

Pankreasın Solid ve Papiller Epitelial Neoplazmı (Olgu Sunumu)

SOLID AND PAPILLARY EPITHELIAL NEOPLASM OF THE PANCREAS (REPORT OF A CASE)

Hakan B U L A K * , Erol EROĞLU** , Yeşim SAĞLICAN*** , Süleyman O R A L * * * *

* Dr.,Ankara Onkoloji Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği, Asist.

** Uzm.Dr.,Ankara Onkoloji Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği,

*** Uzm.Dr.,Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Kliniği,

**** Dr.,Ankara Onkoloji Hastanesi 3. Genel Cerrahi Kliniği, Şefi, A N K A R A

Özet

Pankreasın solit ve papiller epitelial neoplazmı (SPEN); pankreasın iluktal karsinomlannan farklı bir şekilde iyi prognoza sahip, daha çok genç yaşta kadınlar ve siyah ırkta oluşmaya eğilimli pankreasın nadir görülen malign tümör/erindendir. Literatürlerde şimdiye kadar ancak 100 'ün üzerinde vaka rapor edilebilmiştir. Özellikle erkeklerde fevkalade nadir görülen bu tümörün klinik ve histomorfolojik özellikleri, kendi olgumuz ile beraber gözden geçirilerek incelendi. Sonuç olarak; bu tümörlerin iyi prognoza sahip oldukları, cerrahi tedaviye iyi cevap verdikleri ve hatta uzak metastaz tespit edilmiş vakalarda bile uzun bir sağladım gösterdikleri tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Solid ve papiller epitelial neoplazm, Pankreas tümörü, Erkek

T Klin Gastroenterohepatoloji 1998, 9:41-45

Pankreasın solid ve papiller epitelial neoplazmı (SPEN); pankreasın en çok görülen ve oldukça kötü bir prognoza sahip olan duktal hücreli karsinomlarından farklı bir şekilde iyi prognoza sahip, 2. ve 3. dekadaki kadınlarda ve siyah ırkta görülmeye eğilimli pankreasın düşük grade'li malign bir tümördür (1-7). Şimdiye kadar; pankreasın 'papiller ve epitelial neoplazmı', 'papiller ve kistik neoplazmı' veya 'solid-kistik tümörü' adı altında vakalar rapor edilmiştir (1-29). Histopatolojik olarak ise nonfonksiyonel adacık hücre tümörü, kistadenoma veya kistadenokarsino-

Yazışma Adresi: Dr.Hakan B U L A K
Ankara Onkoloji Hastanesi
3. Genel Cerrahi Kliniği,
ANKARA

T Klin J Gastroenterohepatol i 998, 9

S u m m a r y

Solid and papillary epithelial neoplasm (SPEN) is a rare tumor of pancreas with a predominance of young females and blacks, and, unlike ductal carcinomas of pancreas, has a favorable prognosis. Only just 100 cases have been reported in literature. We describe herein a male patient with SPEN and reviewed the clinic and histomorphologic features of this entity which has a lower incidence rate in males. Our results showed that; these tumors are best treated by surgical excision and have an excellent prognosis even in the presence of distant metastases.

Key Words: Solid and papillary epithelial neoplasm, Pancreas tumors, Male

T Klin J Gastroenterohepatol 1998, 9:41-45

ma şeklinde sınıflandırılmışlardır (1). Erkeklerde SPEN'mn görülmesi ise oldukça nadirdir. 1982 yılında SPEN'mn en büyük serisini sunan Oertel ve ark. bile ancak birkaç erkek hastadan detaylı olmayan bilgileri sunmuşlardır (2). Aynı şekilde 1985'te Friedman ve ark. 2 hastayı (3), 1988'de Choi ve ark. 1 hastayı (4) ve 1991'de Klöppel ve ark. ise 2 hastayı (5) sunmuşlardır. Özellikle erkeklerde fevkalade nadir görülen bu tümörün klinik ve histopatolojik özelliklerini gözden geçirerek vaka takdimi şeklinde sunuyoruz.

V a k a

36 yaşında erkek bir hastada; ilk olarak İskenderun'da, karında ağrı ve şişlik şikayetleri üzerine yapılan tetkiklerinde, karaciğer sol lobda pankreas kuyruk komşuluğuna kadar uzanan, 125x95 mm

boyutlarında kapsüllü, içi multiloküle yapıda septalar ve mayı içeren kistik kitle tespit edilmiş ve hastaya kist hidatik veya pankreas psödokisti ön tanısıyla laparotomi yapılmış. Operasyonda yapılan eksplorasyonda, mide küçük kurvaturunu dolduran ve içinde serohemorajik mayı bulunan kitle tespit edilmiş. Vaka bu haliyle irrezekektabl pankreas tümörü kabul edilip biyopsi ve kist sıvısının incelenmesi için numuneler alınıp kapatılmış. Yapılan patolojik incelemelerin sonucu 'kistik-solid papiller karsinoma' (biyopsi materyali) ve malign kistik kitle mayisi olarak rapor edilmiş. Hasta bu şekilde Ankara Onkoloji Hastanesi'ne ileri tetkik ve tedavi amacıyla sevk edilmiş. Biz hastaya ilk önce irrezekektabl olarak kabul edilen bu kitle için neoadjuvan amaçla 6 kür 5-fluorouracil (5-FU) kemoterapisi uyguladık. Hastanın 2 ayda bir yapılan USG ve BT incelemelerinde ilk operasyonda 125x95 mm boyutlarında olan kitlenin 30x35 mm boyutlarına kadar düştüğü tespit edildi. Hastanın neoadjuvan kemoterapiye yaklaşık %75 oranında remisyon gösterdiği görüldü. Bunun üzerine hastaya küratif tedavi amacıyla reoperasyona karar verildi. Hastaya en son olarak ERCP ve üst gastrointestinal sistem endosonografisi yapıldı. ERCP normal olarak değerlendirildi. Üst gastrointestinal endosonografi'de ise pankreas gövde kısmında 32x25 mm boyutlarında hipokoik kitle tespit edildi. Ayrıca kitlenin splenik vane invazyon gösterdiği gözlemlendi. Bu bulgular eşliğinde hastaya ilk operasyondan 9 ay sonra relaparotomi yapıldı. Operasyonda pankreas gövdesine yerleşen mide küçük kurvaturu ile komşuluk gösteren ancak invazyon göstermeyen kitle tespit edildi. Hastanın herhangi bir uzak metastaz veya lenf nodu metastazına ait bir bulgusu yoktu. Hastaya distal pankreatektomi + splenektomi yapıldı. Postoperatif herhangi bir komplikasyon görülmedi.

Spesimcnin patolojik incelemesinde; makroskopik olarak, pankreas içinde 35x25x25 mm ölçülerinde, kanamalı alanlar içeren, lobule görünümde tümöral lezyon izlendi. Lezyonun mikroskopik incelemesinde, pankreas içerisinde çevreden düzgün bir fibröz kapsülle sınırlanan, papiller yapılar ve solid adalar halinde gelişim gösteren tümör dokusu görüldü. Ayrıca yuvarlak, küçük, hiperkromatik nükleuslu, dar cozinofilik sitoplazmalı tümör hücrelerinin solid alanlarda kapiller damarlar

çevresinde dizilerek rozet benzeri yapılar oluşturduğu dikkati çekmiştir. Kitle histomorfolojik bulgular ışığında 'papiller kistik neoplazi' adı altında rapor edildi. Ayıklanan 2 adet lenf nodu reaktif lenfadenit olarak değerlendirildi.

Cerrahi sınırların temiz olması, lenf nodu veya uzak bir metastazın tespit edilmemesi nedeniyle hastaya postoperatif adjuvan kemoterapiye gerek görülmedi. Hastaya ilk operasyondan beridir yapılan USG ve BT tetkiklerinde şimdiye kadar yaklaşık 4 yıldır herhangi bir rekürrens veya metastaz gözlenmedi ve hasta tam remisyonda olarak değerlendirildi.

Tartışma

SPEN'nın daha çok fertil çağıdaki kadınlarda görülmesinin bu tümörün östrojen ve progesteron gibi hormonal faktörlerle ilişkisini düşündürmüştür (9-11,16). SPEN tespit edilen 2 erkek hastanın 1991 yılında ilk detaylı raporlarını sunan Klöppel ve ark., bu tümörlerin etiopatogenesinde yaş ve cinsiyet dağılımının hormonal faktörlerle ilişkisinin



Şekil 1. Pankreas içinde, çevreden düzgün sınırlarla ayrılan tümör dokusu (H.E.x40)



Şekil 2. Papiller yapılar halinde gelişim gösteren tümör dokusu (H.E.x100)

kesin delillerinin olmadığını belirtmiştir. Yalnız çok az sayıda kadın hastada gebelik ve kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı sorumlu tutulmuştur (6-8). Ayrıca tümör hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptörlerinin mevcudiyeti ancak 4 vaka da gösterilebilmiştir (9-11).

SPEN'mn histogenezisi konusunda oldukça çelişkili yayınlar sunulmuştur. Bu tümörlerin orijininde duktal hücreleri (1,6,12-14), asiner hücreleri (15,16) ve prıordial hücreleri (2,10,17-22) sorumlu tutan yazarlar mevcuttur. Ancak immunositokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerle hücresel fenotip araştırmaları bile yetersiz kalmıştır (5,16,18,19,21,23). İmmunositokimyasal marker incelemelerinde bile SPEN'mn henüz spesifik bir marker'ı olmadığını, bu da bu tümörlerin fenotipik dıferansiyasyon ve histogenetik orijininin tespit edilmesinin güçlüğüne izah etmektedir (23). SPEN'nda karsinoembriyjenik antijen (CEA), karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve pankreatik enzimler (alfa-amilaz, lipaz, tripsi-

nojen ve kimotripsinojen) negatiftir. Ancak, immunohistokimyasal boyamalardan nöroendokrin marker'lar (nöron spesifik antijen (NSE), synaptophysin), alfa 1-antitripsin, alfa-antikimotripsin, ve fosfolipaz-A2 ile immunoreaktivite gösterirler (5,16,18,19,21,23,24). SPEN'mn histokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

SPEN'mn klinik semptomlarında ilk sırayı abdominal kitle yer alır. Bundan başka karın ağrısı, dispeptik şikayetler, poliartralji, sarılık ve kilo kaybı şikayetlerine de yol açabilir (3). Şikayetlerin süresi 2 ay ile 2 yıl arasında değişebilir (3). Lokalizasyon olarak bu tümörler pankreasın baş, gövde ve kuyruk kesimlerine eşit olarak dağılım gösterirler. Tümörün büyüklüğü tümör dokusunun nekroz ve hemorajisi ile ilişkili olarak 2-20 cm arasında ortalama 11.5 cm olarak tespit edilmiştir.

SPEN; makroskopik olarak, genellikle büyük, kesitlerinde hemoraji ve nekroz odakları içeren tümörlerdir. Olguların çoğu belirgin bir kapsüle sahiptir, bununla birlikte solid infiltratif gelişim gösteren olgular da bulunmaktadır (25). Multisentrisite oldukça nadirdir. Mikroskopik olarak; adacık hücreli tümörleri andırırlar. En belirgin özelliği, çok sıralı epitelial hücrelerle dōşeli psödopapillaların varlığıdır. Nukleuslar oval ve kıvrıntılıdır, nukleoller belirgin değildir ve mitoz

Tablo 1. SPEN'mn histokimyasal özellikleri: İmmunoreaktivite eğilimi ve pozitif sonuçlar veren SPEN %'si

	Reaksiyonun şiddeti	(+) olarak boyanan tümörlerin %'si
Keratin KL-1	-	0
Keratin 13	+	60
18	+	50 ! ...
19	-	0
CEA	-	0
CA 19.9	-	0
CA 12.5	(+)	50
NSE	++	80
Synaptophysin	++	90
Chromogranin	-	0
S-100	-	0
Hormonlar	-	0
Amilaz	-	10
Fosfolipaz-A2	-	60
Alfa-antitripsin	++	100
Alfa-antikimotripsin	+++	100
Vimentin	-	0

azdır. Hyalin globüller ve köpüksü hücre toplulukları bulunabilir. Kalın fibroimisküler kordlarda belirgin müsinöz değişikliklerin varlığı tanıda önemli bir bulgudur. Elektron mikroskopik olarak ise asiller, duktal ve bazen endokrin hücre diferansiyasyonu saptanabilir.

SPEN'na ait spesifik bir radyolojik kriter yoktur. Düz karın grafisinde bazı vakalarda kalsifikasyon tespit edilmiştir. Ancak bu ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken mikrokistik adenomlardaki santral kalsifikasyon gibi, pankreas tümörleri ile ilişkili kalsifikasyonlar içinde iyi bir örnek olarak gösterilemez. Kalsifikasyonun yıllar içerisinde tümör dokusunun merkezinde yer alan tümör hücrelerinin atrofi ve nekrozi üzerine gelişmiş fibrozis, kalsifikasyon ve ossifikasyon sorumlu tutulmuştur (25). Daha ileri radyolojik incelemelerde ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)' de keskin sınırlı, çevre dokulara infiltrasyon göstermeyen yer yer solid, yer yer kistik alanlar içeren, yalancı bir kapsül ile çevrili pankreatik kitleler olarak tespit edilirler. Tümör dokusu içerisinde nekrozis ve hemoraji odaklarının bulunduğu gözlemlenebilir.

Anjiyografide keskin sınırlı bir tümörün hiper-vaskülarite göstermesi ve venlerin erkenden drenajı karakteristiktir. Endoskopik retrograd kolesistopankreatikografi (ERCP)' de ise pankreas başında lokalize tümörlerde infiltrat olmayan tiplerde duktuslara dıştan bası yapan kitle mevcudiyeti tespit edilebilir. Ancak gerek anjiyografi ve gerekse ERCP'nin USG ve BT'ye bir üstünlüğü yoktur.

SPEN'nin tedavisinde genel olarak drenaj işlemlerinden total pankreatektomiye kadar geniş bir spektrum mevcuttur. Bu tümörlerin düşük grade'li ve iyi prognozlu olmaları nedeniyle tedavide parsiyel kistektomi + kistojejunostomi yapılan ve çok iyi prognoz gösteren vakalar bile vardır (26). Tedavide daha çok pankreasın rezeksiyonu ile birlikte kistin çıkartılması uygulanmıştır. Ancak gerek drenaj, gerek basit enükleasyon ve gerekse pankreatektomi yapılan vakalarda cerrahi sonrası prognoz oldukça iyi olduğu, rekürrens ve metastazların çok nadir görüldüğü bildirilmiştir. Rekürrens ve metastazlar ancak birkaç vakada rapor edilmiştir (5,6,27-29). Buna rağmen hastaların uzun bir sağkalım gösterdikleri tespit edilmiştir (5).

Ayırıcı tanıda; pankreasın duktal hücreli adenokarsinomları, mikrokistik adenoma, müsinöz kistik neoplazm ve adacık hücre tümörleri düşünülmelidir.

Sonuç olarak; bizim kendi vakamızda da literatürler ile uyumlu klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular tespit edildi. Ancak vakamızda tümörün kemoterapiye %75 oranında remisyona girmesi bu tümörlerin kemoterapiye de çok iyi cevap verdiğinin bir göstergesi olarak dikkate şayandır. Bu şekilde; preoperatif dönemde büyük boyutlarda tespit edilen bu tümörlerin tedavisinde literatürde pek değinilmeyen neoadjuvan kemoterapinin oldukça yararlı olacağı kanaatindeyiz. Böylece, oldukça morbid ve mortal seyreden pankreas cerrahisi komplikasyonlarının da bir şekilde Önüne geçilmiş olunabilir. Bu yüzden; biz, ilk tespit edildiğinde büyük boyutlarda olan bu tümörler için tam bir kürabilite sağlayabilen cerrahi tedavinin yapılabilmesi için preoperatif dönemde neoadjuvan kemoterapinin verilmesi öneriyoruz

KAYNAKLAR

1. Compagno J, Oertel JE, Kremzar M. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas, probably of small duct origin : A clinicopathologic study of 52 cases (ab) Lab Invest 1979; 40 : 248-9.
2. Oertel JE, Mendelsohn G, and Compagno J. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas. In ; Humphrey G.B., Grindey G.B., Dehner L.P., Acton R.T., Pysker T.J. (eds) Pancreatic tumors in children. Martinus Nijhoff. Den. Haag 1982: 167-71.
3. Friedman A, Fishman E, Oertel J, Daehman HA. and Siegelman SS. Solid and Papillary Epithelial Neoplasm of the Pancreas. Radiology 1985; 154 : 333-7
4. Choi BI, Kim KW, Han MC. Kim Yi, and Kim C. Solid and papillary epithelial neoplasms of the pancreas : CT findings, Radiology 1988; 166:413-6.
5. Kiöppel G, Maurer R, Hofmann E. Luthoid K. Osearson J, Forsby N, Ihse I, Ljungberg O, and Heitz PU. Solid-cystic (papillary-cystic) tumours within and outside the pancreas in men : report of two patients. Virehows Archiv A Pathol Anat 1991; 418: 179-83.
6. Cubilia AL, Fitzgerald PJ. Tumors of the exocrine pancreas. In : Hartmann WH, ed. Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 19. Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC, 1984: 201-7.
7. Sanfey H, Mendelsohn G, Cameron JL. Solid and papillary neoplasm of the pancreas : a potentially curable lesion. Ann Surg 1983; 197: 272-5.
8. Duff P, Greene VP. Pregnancy complicated by solid-papillary epithelial tumor of the pancreas, pulmonary embolism and pulmonary embolism. Am J Obstet Gynecol 1985: 152: 80-1.

9. Carbone A, Rancicetti FO, Rinell A, Vecchio FM, Lauriola L, Piantelli M, and Capelli A. Papillary cystic tumor of pancreas : a sex hormone-dependent tumor? (abstract) *Pathol Res Pi-act* 1989; 185: 29.
10. Ladanyi M, Mulay S, Arseneau J, and Bettez P. Estrogen and progesterone receptor determination in the papillary cystic neoplasm of the pancreas. With Immunohistochemical and ultrastructural observations. *Cancer* 1987; 60: 1604-11.
11. Wrba F, Chott A, Lutvik B, Schratte M, Spona J, Reiner A, Seherthaner G, and Krisch K. Solid and cystic tumour of the pancreas: a hormonal-dependent neoplasm? *Histopathology* 1988; 12 : 338-40.
12. Boor PJ, Swanson MR. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 69-75.
13. Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL, Reiner CB. Papillary epithelial neoplasms of pancreas in a child: report of a case with electron microscopy. *Cancer* 1970; 26: 1126-34.
14. Aim P, Jonsson PE, Karp W, Lindberg LG, Stenram U, and Sundler F. A case of papillary-cystic epithelial neoplasm of the pancreas. *Acta Path Microbiol Stand (A)* 1981; 89: 125-32.
15. Bombi JA, Milla A, Badal JM, Piulachs J, Estape J, and Cardesa A. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas : Report of two cases and review of literature. *Cancer* 1984; 54: 780-4.
16. Arai T, Kino I, Nakamura S, and Koda K. Solid and cystic acinar cell tumor of the pancreas : A report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Pathol Jpn* 1986; 36: 1887-96.
17. Taxy JB. Adenocarcinoma of the pancreas in childhood : Report of a case and a review of the English language literature. *Cancer* 1976; 37: 1508-18.
18. Schlosnagle DC, Campbell VG. The papillary and solid neoplasm of the pancreas: A report of two cases with electron microscopy, one containing neurosecretory granules. *Cancer* 1981; 47: 2603-10.
19. Muraio T, Toda K, Tomiyama Y. Papillary and solid neoplasm of the pancreas in a child : Report of a case in which acinar differentiation was demonstrated by immunohistochemistry and electron microscopy. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33: 565-75.
20. Morrison DM, Jewell LD, McCaughy WTE, Dairyluyk JI, Shnitka TK, and Manickavel V. Papillary cystic tumor of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 723-7.
21. Kamisawa T, Fukayama VI, Koike M, Tabata I, Okamoto A. So-called 'papillary and cystic neoplasm of the pancreas' : An immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Pathol Jpn* 1987; 37: 785-94.
22. Matsunou FI, Konishi F. Papillary-cystic neoplasm of the pancreas: A Clinicopathological study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer* 1990; 65: 283-91. "
23. Morohoshi T, Kanda M, Horie A, Chott A, Dreyer T, Kloppel G, and Heitz PU. Immunocytochemical Markers of Uncommon Pancreatic Tumors. *Cancer* 1987; 59: 739-47.
24. Stömmmer P, Kraus J, Stolte M, and Gield J. Solid and Cystic Pancreatic Tumors. *Cancer* 1991; 67: 1635-41.
25. Matsunou H, Konishi F, Yamamichi N, Takayanagi N, and Mukai M. Solid, Infiltrating Variety of Papillary Cystic Neoplasm of the Pancreas. *Cancer* 1990; 65: 2747-57.
26. Kuo TT, Su JJ, and Chien CH. Solid and Papillary Neoplasm of the Pancreas. *Cancer* 1984; 54: 1469-74.
27. Lack EE, Levey R, Cassady JR, Vawter GF. Tumor of the exocrine pancreas in children and adolescents : A clinical and pathologic study of eight cases. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 319-27.
28. Warren RB. Papillary cystic tumor of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 706-7.
29. Lieber MR, Lack EE, Roberts JR, Jr, et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas : An ultrastructural and immunocytochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 85-93.