu. Perkütan transhepatik koledokografi (PTK): Koledok proksimalinde basıya bağlı daralma ve koledok genişlemesi mevcuttu (Resim 1). Toraks bilgisayarlı tomografi: Bilateral posterior kesimlerde plevral mayi vardı; kitle ve lenf nodu büyümesi; yoktu. Pankreas başı tümörü nedeniyle hastaya laparotomi yapıldı. Eksplorasyonda pankreas başından kaynaklandığı anlaşılan yaklaşık 10 cm çaplı kitle tespit edildi. Kitle çevre dokulara invaze olduğundan nonrezektabl kabul edildi. Palyatif cerrahi çerçevesinde kolesistektomi yapıldı ve kitleden biyopsi alındı. T tüp yerleştirildi. Biyopsinin histopatolojik incelemesi malign adacık hücreli tümör olarak rapor edildi (Resim 2,3). İmmunhistokimyasal boyalardan kromogranin, nöron spesifik enolaz (NSE) ve keratin pozitif olarak boyandı. Hastanın takibinde hipoglisemi, hiperglisemi, peptik ülser bulgularına rastlanmadı. Hastanın postoperatif izleminde performans statüsü ECOG kriterlerine göre 3'den daha iyi olmadığından ve total bilirubini >3 mg/dl düzeyinde sebat ettiğinden kemoterapi verilmedi. Ağrı palyasyonu için radyoterapi planlandı, fakat hasta genel durumunun iyi olmaması nedeni ile bu tedaviyi alamadı. Destek tedavisi ile takip edilen hasta tanıdan beş ay sonra kaybedildi.



Resim 1. Perkütan Transhepatik Koledokografi (PTK)



Resim 2. Tümör pleomorfik veziküler nükleoslu, dar sitoplazmalı hücrelerden meydana gelmektedir. Bağ doku stroması içinde yerleşen kötü sınırlı solid adalar, yer yer rozet benzeri yapılar bulunmaktadır. (HE-X400)



Resim 3. Endokrin tümörlerde en önemli malignite kriteri metastazdır. Burada periton metastazı görülmektedir. (HE-X100)

TARTIŞMA

Malign adacık hücreli tümör, pankreas tümörleri içinde %1-2 oranında görülür (1,3,8). Tümör hücreleri pleomorfik veziküler nukleuslu ve dar sitoplazmalıdır. Bağ doku stroması içinde kötü sınırlı adalar dikkati çeker ve yer yer rozet benzeri yapılar bulunur (5,6,11). İmmünohistokimyasal olarak kromogranin A, sitokeratin, S-100- protein, sinaptofizin ve NSE antikolarıyla tümör hücre sitoplazmasında pozitif boyanma elde edilir (4,7,12). Bu tümörlerin (insülinoma hariç) yarısından daha fazlası malign özelliktedir. En önemli malignite kriteri, tümörün yaptığı metastazdır (1,6,13). Bizim olgumuzda peritona metastaz (peritonitis karsinomatoza) saptandı.

AHT'ler endokrinolojik olarak aktif olabilir. Bu durumda hastanın kliniğini sekrete edilen hormon tipi belirler. Bu tür tümörlere en iyi örnek, AHT'ler içinde de en sık görüleni insülinomadır. Beta hücrelerden köken alan insülinoma, kontrolsüz insülin sekrete ederek hipoglisemiye yol açar. Açlık hipoglisemisi bu tümör için yol göstericidir. Bunun yanında açlık insülin düzeyinin yüksek saptanması tanı koydurucudur (14). Glukoz/insülin < 2 olması tanıyı kesinleştirir (1,8). Tümörün lokalizasyonu kontrastlı bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve/veya oktreotid sintigrafisi sayesinde mümkün olur. Bundan sonra cerrahi rezeksiyon

seçilecek tedavi yöntemidir (1,5,8). Tanı ve tedavi için eksploratif laparotomi gerekebilir (1). İnsülinomanın %70-80'i iyi huylu, % 10'u kötü huyludur (1,14). Diazoxid, insülin salınımını baskılayıp semptomatik kontrolü sağlayarak kliniğin düzelmesine katkıda bulunabilir (8). Hipoglisemi yapan tümörlerin ayırıcı tanısında hepatosellüler kanser, adrenokortikal tümörler ve yumuşak doku sarkomları dikkate alınmalıdır (2,3). Malign hastalarda salgılanabilen insülin like growth faktör I ve II'nin paraneoplastik hipoglisemi yapabileceği unutulmamalıdır (5).

AHT'lerin %80 kadarı endokrinolojik olarak nonfonksiyonedir (1,14). Bu tür tümörlerde klinik tablo tıkanma ikteri ve karın ağrısından oluşur. Bu nedenle semptomlar tümör ileri boyutlara ulaştığında ortaya çıkar (5). Bizim hastamız, iki aydır süregelen karın ağrısının peşinden sarılık ortaya çıkması üzerine doktora gitme ihtiyacını duymuştur. Görüntüleme yöntemleriyle pankreasbaşında kitle saptanması üzerine "pankreasbaşı tümörü " öntanısı ile laparotomiye gidilmiştir. Ancak intraoperatif nonrezektabl tümörle karşılaşılması üzerine sadece palyatif cerrahi uygulanmıştır.

AHT'lerde cerrahi rezeksiyon seçilecek tedavi yöntemidir (2). Adjuvant kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir (3). Hormon aktif tümörlerde medikal tedavilerle (omeprazol, interferon, oktreotid gibi) klinik semptomlar kontrol altına alındıktan sonra cerrahi işlem yapılması mortaliteyi düşürür (5,8,15). Nonrezektabl tümörlerde palyatif cerrahiye gidilerek semptomlar ortadan kaldırılır veya ortaya çıkabilecek komplikasyonlar önlenmiş olur (5,14). Nonrezektabl tümörlerde palyatif radyoterapi özellikle ağrı palyasyonu için düşünülebilirse de AHT radyoterapiye duyarlılığı az olan tümörlerdir (3,8,16). AHT'lerde sistemik kemoterapi palyasyon amaçlı olarak uygulanır. Çoğunlukla streptozotosin, doksorubisin kombinasyonu verilir (5,9). Bu kombinasyonun objektif cevap oranı %69, median sağ kalım süresi 20 aydır. Bu sonuç, streptozotosin-5 FU kombinasyonuna üstündür (17). Sisplatin-etoposid kombinasyonu da uygulanabilmekle

beraber diğer tedavilere üstünlüğü yoktur ve genel durumu uygun hastalarda ikinci basamak kemoterapide düşünülebilir (18).

Hastamızın genel durumu kötü olduğundan palyatif kemoterapi ve radyoterapi verilemedi. AHT'ler obstruktif ikterin ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken tümörlerdendir. Hormon aktivitesi olmayan non-fonksiyone tümörler geç dönemde basıya neden olurlar ve bu nedenle ileri evrede tanı konulabilir. Cerrahi rezeksiyonu mümkün olmayan inoperabl vakalarda etkili bir tedavi modalitesi henüz yoktur. Semptom kontrolü palyatif tedavilerin tek amacıdır.

KAYNAKLAR

1. Fraker DL, Jensen RT. Pankreatic endocrine tumors. In: DeVita VT, Heliman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer*. Lippincott, Philadelphia 1997, pp 1678-1704.
2. Mann K. Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K (eds), *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart 1994, pp 584-599.
3. Eriksson B, Öberg K. Neuroendokrine Darm und Pankreastumoren (Apudome). In: Seeber S, Schütte J (eds), *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin 1995, pp 643-665.
4. Wittekind C, Taunapfel A. Prinzipien der Pathologie in der Onkologie. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds), *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin 1996, pp 163-194.
5. Schmoll HJ, Dralle H, Arnold R, et al. Endokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen System (GEP). In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K (eds), *Kompendium Internistische Onkologie*. Springer, Berlin 1997, pp 836-861.
6. Eriksson B, Arnberg H, Lindgren PG, et al. Neuroendocrine pancreatic tumors: Clinical presentation, biochemical and histopathological findings in 84 patients. *J Intern Med* 1990; 228: 103-113.
7. Öberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Ann Oncol* 1996; 7:453-463.
8. Teichmann R, Becker G, Dilger J, et al. *Endokrine Tumoren. Interdisziplinäres Tumor Zentrum, Tübingen; Eberhard-Karls Universität* 1997, pp: 23-33
9. Defos LJ, Nolan JJ. Syndromes involving multiple endocrine glands. In: Greenspan FS, Baxter JD (eds), *Basic and Clinical Endocrinology*. Appleton and Lange, East Norwalk 1997, pp 753-769.
10. Gagel F. Multiple endocrine neoplasm. In: Gagel F (ed), *Endocrinol Metab Clin of North Am* 1994, p 23-1
11. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Mosby, StLouis-Missouri 1996, pp 990-999.
12. Lloyd RV, Merwak T, Schmidt K, et al. Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1984; 8:607-614.
13. Ruschoff J, Willemer S, Brunzel M, et al. Nucleolar organiser regions and glyco protein hormone-alpha chain reaction as markers of malignancy in endocrine tumors of the pancreas. *Histopathology* 1993; 22: 51-52.
14. Reber HA, Way LW. Pancreas. In: Way LW (ed), *Current Surgical*. Lange, California 1985, pp 601-627.
15. Janson EM, Ahlström H, Andersson T, et al. Octreotide and interferon alpha: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumors. *Eur Cancer* 1992; (3:28 A) 10:1647-1650.
16. Öberg K. Treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Treat Rev* 1994; 20:331-335.
17. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, et al. Streptozotocin-doxorubicin, streptozotocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519-532.
18. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposid and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-232.