

PANKREASIN INTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİLERİ: OLGULAR EŞLİĞİNDE LİTERATÜRE GENEL BAKIŞ

Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of Pancreas: Overview of the Literature with Cases

Mustafa Özsoy¹, Ahmet Bal¹, Bahadır Celep¹, Taner Özkeçeci¹, Emre Kacar², Yücel Gönül³, Yüksek Arıkan¹

ÖZET

İlk kez Morohoshi tarafından tanımlanan intraduktal papiller müsinöz neoplazmlar pankreasın neoplastik kistik kitleleri içerisinde gerek klinik gerekse tanı koymadaki zorluklar nedeniyle ayrı öneme sahiptir. 39 yaşında kadın hasta, karın ağrısı ve sarılık şikâyeti nedeniyle başvurdu. Karın tomografisinde pankreas baş lokalizasyonda 4 cm çapında tümoral kitle saptandı. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografide yoğun musin sekresyonu görüldü. Cerrahi piyesin histopatolojik incelemesi sonucunda malign İPMN tanısı konularak adjuvan kemoterapi uygulandı. 66 yaşında erkek hasta, sarılık nedeniyle tetkik edildi. Biyokimyasal verilerinin incelenmesinde total bilirubin: 5 mg/dl, aspartat aminotransferaz enzimi: 350 U/L saptandı. Pozitron emisyon tomografisinde pankreas başı lokalizasyonunda hipermetabolik kitlenin dışında ek odağa rastlanmadı. Cerrahi spesmenin histopatolojik incelemesinde epitelde yüksek dereceli displazi saptandı. İPMN düşünülen olgular premalign kabul edilip vakit kaybetmeden cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. İPMN'lerde nadiren nüks ve metastaz bildirilse de rezeksiyon sonrası prognozları oldukça iyidir.

Anahtar kelimeler: *Psödokist; Kanser; Pankreas.*

ABSTRACT

Intraductal papillary mucinous neoplasm defined by Morohoshi for the first time, have great importance in neoplastic cystic masses of the pancreas due to the difficulties in diagnosis and clinical trials. 39 years old female patient was admitted to the emergency department with complaints of abdominal pain and jaundice. The tumoral mass approximately 4 cm diameter in pancreatic head localization was found in abdominal tomography. Mucin secretion was detected in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In surgical piece histopathological examination, malignant IPMN was diagnosed and patient underwent adjuvant chemotherapy. A 66 years old, male patient was admitted with jaundice. There were no features on physical examination and also total bilirubin: 5 mg/dl, aspartate aminotransferase enzyme: 350 U/L were determined respectively. Only a hypermetabolic focus group was observed in the head of pancreas in positron emission tomography. In histopathological examination of the surgical piece, high grade dysplasia was observed in epithelia. Surgical resection should be accepted for IPMN without delay. Although the recurrence and metastasis in IPMN have been indicated, the prognosis of after resection is pretty good.

Keywords: *Pseudocysts; Cancer; Pancreas.*

¹Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Afyon

²Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Afyon

³Afyon Kocatepe Üniversitesi,
Anatomi Anabilim Dalı,
Afyon

Mustafa Özsoy, Yrd. Doç. Dr.
Ahmet Bal, Yrd. Doç. Dr.
Bahadır Celep, Yrd. Doç. Dr.
Taner Özkeçeci, Yrd. Doç. Dr.
Emre Kacar, Yrd. Doç. Dr.
Yücel Gönül, Yrd. Doç. Dr.
Yüksel Arıkan, Prof. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZSOY
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Genel Cerrahi Kliniği,
03000 Afyon / Türkiye
Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve
Araştırma Hastanesi,
2. Kat Genel Cerrahi Kliniği
Tel: +900 272 – 246 33 33
e-mail:
dr.mustafaoszoy@gmail.com

Geliş tarihi/Received:07.07.2013
Kabul tarihi/Accepted:11.12.2013

Bozok Tıp Derg 2014,4(2):59-63
Bozok Med J 2014;4(2):59-63

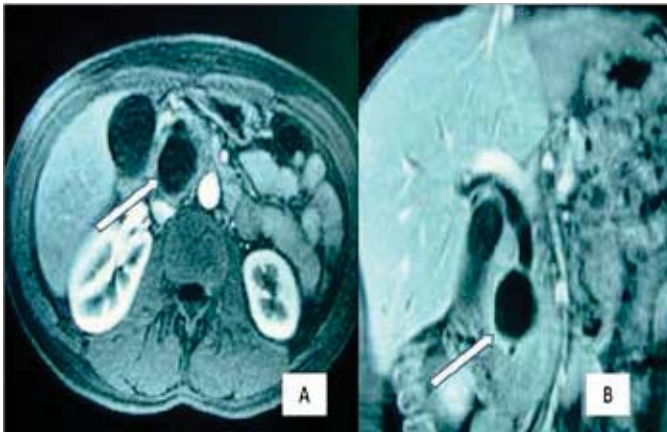
GİRİŞ

Günümüzde deneyimli merkezlerdeki pankreatik rezeksiyonların yaklaşık %10-%20'sini oluşturan pankreasın kistik kitleleri halen bilinmezliğini korumaktadır. Geçen 20 yıllık süre içerisinde görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler doğrultusunda insidental pankreas kitlelerine rastlanma oranları gittikçe artmıştır (1,2). Pankreatik psödokistler, pankreasın kistik lezyonlarının dörtte üçünü oluşturmaktadır. Geriye kalan %25'lik kısmını ise neoplastik kistik kitler oluşturmaktadır. En bilinenlerini sıra ile saymak gerekirse seröz kistik neoplazmlar, müsinöz kistik neoplazmlar ile intraduktal papiller müsinöz neoplazmlardır (IPMN) (3). İlk kez Morohoshi tarafından irdelenmesine rağmen detaylı tanımlanması Ohhashi tarafından yapılmıştır (4). IPMN'ler bol miktarda müsin sekrete eden kanserlerdir. Düşük dereceli displaziler grubunda olmakla birlikte %16,4 oranında atipik displaziye ve vakaların %3,4'ünde de malign dejenerasyona rastlanmaktadır (5). Bu makalede tıkanma sarılığı ile başvuran pankreas kanseri düşünülerek opere edilen ve histopatolojik incelemeleri doğrultusunda IPMN tanısı konan iki olgunun literatür verileri eşliğinde incelenmesi ve hepatobiliyer cerrahi ile ilgilenen genel cerrahlara ek bilgilerinin verilmesi amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1: 39 yaşında kadın hasta, karın ağrısı ve sarılık şikâyeti nedeniyle acil servise başvurdu. Fizik muayenede derin palpasyon ile sağ üst kadranda hassasiyet dışında patolojiye rastlanmadı. Laboratuvar incelemelerinde 14000/ml lökositöz (N: 4,50-11,00 K/mm³), total bilirubin 5 mg/dl (N: 0,1-1 mg/dL), direkt bilirubin

3 mg/dl (N: 0,1-0,3 mg/dL), amilaz 1000 U/L (N: 60-180 U/L) ve CA 19-9: 66,66 U/ml (N:< 37 U/ml) olarak saptandı. Yardımcı görüntüleme araçlarından karın ultrasonografisinde safra yollarında genişleme, ödemli pankreas ve pankreas çevresinde yaygın sıvı saptandı. Karın tomografisinde ise akut pankreatit ile uyumlu bulguların yanı sıra pankreas baş lokalizasyonda yaklaşık 4 cm çapında tümöral kitle saptandı (Resim 1). Biliyer tıkanıklığı gidermek amacıyla endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografi (ERCP) uygulandı. ERCP'de distal koledokta maligniteyi düşündürecek tıkanıklık ve yoğun müsin sekresyonu görüldü (Resim 2). Biliyer stent ile sarılık tablosu gerileyen hasta pankreas kanseri ön tanısıyla operasyona alındı. Karın içi eksplorasyonda pankreas başında yaklaşık 5 cm çapında sert tümöral kitle ve çölyak aksta ilerlemiş lenf nodları saptandı. Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi operasyonu uygulandı. Postoperatif majör cerrahi sorunu olmayan hasta şifa ile taburcu edildi. Cerrahi spesmenin incelenmesi sonucunda tümör çapı 4 cm idi. Tümörün ana kanalı ve yan dallarını tuttuğu gözlemlendi. İmmunohistokimyasal olarak EMA (epitelyal membran antijen), m-CEA (mitokondrial-karsinoembriyonik antijen), Fascin (+) olarak saptanmıştır. Cerrahi sınırlarda tümöral lezyona rastlanmamakla birlikte disseke edilen 30 lenf nodunun ikisinde metastaza rastlandı. Cerrahi piyesin histopatolojik incelemesi sonucunda malign İPMN tanısı konularak adjuvan kemoterapi uygulanan hasta tabibin 36 ayındadır ve herhangi bir nüks veya metastaz saptanmamıştır.



Resim 1. Akut pankreatit tablosu geriledikten sonra kontrol karın tomografisinde pankreas başında kistik tümöral kitle (ok) görülmektedir. (A) Kistik kitle safra yollarında obstrüksiyonuna (ok) neden olmuştur. (B)



Resim 2. ERCP'de pankreastaki kitlenin safra yollarına basısına bağlı koledok dilatasyonu görülmektedir.

Olgu 2: 66 yaşında erkek hasta, sarılık ve yakın zamanda ciddi kilo kaybı nedeniyle tetkik edildi. Fizik muayenesinde özelliğe rastlanmayan olgunun biyokimyasal verilerinin incelenmesinde total bilirubin: 5 mg/dl (N: 0,1-1 mg/dL), aspartat aminotransferaz enzimi: 350 U/L (N: 10-50 U/L) ve alanin aminotransferaz: 300 U/L (N:10-60 U/L), CA 19-9: 45 U/ml (N: < 37 U/ml) saptandı. Karın ultrasonografisinde safra kesesi hidropik ve lümeninde safra çamuru gözlemlendi. Karın magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) pankreas unsinat bileşkede yaklaşık 25 mm çapında tümöral kitle ile safra ve ana pankreatik kanalında dilatasyon saptandı. (Resim 3) Doppler ultrasonografisinde vasküler invazyona rastlanmadı. Uzak organ metastazının varlığının tespiti için elde edilen pozitron emisyon tomografisinde (PET) pankreas başı lokalizasyonundaki hipermetabolik kitlenin dışında ek odağa rastlanmadı. (Resim 4) Safra drenajı için yapılan ERCP' de pankreas kanalı içerisinde müsinöz akıntının varlığı saptandı. Pankreas kanseri ön tanısıyla ameliyata alınan hastada pankreas başında kitleye, koledok dilatasyonuna ve ikterik görünümlü karaciğer saptandı. Pankreatikoduodenektomi operasyonu uygulanan hasta majör cerrahi sorunla karşılaşmadan taburcu edildi. Cerrahi spesmenin histopatolojik incelemesinde tümör çapı 25 mm ve epitelde yüksek dereceli displazi saptandı. İmmunohistokimyasal olarak EMA, m-CEA, Fascin (+), sitokeratin 20 fokal (+) gözlemlendi. Tüm cerrahi sınırlar negatif olmakla birlikte disseke edilen 22 lenf nodunun

hiç birinde tümöral lezyona rastlanmadı. Maligniteye rastlanmayan olgu borderline İPMN olarak kabul edildi. Adjuvan tedaviye gerek duyulmayan olgu takibin 18. ayındadır ve herhangi bir nöks veya metastaz saptanmamıştır.



Resim 3. MRG'da pankreas başı lokalizasyonunda kistik kitle ve pankreas kanal dilatasyonu (ok) görülmektedir.



Resim 4. PET'de pankreas başında aktivite tutulumu (ok) gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Pankreas lokalizasyonlu kistik kitlelerin tarihçesi modern cerrahinin kurucularından Becourt'a kadar uzanmasına rağmen kistlerin patolojik klasifikasyonu ancak 20. yüzyılın sonlarına doğru yapılabilmıştır. Compagno ve Oertel pankreas kistlerinin patolojik klasifikasyonunun temelini atan araştırmacılardandır. Günümüzde pankreas kistleri iki ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar sırası ile neoplastik ve neoplastik olmayan pankreas kistik kitleleridir. Nonneoplastik pankreas kistik kitlelerinin başını pankreatik psödokistler çekmektedir. Buna karşın en bilinen neoplastik pankreas kistik kitleleri ise seröz kistik neoplaziler, müsinöz kistik neoplaziler ve intraduktal papiller kistik neoplazilerdir. Neoplastik kistik kitlelerin içerisinde IPMN yeni tanımlanan klinik antitedir (6,7). İPMN'ler pankreas kanalının ana ve yan dallarından kaynaklanan papiller uzanım gösteren, bol miktarda müsin salgılayan neoplasmlardır. Pankreasın tüm kistik neoplasmların dörtte birini oluşturmaktadırlar. Erkeklerde daha sık görülmekle birlikte ortalama görülme yaşı 65 dir. Vakaların %75'inde pankreasın başında yerleşim göstermektedir. Geriye kalan %25'lik kısımda ise kuyruk ve gövdede yerleşim göstermektedir. Ancak nadir de olsa tüm pankreasın tutulduğu olgular da bulunmaktadır.

Spesifik bir klinik bulguya sahip değildir. Hastalar genellikle akut, rekürren veya kronik pankreatit bulguları ile başvururlar ve pankreatit nedeniyle tetkik edilirken rastlantsal olarak saptanırlar (9,10). Yardımcı tanı araçlarından görüntüleme yöntemleri tanının akla gelmesini sağlamakla birlikte asıl tanı ameliyat materyalinin histopatolojik incelemesi ile konmaktadır. Karın ultrasonografisinde genellikle safra yolları tıkanıklığa sekonder intrahepatik safra yollarında dilatasyonu dışında ek bulgu vermez. Karın tomografisinde ise pankreas baş lokalizasyonda ana safra yollarında basıya neden olmuş, iyi sınırlı kistik kitleler şeklinde bulgular saptanmaktadır. ERCP esnasında pankreas kanalından müsin deşarjı veya manyetik rezonans kolanjiopankreatikografide müsin birikimi veya nodüler alanlar nedeniyle dolma defektleri ve yer yer dilatasyon alanları gözlenmektedir (11).

IPMN ile ayırıcı tanıya gidilmesi gereken baslıca hasta

lıklar pankreatik psödokist, müsinöz kistik neoplaziler ve pankreas kanseridir. Kist içeriğinde amilazın negatif, müsinin pozitif olması ile psödokistten ayrılır. Pankreas baş lokalizasyonu, kistin küçük olması ve pankreatik kanalda genişleme ile de müsinöz kistik neoplasmlardan ayrılır. Klinik seyri, intraduktal yerleşim göstermesi, radyolojik tanı kriterleri ve iyi prognoza sahip olmaları nedeniyle klasik pankreas adenokarsinomlarından ayrılmaktadır (8). Pankreas adenokarsinomları karın tomografisinde solid kitleler oluşturur iken İPMN kistik kitleler oluşturur. İPMN'de tanı sıklıkla karın tomografisinde düzgün sınırlı kistik kitleler ile ERCP'de duktal anormalliklerin görülmesi ve intraduktal biyopsi veya sitolojik örnek alımı ile konmaktadır (12). Makroskopik olarak IPMN'ler ana kanal veya dallarında kistik dilatasyonlar şeklinde görülürler. Bazı olgularda solid pankreas kitleleri şeklinde bulgularda verebilirler. Müsin yoğunluğuna bağlı parlak, jelâtinsi görünüme kadar gidebilmektedirler. IPMN'lerde en çok korkulan unsur %5 oranında görülen malign dejenerasyondur (7, 8, 13). IPMN'ler benign, borderline ve malign olabilirler. Müsinöz kistik neoplasmlarda malignite potansiyeli %8-36 iken; İPMN'lerde %36-53 arasında değişmektedir. Malignite gelişiminden başlıca sorumlu tutulan unsur ise tümör supressor gen olan K-ras geninde mutasyondur. Kistin 3 cm'in üstünde olması, intramural lezyon varlığı, pankreatik kanal dilatasyonu malignite lehine bulgulardır (14). Cerrahi tedavi seçenekleri çok değişkendir. Lokal eksizyondan multiorgan rezeksiyonunda dâhil olduğu pankreatikoduodenektomilere kadar gidebilmektedirler. İPMN'ler duktal sistem içerisinde yayıldığı için cerrahi sınırın intakt olması önemlidir (15). Olgularımız incelendiğinde ilk olgu klasik presentasyona uygun şekilde akut pankreatit tablosu ile başvurmuş iken ikinci olgu farklı olarak tıkanma ikteri tablosu ile başvurmuştur. İlginç olan diğer bir nokta ise ilk olgunun görülme yaşıdır. Klasik presentasyondan farklı olarak oldukça erken yaşta tanı konulmuştur. İkinci olgu ise literatür verilerine uymaktadır. Her iki olguda kesin tanı histopatolojik bulgular ışığında konulmuştur. Görüntüleme yöntemlerinden ve ERCP'den elde edilen bulgular sadece ön tanıda yardımcı olmuştur.

Ameliyat gözleminde beklenenin aksine her iki olguda solid pankreas kanserini taklit eden sert yer kaplayan kitle saptanmıştır. Bu nedenle her iki olguda da cerrahi tedavi seçeneği olarak lokal eksizyondan ziyade pankreatikoduodenektomi tercih edilmiştir. Erken yaşta ve daha büyük tümör boyutu ile saptanan ilk olgunun ameliyat materyalinin histopatolojik incelemesinde malign dejenerasyon ve lenf nodu metastazı saptanmışken diğer olgu benign olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle pankreas başında kistik kitle imajı ile başvuran genç yaş grubundaki hastalarda her daim malignite olasılığının akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

SONUÇ

Pankreasın kistik neoplazileri içerisinde İPMN ayrı öneme sahiptir. Özellikle orta yaşlarda ve erkeklerde sık görülmektedir. Ayırıcı tanıda pankreatik psödokist, müsinöz kistik neoplaziler ve pankreas kanseri göz önüne alınmalıdır. Tanı da karın tomografisi ve ERCP bulguları rol oynasa da kesin tanı histopatolojik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. İPMN düşünülen olgular pre-malign kabul edilip vakit kaybetmeden cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. İPMN'lerde nadiren nüks ve metastaz bildirilse de rezeksiyon sonrası prognozları oldukça iyidir.

KAYNAKLAR

1. Longnecker DS. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(3):197-8.
2. Warshaw AL, Compton CC, Lewandrowski K, Cardenosa G, Mueller PR. Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients. *Ann Surg.* 1990;212(4):432-43.
3. Kloppel G, Kosmahl M. Cystic lesions and neoplasms of the pancreas. The features are becoming clearer. *Pancreatol.* 2002;1(6):648-55.
4. Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel G. Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic study of six patients. *Cancer.* 1989;64(6):1329-35.
5. Fernandez-Del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg.* 2003;138(4):427-33.
6. Solmaz A, Cingi A, Yeğen C. Pankreasın müsinöz kistik neoplazisinde multiorgan rezeksiyonu: olgu sunumu. *Marmara Medical Journal.* 2008;21(3):265-8.
7. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, Hruban RH, Fukushima N, Campbell KA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg.* 2004;239 (6): 788-97.
8. Azar C, Van De Stadt J, Rickaert F, Deviere M, Baize M, Klöppel G, et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut.* 1996;39(3):457-64.
9. Tada M, Omata M, Ohto M. Ras gene mutations in intraductal papillary neoplasms of the pancreas. Analysis of five cases. *Cancer.* 1991;67(3):634-7.
10. Moskaluk CA, Hruban Rh, Kern SE. P16 and k-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1997;57(11):2140-3.
11. Scott J, Martin I, Redhead D, Hammond P, Garden O.J. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging and diagnostic difficulties. *Clin Radiol.* 2000;55(3):187-92.
12. Khalid, A, Brugge, W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(10):23-39.
13. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, Sipos B, Lüttges J, Kremer B, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumorlike lesions with cystic features: review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch.* 2004;445(2): 168-78.
14. Wiesenauer CA, Schmidt CM, Cummings OW, Yiannoutsos CT, Howard TJ, Wiebke EA, et al. Preoperative predictors of malignancy in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg.* 2003;138(6): 610-7.
15. Goh BK. Pancreatic cysts: a proposed management algorithm based on current evidence. *Am J Surg.* 2007; 193 (6): 749-55.