

# Ekstra Pankreatik Gastrinoma (Vaka Nedeniyle)

EXTRAPANCREATIC GASTRINOMA (CASE REPORT)

Dr. İsmail ARSLAN\*, Dr. Köksal ÖNER\*, Dr. Nihat AĞAR\*,  
Dr. Mehmet YILDIZ\*, Dr. Fahrettin ALPASLAN\*

\*GATA Gnl. Cerr. ABD. Öğr. Üyesi

## ÖZET

Fulminant peptik ülserasyon ve kanama nedeniyle opere edilmesine karşın, kısa süre içinde tekrar kanama, ülserasyon ve perforasyonlarla muttibi operasyonlar geçiren hasta, gastrinoma ön tanısı ile kliniğe yatırıldı. Tümörü saptamak için yapılan ultrasonogram (US) bilgisayarlı, aksiyel tomografi (BT) ve Anjiyografik çalışmalarda tümör saptanamadı. Tanı ve tedavi amacıyla eksploratif laparotomiye karar verilerek opere edilen ve operasyonda duodenumda saptanan tümörü rezekt edilen hastanın halen şikayeti yoktur. Ekstrapankreatik gastrinomalı bu olgu nedeni ile literatür gözden geçirilerek, gelişmeler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gastrinoma, Ekstrapankreatik gastrinoma

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:263-266

Zollinger ve Ellison'un 1955'de gastrik operasyonlara rağmen fulminant peptik ülser, gastrik hipersekresyon ve pankreasta non beta celi tümörlü hastaları belirleyerek, hastalığın pankreasta bulunan tümörden salınan bir hormon ile oluşacağı hipotezini ortaya attıkları malumdur.

Gastrin değerinin yüksek saptanmasından sonra Zollinger-Elison sendromu yerine, bu vak'alarda daha çok gastrinoma terimi kullanılmaya başlanmıştır. Gastrinoma, fulminant ve atipik lokalizasyonda peptik ülserasyon, kanama, perforasyon ve diare'den oluşan semptomlar kompleksi ile görülmekle beraber daha masum bir klinik tablo hatta sadece ishal ile de görülebilir.

Gastrinomaların %75'i pankreasta bulunmaktadır. Diğer lokalizasyonlar duodenal duvarda %6-23, ekstrapankreatik, ekstraintestinal yerleşim ise (omentum, mezenter, peripankreatik, over, karaciğer ve midede) %3-4 vak'ada görülmektedir. Tümörlerin %90'ı sistik kanal, duodenum 2-3. kısmı ve pankreas boynundan oluşan üçgen içinde bulunmaktadır (Şekil 1).

Geliş Tarihi: 07.08.1993

Kabul Tarihi: 13.10.1993

Yazışma Adresi: Dr. İsmail ARSLAN  
GATA Gnl. Cerr. ABD  
Etlik / ANKARA

Turk J Gastroenteroh&patol 1993,4

## SUMMARY

In spite of operation due to fulminant peptic ulceration and bleeding, the patient underwent multiple operations because of rebleeding, ulceration and perforations in a short time, was admitted with the diagnosis of gastrinoma. Tumor has not been detected with ultrasonography (US), computerized axial tomography (CAT) and Angiography. The patient was operated by deciding exploratory laparotomy for diagnosis and therapy. The tumor was seen in the duodenum and resected, the patient has no complaints at this time. The literature has been reviewed because of extrapancreatic gastrinoma case and advancements have been evaluated.

**Key Words:** Gastrinoma, Extrapancreatic gastrinoma

Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:263-266

Tümörlerin %60'ı malign karakterdedir, tanı esnasında vakaların %50-80'inde metastazlar görülmektedir (1-6).

Hastalığın tanısında, gastrin seviyesi, sekretin, kalsiyum infüzyon testi ile görüntüleme yöntemleri CAT, US, intraoperatif US, perkütan transportai venöz kan örneği alınması gibi birçok yeni olanaklar mevcuttur. Hastalığın tedavisinde H2 reseptör blokerleri, H-K, ATP' az inhibitörü omeprozol ve somatostatin analogları ile oldukça değişik sonuçlar alınmaktadır (7-13)

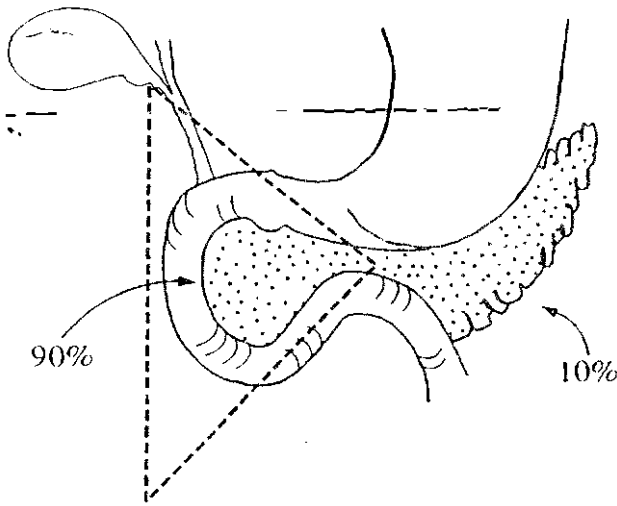
Bu yazının amacı; ekstrapankreatik gastrinoma vakasını takdim ederken, hastalığın tanı ve tedavisinde meydana gelen değişiklikleri ve yenilikleri değerlendirmektir.

## VAKA TAKDİMİ

A.A., 35 yaşında erkek hasta, mide şikayetlerinin 3 yıl öncesinden başladığını, çeşitli ilaçlar kullandığı ve bu süre içinde 2 kez hematemez, melena geçirdiğini ifade etmektedir. Kasım 1989'da 3. kanama ve pilor obstrüksiyonu nedeniyle Eskişehir'de mide rezeksiyonu uygulanan hastanın 7 gün sonra tekrar kanaması dolayısıyla yeniden ameliyat edilerek anastomozun jejunal tarafından kanadığı tesbit edilmiştir.

Kanamasının durdurulmasından sonra hastaya daha yüksek rezeksiyon ve Roux and Y (gastro-jejunostomi) operasyonu uygulanmıştır. Post-op 10. günde batında ağrı

ve hassasiyet ve GIS kanamasının ortaya çıkması üzerine şevkle GATA Genel Cerrahi servisine kabul edildi. Fizik muayenede taşikardi. batin sağ üst kadranda ağrı, hassasiyet belirlenen hastanın hematokriti %18 olarak bulundu. Zaman zaman nazogastrik sondadan aktif kanaması olan hasta 1000 mg/gün cimetidın tedavisine alındı. Hastada lökositoz (Bk: 17000 mm<sup>3</sup>), taşikardi ve batında hassasiyetin artması üzerine gelişinin 11. günü tekrar opere edildi. Ameliyatla midenin Roux and Y anastomoz hattının distalinde ve anastomoz hattına yakın bölgede 4 adet zımba ile delinmiş, çoğu barsak ansları ve karın duvarı ile kapatılmış kapalı perforasyonlar belirlendi. Sağ üst kadranda eksüdatif kolleksiyon saptandı. Perfore olan jejunal ans rezektü edilerek anastomoz hattı yenilendi. Hasta gastrinoma kabul edilerek 1.8 gr/gün raniditine IV olarak başlandı. Post op dönemde kan gastrin seviyesi 400 ng/ml (N: 25-125 ng/ml) bulundu. Mide pH'sının 5 ve hastanın şikayetlerinin olmaması üzerine oral beslenmeye geçilince 4x200 mg famotidin ve propanthelin (3x1 tablet) başlandı. Famotidin hastanın PH: 4 BAD: 3.6 mEq/saat bulundu. Hastada Multiple Endokrin Neoplasia (MEN 1) için araştırılan, kalsiyum parathormon beta korionik gonadotropin. serum insülin, sella grafisi, Hidroksi indol asetik asit (5-HIAA), Vanilin mandelik asit (VMA) normal olarak belirlendi. Tümör araştırılmasında CAT, US, anjiyografi (çöliak, süperior, mezenterik) sonuç vermedi. İki ay süre ile medikal tedavi uygulayan hasta kontrole geldiğinden gastrin seviyesi 425 ng/ml, diğer sistem muayeneleri tabii bulundu. Klinik olarak hiçbir şikayeti yoktu. Gastrinoma için eksplorasyon yapmak, tümör belirlenemezse trunkal vagatomi ile ilaç dozunu azaltmak gayesi ile hasta opere edildi. Karaciğer, mide, omentum, mezenterde kitle saptanmadı. Pankreas ortaya kondu. Palpasyonda tümör bulunmadı. Kocher Manevrası ile duodenumun 2. ve 3. kısımları ortaya konarak duodenum ve pankreas başı elle palpe edilmeye başlandı. Duodenum 2. kısım distalinde mukoza altında 0.5x0.5 cm. çapında kitle belirlendi. Kitlenin duodenumdan eksize edilerek yapılan



Şekil 1. Gastrinomaların en sık rastlandığı anatomik üçgenin görünüşü.

frozen section'unda tümöral doku olduğu anlaşıldı (Şekil 2) Duodenumun kapatılmasından sonra hepatoduodenal ligament altında duodenuma komşu olan bölgede bir adet lenfadenopati bulundu ve eksize edildi. Bilateral trunkal vagatomi yapılarak operasyona son verildi. Hastanın H2 reseptör blokedden post op 5. güne kadar azaltılarak kesildi ve 6. günde BAO: 0.5 mEq/saat bulundu. Patoloji Raporu: 1 - Endokrin tümör,

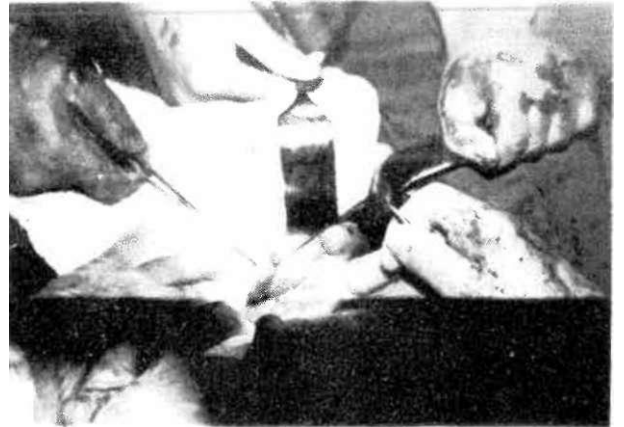
2- Lenf node. metastatik, rapor edildi (Şekil 3-5)

Hastanın yapılan 1 ve 2. üç aylık muayenelerinde patoloji saptanmadı ve gastrin seviyeleri 30-34 ng/ml idi. Periyodik muayenelerle 2.5 yıldır takip edilen hastanın şikayet ve patolojik bulgusu yoktur. Gastrin seviyeleri normal değerlerdedir.

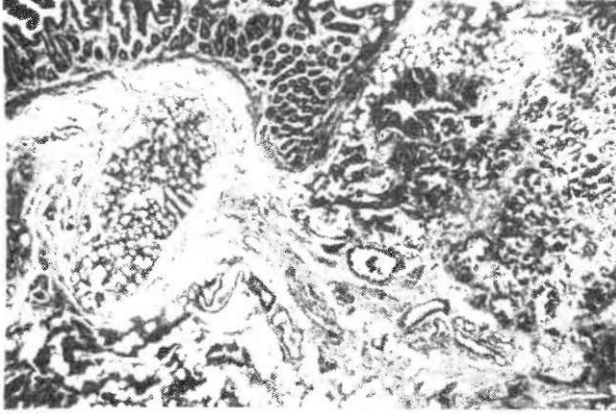
### TARTIŞMA

Gastrinomalar pankreatik, intestinal, ekstraintestinal olarak yerleşim göstermekle beraber %90'ı belirli bir artatonik üçgen içinde bulunurlar. Barsaklar, daha çok duodenumda yerleşim (%6-23) göstermektedir. Pankreas dışında nodal yerleşim birçok alanda görülebilmektedir. Pankreas dışında yerleşimlerin ektopik pankreas dokusundan kaynaklandığı, bazen primer odağın gerileyip, sadece metastazlarının görüldüğü ve tümörün primer lenf nodunda ortaya çıktığı gibi çeşitli görüşler ileri sürülmüştür.

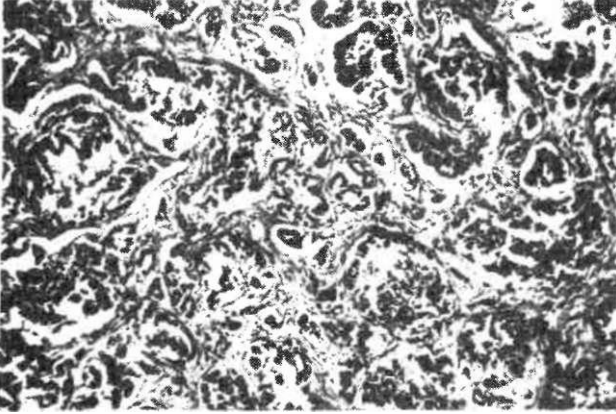
Hastalığın tanısında gastrin'in yüksek bulunması önemlidir. Vakaların %40'ında gastrin 150-500 ng/ml arasında bulunmaktadır. Olgumuzda bu gruba girmektedir. Gastrin tayini için hastanın 3 gün süre ile H2 reseptör blokleri almaması önerilmektedir. Gastrinin 1500 ng/ml seviyeleri metastatikleri, 8000 ng/ml üstündeki değerler ise masif karaciğer metastazını düşündürmelidir. Gastrin değerleri tanıda olduğu kadar hastanın takibinde de önemlidir. Şüpheli vakalarda gastrin yanında sekretin ve daha az oranda kalsiyum infüzyon testleri başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Hastalığın ortaya konulmasında BAO ve MAO danda yararlanılabilir. BAO'nun öpere edilmemiş şahıslarda 15 mEq/saat, öpere olanlarda ise 5 mEq/saat değerleri gastrinoma için şüpheli kabul edilmelidir. Hastaların %20-40'ının



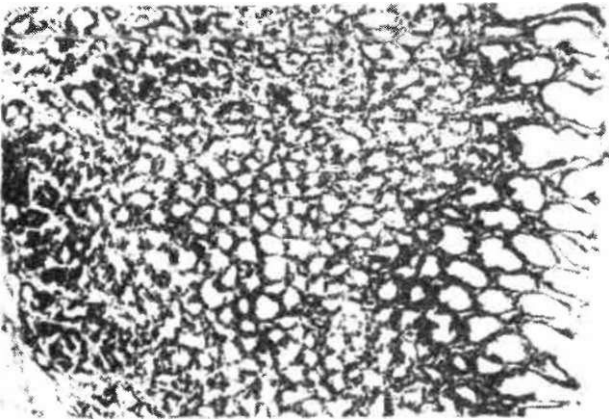
Şekil 2. Duodenum 2. kısmında, askı sütürleri arasında minimal nodüler yapı gösteren tümöral kitle.



Şekil 3. Duodenum mukozası ve bu mukozada yerleşmiş tümöral doku görülmektedir. (H+EX35).



Şekil 4. Solid adalar ve glandüler yapılar gösteren nöroendokrin hücrelerin oluşturduğu tümöral doku izlenmektedir. (H+EX70).



Şekil 5. Mide mukozasında, gastrin salgısına bağlı olarak meydana gelen parietal hücre ve gland hiperplazisi izlenmektedir. (H+EX70).

MEN-1 ile beraber olması nedeniyle diğer endokrin organların araştırılması gereklidir. Hastamızda yapılan diğer organ araştırmaları negatif kalmıştır (3,4,6,12,15).

Tümörün lokalizasyonu çalışmalarında 1. sırada **CAT** tercih edilmektedir ve 3 cm üstündeki tümörlerde %95 başarılıdır. US'nin başarı oranı %20-40, anjiyografi ise %60-80'dir. Son yıllarda başarılı bir şekilde kullanılan diğer bir yöntem, perkütan transportal venöz örnekleme'dir. Pankreasta tümörün saptanmadığı olgularda duodenumun dıştan palpasyonu, bulunamaz ise, duodenumun açılarak (kuvvetli bir ışık altında) elle içeriden mukoza kontrol edilerek tümör aranmalıdır (9,10,11,16).

Gastrinomaların %60'ının malign, %35'i adenom, %5'i hiperplastiktir. Tanı koyulduğunda vakaların %50-80'i metastaz yapmıştır. Bu nedenle gastrinomalarda artmış asit outputu ve bunun komplikasyonlarından kaçınmak için, H2 reseptör blokerlerinin ortaya çıkmasından önce, en seçken tedavi tümörün çıkarılması, tümörün çıkarılmadığı durumlarda hastanın konforunu sağlamak amacıyla ve komplikasyonları önlemek için mide rezeksiyonu yapmak gerekli idi.

H2 reseptör blokerleri, tümörü bulunan olgularda hastanın operasyona elektif olarak hazırlanmasında, tümörü bulunamayanlarda ise mide asiditesinin azaltılmasında, başarı ile kullanılmışlardır. Hastalığın tedavisinde cimetidin altında tutulacak şekilde doz yükseltilmelidir. Cevap alınmayan vakalarda doz 12 gr/gün'e kadar artırılabilirse de yüksek dozlarda ilaca bağlı yan etkilerin sık görülmesinden 3 gr üstüne çıkılmaması tavsiye edilmektedir. Yüksek dozun gerekli olduğu durumlarda hastaya antikolinergiklerin ilavesi dozun düşürülmesinde yardımcı olmaktadır. Tümörü bulunmayan vakalarda ilaç dozunu düşük tutabilmek amacıyla hasta opere olmamışsa PGV (Proksimal Gastrik Vagotomi) veya Trunkal Vagotomi yapılması önerilmektedir. Olgumuzda tümörün çıkarılmasından önce uygulanan 1000 mg/gün IV Cimetidin dozu, komplikasyon operasyonunun yapılması ve gastrinoma düşünülmesi ile 1.8 gr/gün IV ranitidin ile değiştirildi. Bu dozda pH 5, BAO ise 3.6 mEq/saat olarak belirlendi. Gastrinomaların tedavisinde cimetidin alan gruptaki hastaların 1 yıllık tedavilerinde vakaların %23-50'sinde ilacın asidi kontrol etmede yetersiz kaldıkları görülmüştür. Ranitidin daha potenttir ve 0.5 mg/kg/saat ile başlanılarak 1.2-3.0 gr/gün'e kadar çıkılabilir. Bir yıl kullanılanlarda başarısızlık oranı, %0-40 arasında değişmektedir. Bu gruptan diğer bir ilaçta dmetidine göre 32 kat daha potent olan famotidin'dir. Doz 250 mg/gün kadar çıkılabilir ve genellikle yanında antikolinergiklere ihtiyaç göstermez. Başarısızlık oranı %0-7.5 arasında değişmektedir. Mide asiditesinin azaltılmasında son zamanlarda piyasaya çıkan ajan H-K, ATP'ase inhibitörü olan omeprazoldur. Famotidinden 20 kat daha potent olan ilaç günde tek doz (80-100 mg) olarak gastroinomaların büyük çoğunluğunda asidi kontrol etmektedir. Vakaların sadece %10-25'inde bölünmüş 2 doz verilmesi gerekli olmaktadır. Hayvanlarda bu ilacın kullanılması ile ortaya çıkan mide karsinoid tümörlerine ait bulgular insanlarda görülmemiştir. Gastrinomali bir hasta grubunda 4 yıl kullanılması ile

herhangi bir **yan** etki **ortaya** çıkmamıştır. Medikal **tedavide** kullanılmaya başlanan diğer bir ilaçla somatostatin **analogu** olan octreotid'dir. İlaç hem asidi nemde gastrin salınımını kontrol ederek etkili olmaktadır. Bilindiği **gibi H2** reseptör blokerleri ve omeprazol sadece asit **üzerine** etkilidirler.

Tedavide en etkin seçenek, tümörün lokalizasyonu ile çıkarılmasıdır. Bunun yanında metastatik veya tümörü çıkarılmayan durumlarda tümörün bir kısmının çıkarılması (Debulking), genel durumu uygun olgularda mide **rezeksiyonları**, komplikasyondan kaçınmak için uygulanabilir. Hastalığın seyri progressif olmakla beraber bazen spontan olarak tümör regrese olabilir. Tümörün mide rezeksiyonu sonrasında tamamen ortadan kalktığını bildiren raporlar vardır (**17**). Vakaların büyük çoğunluğunda mide rezeksiyonu hastalığın seyrini veya metastaz yapmasını engellemektedir. MEN-1 ile beraber olan olgularda hastalığın erken tanısı için her yıl gastrin bakılması önerilmektedir. MEN-1 ile beraber olan gastrinomaların, multipl adenomatozis şeklinde pankreasta yerleşim göstermesi nedeniyle total pankreatektomi önerilmektedir (17-20).

Tümörü çıkarılmayan veya metastatik olanlarda omeprazol, octreotid gibi potent ilaçların yanında pankreas tümörüne etkili streptozocin, kemoterapotik olarak kullanılmaktadır. Streptozocin, 5-FU gibi kombinasyonlarla, 17 aya kadar süren remisyonlar bildirilmiştir (21,22).

Tümörü pankreasta bulunan vakaların erken karaciğer metastazi göstermesi nedeniyle, prognozları iyi değildir. Bunun yanında duodenum ve ekstra intestinal yerleşimli tümörler, peritümöral lenf nodu invazyonu gösterebilir dahi, prognozları daha iyidir. Duodenumda tek tümörü bulunanlarda 10 yıllık yaşam %75, MEN-1 ile beraber olanlarda %71, operasyonda tümör bulunmayan olgularda %63, metastatik bulunan olgularda %36, şeklinde verilmektedir. Yukarıdan **da** görülebildiği gibi gastrinomalar kısmen yavaş büyüyen ve prognozları nispeten iyi olan tümörlerdir (4-6).

Sonuç olarak, gastrinomalar genellikle malign potansiyel göstermelerine karşın, tanı ve tedavi olanaklarının gelişmesi ile nodal vakaların büyük çoğunluğunda kür sağlanabilmektedir.

Metastaz veya tümörü bulunamayan olgularda yeni grup ilaçlarla ve kısmi cerrahi rezeksiyonlarla hastanın yaşamını uzatabilmek mümkündür.

## KAYNAKLAR

- İsenberg JL, Walsh JH, Grossman ML. Zollinger-Ellison Syndrome. Gastroenterol 1973; 64(1):140-65.
- Zollinger MR. Gastrinoma, Factors **influenç** prognosis. Surg 1985; 97(1):49-53.
- Mozell A, Stenzel P, Woltering EA, Rösch J, D'Dorise, TM. Gastrinoma Curr **Probl in Surgery** 1990; 27(6):317-35.
- Anderson DK. Current diagnosis and management of zollinger-ellison syndrome Ann Surg. 1989; 210(6):685-703.
- Viyane R, et al. Zollinger-ellison syndrome: Recent advenoes in the management of the gastrinoma. Gastroenterol CI N Am 1990; 19:197-217.
- Rösch JMD, O'Dorsio TMD. Functional endocrine tumors of the **pancreas** clinical presentation diagnosis and treatment, Zollinger ellison syndrome. Curr Prbl Surg June 1990:317-35.
- Mignon M, Ruszniewski P, Haffar S, Rigaud D, Rene E, **Benflis** S Current approach to the management of tumoral process in patients with gastrinoma, World J Surg 1986; 10:703-10.
- Wolf MM, Jensen RT. Zollinger-ellison syndrome, current **concepts!** in diagnosis and management. New Eng. Med 1987; 317(19):1200-07.
- Vege BS, Wolfe MM, McGuian ÖE. Localization and recession of gastrinoma in zollinger-ellison syndrome. Ann Surg 1987; 205(5):550-5.
- Cromach DT, Norton JA, Sigel B, Shawker TH, Doppman JL, Maton PH, Jensen RT. The use intraoperative ultrasound to localize gastrinoma: An initial rapor of a prospective study. World J Surg 1987; 11(5):648-41.
- Kletter HJ, Rückert K, Kümmerle F, Rothmund M. The use of intraoperative sonography in endocrine tumors of the panvreas. World J Surg 1987; 11(5):641-53.
- ChibaT, Yatatanı T, Yasaguchi A, MerishitaT, NakamuraA, Kadowaki S, Fujita T. Mechanism for increase of gastrin release by secretin in zollinger-ellison syndrome. Gastroenterol 1989; 96:1439-444.
- Imamura M, et al. Curative resection of multible gastrinomas aided by selective arterial secretin injection test and intraoperative secretin test. Ann Surg 1989; 210(6):710-7.
- Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. Diagnosis and management of zollinger-ellison syndrome. Endoc, Metabol Clin N Am 1989; 18(2):519-43.
- Kitagawa M, Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sakai Y, Ohno H, Nimura Y, Hayakawa H, Kamiya J, Kondc S. Gastrinoma in mesenteric lymph node. Am J gastroenterol 1989; 84(6):560-2.
- Norton JA, Cromack DT, Shawker TR, Doppman JL, Comi R, Gordeen P, Maton PN, Gardner JD, Jensen RT. **intraoperative** ultrasonographic localization of islet cell tumors. A prospective comparison to palpation. Ann Surg 1988; 207(2):160-8.
- Norowitz DA, Levine E. Malignant Zollinger-ellison syndrome. Romission of primary and metastatic pancreatic tumor after gastrectomy, report of a case and review the literature Am J Gastroenterol 1986; 81(6):471-3,
- Deveney CW, Deveney KE, Stork D, Moss A, Stein S, Way LW. Resection of gastrinomas. Ann Surg 1983; 198(4):546-53.
- Tisell LE, Ahlman H, Jansson S, Grimelius L. Total pancreatectomy in the MEN-1 Syndrome. Br J Surg 1988; 75(2): 154-7.
- Stabile BE, et al. The gastrinoma triangle, Operative implications. The Am J Surg 1984; 147:25-31.
- Maton **HN**, Vinayek R, Frucht N, Mc.Arthur KA, Miller Saced ZA, Gardner JD, Jensen RT. Long teem efficacy and santyof omeprazole in patients with zollinger-ellison syndrome. A prospective study Gastroenterol 1989; 97(4):827-36.
- Delcore R, Cheung LY, Erlesen SR. Outcome of lymph node involvement in patients with the zollinger-ellison syndrome. Ann Surg 1988; 208(3):291-7.