

Добро диференцирани ендокрини карциноми панкреаса

Радоје Чоловић¹, Никица Грубор¹, Марјан Мицев¹, Владимир Дугалић¹, Дејан Стојаков¹, Стојан Латинчић¹, Наташа Чоловић², Миодраг Јовановић¹, Весна Карапанџић¹

¹Клиника за дигестивну хирургију, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

²Клиника за хематологију, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Добро диференцирани ендокрини карциноми панкреаса јесу тумори код којих се агресивним хируршким лечењем и хемиотерапијом могу постићи доста добри резултати у лечењу оболелих.

Циљ рада Циљ рада био је да се истакне значај овакве врсте лечења.

Методе рада Током шестогодишњег периода осам болесника (седам жена и мушкарац) старих у просеку 51 годину (распон 23-71) оперисано је од добро диференцираног ендокриног карцинома: шест у глави, а два у репу панкреаса. Два тумора била су функционална, док је шест било нефункционално. Најзначајнији симптоми обољења били су: бол у горњем делу абдомена (код седам болесника), опструктивна жутица (3), мањи губитак у тежини (2), јака пироза (2), дијареја (1), изненадно обилно гастрично крварење из гастричних варикозитета због прехепатичке порталне хипертензије изазване тумором главе панкреаса (1) и крвни подливи у кожи (1). Пре хируршког лечења сви болесници су подвргнути ултразвучном и СТ прегледу, док су ангиографија, октреоскен и PET скен урађени код по једног болесника. Систематска лимфаденектомија је изведена код свих болесника, Виплова (*Whipple*) операција код шест, а дистална панкреатектомија и ексцизија метастаза у јетри код по два болесника. Код болесника с обилним гастричним крварењем најпре је урађена тотална гастректомија, након које је изведена Виплова операција.

Резултати R0 ресекција постигнута је код свих болесника. Метастазе у лимфним жлездама установљене су код шест болесника. Шест болесника примало је хемиотерапију. Једна болесница је умрла три године после операције, док је седам болесника и даље живо (просечно две и по године). Локални рецидив после дисталне панкреатектомије који се јавио пет година након операције успешно је поново ресециран и болесник је на радиотерапији пептид-рецептором, док је осталих шест болесника без знакова рецидива болести.

Закључак Агресивним хируршким и хемиотерапијским лечењем могу се постићи доста добри резултати код добро диференцираних ендокриних карцинома панкреаса.

Кључне речи: панкреас; добро диференцирани ендокрини карциноми; агресивна хирургија; агресивна хемиотерапија

УВОД

Неуроендокрини тумори дигестивног тракта су ретки, а најчешће су локализовани на панкреасу [1]. Јављају се са годишњом инциденцијом од три оболела на десет милиона становника. Чињеница да се на обдукцијама откривају и до 100 пута чешће указује на слабу ефикасност дијагностике ових тумора [2]. Они чине 5% свих клинички препознатљивих тумора панкреаса. Јављају се скоро искључиво код одраслих особа.

Последњих година утврђена је посебна врста ових тумора – добро диференцирани неуроендокрини карциноми, код којих се агресивним хируршким и хемиотерапијским лечењем постижу добри резултати, знатно бољи него код слабо диференцираних, а неупоредиво бољи него код дукталног аденокарцинома панкреаса, од којег мало болесника преживи годину дана после операције чак и када се уради радикална хируршка ресекција.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се укаже на елементе који треба да побуде сумњу код хирурга на ове туморе пре и током операције, као и на значај агресивног хируршког и хемиотерапијског лечења.

МЕТОДЕ РАДА

Током шестогодишњег периода хируршки је лечено осам болесника (седам жена и мушкарац) због добро диференцираних ендокриних карцинома (ДДЕК) панкреаса. Код шест болесника тумор се налазио у глави панкреаса, а код два у репу панкреаса. Два тумора су била функционална и лучила велике количине гастрина, који је доводио до пирозе и хиперацидитета, али захваљујући терапији инхибиторима протонске пумпе ниједан болесник није имао улкус. Код шест болесника тумори су били нефункционални.

Correspondence to:

Radoje ČOLOVIĆ
Klinika za digestivnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6
11000 Beograd
Srbija
marcolov@sbb.rs

Болесници су у просеку били стари 51 годину; најмлађи болесник имао је 23 године, а најстарији 71 годину. Просечна старост болесника с функционалним туморима била је 46 година, а оних са нефункционалним туморима 53 године. Симптоми обољења су пре операције у просеку трајали две и по године (распон од три месеца до десет година), најчешће око годину дана. Бол под десним ребарним луком и у епигастријуму осећало је шест болесника, док је бол под левим ребарним луком пријавио један болесник. Мањи губитак у телесној тежини забележен је код два болесника, опструктивна жутица је дијагностикована код три, дијареја код једног, а пироза код два болесника. До изненадног обилног крварења из гастричних варикозитета због прехепатичне портне хипертензије условљене тумором главе панкреаса дошло је код једне болеснице. Код друге болеснице једини симптом били су спонтани крвни подливи у кожи; код ње је прегледом крви установљена тромбоцитопенија, док су ултразвуком и СТ прегледом откривени тумор репа панкреаса и метастазе у јетри.

Тумор се јасно палпирао код четири болесника, а дијагностикован је ултразвуком и СТ скеном код свих (Слике 1А и 1В). Код једног болесника урађена је и ангиографија, којом је тумор такође јасно приказан. Октреоскен је примењен код две болеснице са туморима који су лучили велике количине гастрин и био је позитиван код болеснице са солитарним, а негативан код болеснице са вишеструким малим туморима антралног дела желуца, дуоденума и главе панкреаса. Код те болеснице PET скен је био дијагностички позитиван.

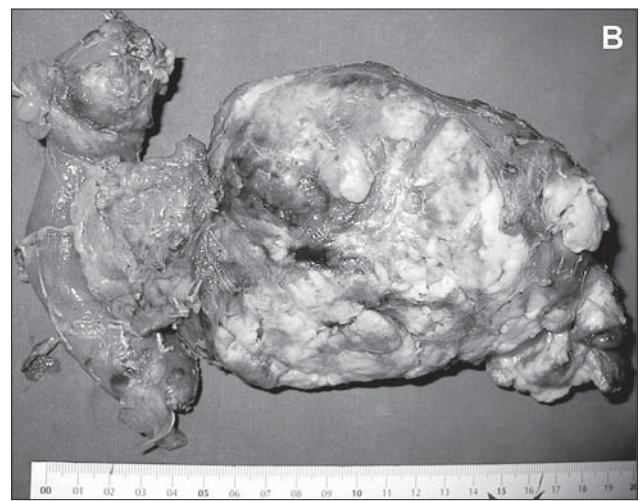
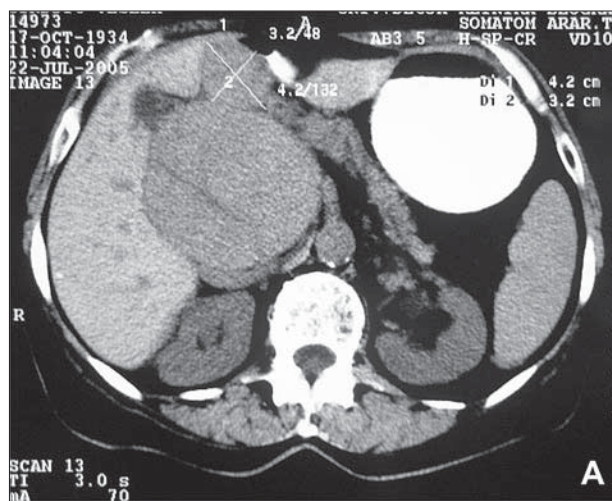
Сви болесници су оперисани. Код шест болесника урађена је Виплова (*Whipple*) операција – цефалична дуоденопанкреатектомија (Слике 2А-Д), а код два дистална панкреатектомија. Код свих болесника урађена је стандардна систематска лимфаденектомија. Код два болесника је уз ресекцију примарног тумора извршена и ексцизија метастаза у јетри: код једног је одстрањено седам, а код другог скоро бескрвно укупно 30 ма-

лих, добро ограничених метастаза у јетри. Код болеснице са изненадним обилним крварењем из гастричних варикозитета у првом акту урађена је тотална гастректомија, а три недеље касније Виплова операција. Код болеснице која је подвргнута дисталној панкреатектомији због тумора репа панкреаса и другог који је растао унутар дилатираних слезинске вене (која је била на хемиотерапијском режиму) планирана је ресекција десног лобуса јетре.

РЕЗУЛТАТИ

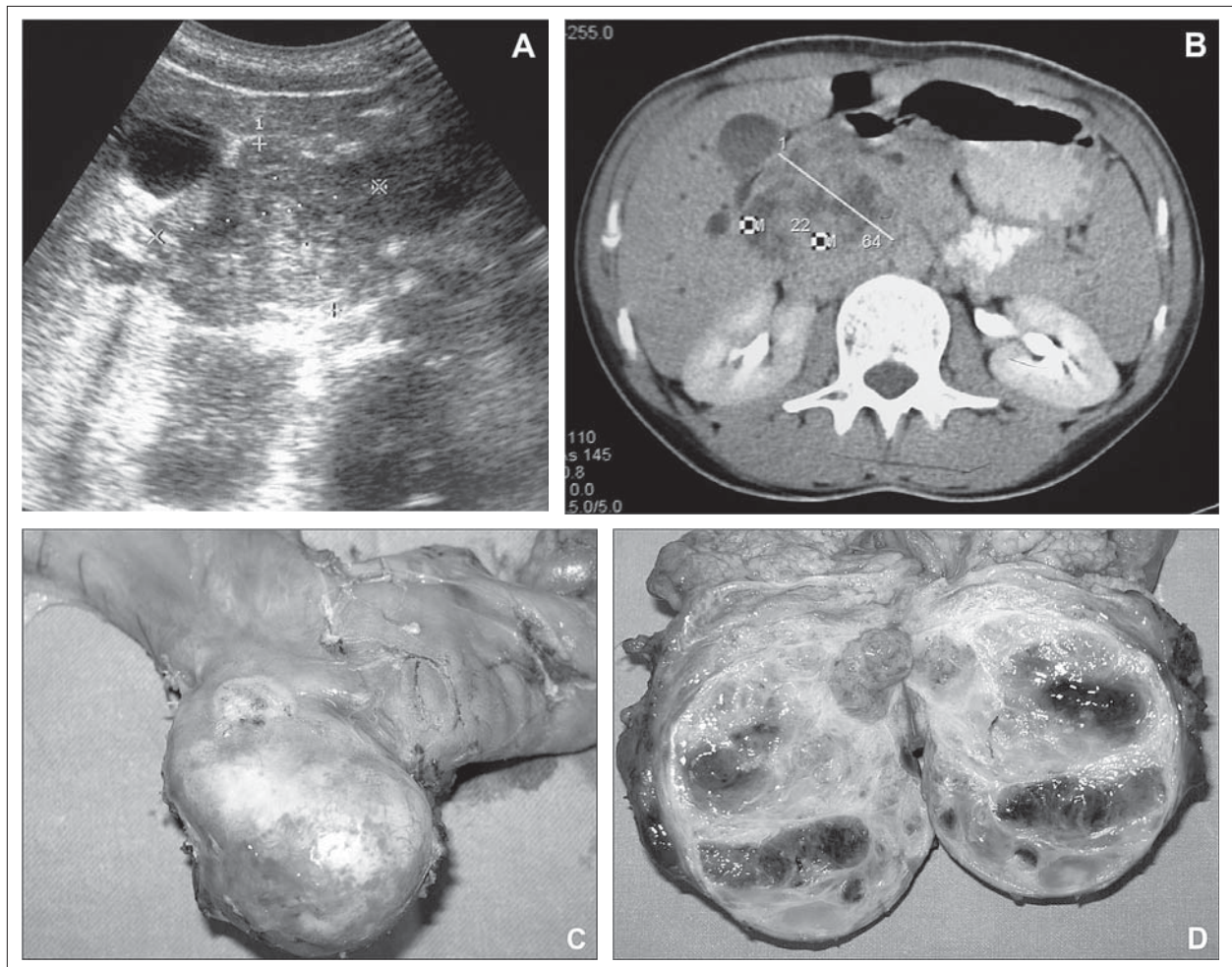
Дијагноза ДДЕК постављена је хистолошким и имунохемијским испитивањем (Слике 3 и 4). R0 ресекција примарног тумора постигнута је код свих осам болесника. Метастазе у лимфним жлездама установљене су код шест болесника, а проценат позитивних од укупно одстрањених жлезда био је до 40%. Код шест болесника примењена је додатна хемиотерапија према протоколу који је одредио конзилијум онколога, у оквиру којег су најчешће примењивани вепезид, доксорубицин и цисплатинум. Двема болесницама, због R0 ресекције и одсуства метастаза у свим одстрањеним лимфним жлездама, конзилијум није препоручио хемиотерапију, већ само редовно клиничко, лабораторијско, ултразвучно и СТ испитивање.

Једна болесница је умрла три године после операције због метастаза у јетри и плућима, док је седам болесника живо. Код једног болесника су пет година након дисталне панкреатектомије установљени метастазе у јетри и локални рецидив, који је успешно ресециран новом операцијом. Две године касније болесник је на хемиотерапији и тзв. пептид-рецепторској радиотерапији. Код осталих шест болесника рецидиви досад нису уочени. Просечно преживљавање болесника било је две и по године. Недавно је једна болесница подвргнута ресекцији дела танког црева због гангрене изазване странгулацијом око адхезионе бри-



Слика 1. СТ приказује велики тумор главе панкреаса који може изгледати нересектабилан код болеснице код које је ниво билирубина био нормалан (А) и хируршки препарат одстрањеног тумора (В)

Figure 1. CT showing a large mass within the head of the pancreas that may look irresectable in a patient with otherwise normal bilirubin (A), and a resected tumour specimen (B)



Слика 2. Ултразвучни и СТ налаз говоре у прилог нересектабилности тумора (А, В), што се испоставило као тачно; одстрањен препарат (С) и на пресеку (D)

Figure 2. US and CT showing unresectable tumour, as suspected (A, B); resected specimen (C) and cross section of the tumour (D)

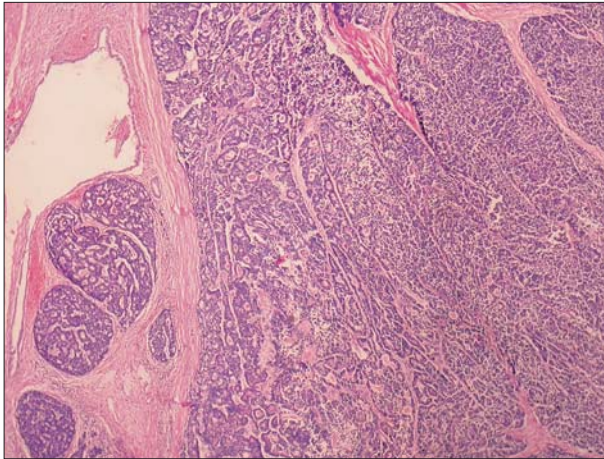
де, а током операције у трбуху нису утврђени знаци рецидива тумора.

ДИСКУСИЈА

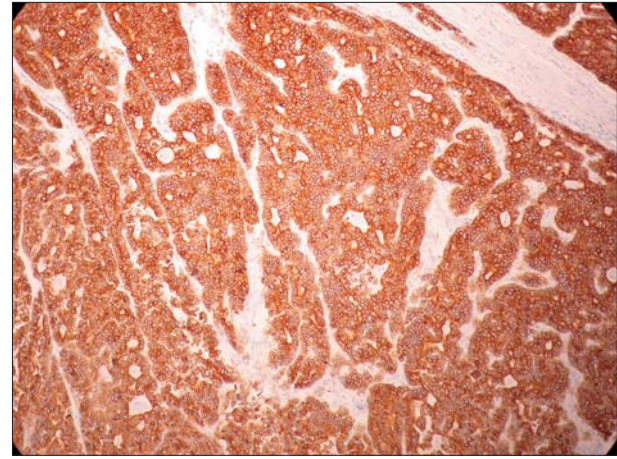
Након прве класификације неуроендокриних тумора коју су дали Вилијем (*William*) и Сендлер (*Sandler*) 1963. године, објављено је неколико хистоморфолошких класификација ових тумора ради што бољег и поузданијег предвиђања њиховог биолошког понашања [3]. Када неуроендокрини тумори стварају већу количину активних хормона који доминирају клиничком сликом, онда се зову функционални неуроендокрини тумори (ФНЕТ); тумори код којих нема тих симптома – било зато што не сецренирају хормоне, или зато што сецренирају мало зрелих хормона, било зато што луче хормоне без клиничког дејства (нпр. панкреасни полипептид) – називају се нефункционални неуроендокрини тумори (НФНЕТ) [2]. Они чине 30-50% свих неуроендокриних тумора, али се њихов број последњих година повећава јер се све боље диференцирају од аденокарцинома панкреаса, с којима су се раније често мешали [4].

Нове класификације, које боље описују биолошко понашање ових тумора, извршене су на основу фактора ризика, величине тумора, постојања инвазије у околна ткива и крвне судове (ангиоинвазија), хистоморфолошке диференцијације, тј. атипичности ћелија и ткива, митотске активности и постојања регионалних и удаљених метастаза [5]. Према овим параметрима, ФНЕТ и НФНЕТ су подељени на бенигне, туморе нејасне природе и малигне туморе (Табела 1). Тумори чији је највећи пречник мањи од 2 cm, без локалне ткивне и ангиоинвазије и без доказа о регионалним лимфатичким или удаљеним метастазама класификују се као бенигни. Тумори који се и даље налазе у оквиру панкреаса и чији је пречник већи од 2 cm, односно врше локалну инвазију, класификовани су као тумори нејасне природе (енгл. *uncertain behaviour*), док се тумори који су се проширили изван панкреаса, у перипанкреасна ткива или регионалне лимфне жлезде, или су дали удаљене метастазе класификују као малигни.

Према класификацији Светске здравствене организације, неоплазме неуроендокриног порекла обухватају чисте ендокрине туморе, мешовите ендокрино-егзокрине туморе и лезије сличне туморима [6]. За чисте ендокрине туморе примењена је једнообразна кла-



Слика 3. Најчешћа хистолошка слика добро диференцираних неуроендокриних карцинома панкреаса, мешовитог трабекуларног и псеудогландуларног типа организације у нашем истраживању (HE, 13x)
Figure 3. The most common histological presentation of pancreatic well differentiated neuro-endocrine carcinoma in our series with mixed trabecular and pseudoglandular organization (HE, 13x)



Слика 4. Имунохистохемијским испитивањем се редовно доказује снажна генерализована имунореактивност туморских ћелија с моноклоналним антителима против паннеуроендокриних маркера (хромогранин А, 64x)
Figure 4. Immunohistochemical analysis regularly present strong generalized cytoplasmic immunoreactivity of tumoral cells with monoclonal antibodies against pan-neuroendocrine markers (Chromogranin A, 64x)

Табела 1. Класификација неуроендокриних тумора према факторима ризика [5]

Table 1. Classification of neuroendocrine tumours according to risk factors [5]

Фактори ризика Risk factors	Бениган Benign	Нејасне природе Benign or low-grade malignant	Малиган High-grade malignant
Величина тумора Tumour size	≤2 cm	>2 cm	>2 cm
Локална инфилтрација Local infiltration	Не No	Да Yes	Да Yes
Ангиоинвазија Angioinvasion	Не No	Да Yes	Да Yes
Атипичност туморских ћелија Tumour cells atypia	Не No	Да Yes	Да Yes
Микроскопска инвазија Microscopic invasion	Не No	Не No	Да Yes
Регионалне или удаљене метастазе Regional or distant metastases	Не No	Не No	Да Yes

сификација за све анатомске локализације на три категорије: 1. ДДЕК са бенигим или неизвесним понашањем; 2. ДДЕК с ниским степеном малигнитета; и 3. слабо диференцирани ендокрини карциноми (СДЕК) с високим степеном малигнитета (због чега је у лечењу потребан агресивнији приступ него код тумора прве и друге категорије) [5].

ДДЕК, функционални или нефункционални, снажно и дифузно експримирају опште маркере неуроендокрине диференцијације (било везикуларне, хромогранин А и синаптофизин или цитозол К као *NSE* и *PGP 9.5*). Могу садржати ћелије различитих типова, од којих један тип преовлађује. За разлику од ДДЕК, СДЕК не садрже специфичан тип ћелија, углавном су изграђени од хормон-непрофилисаних ћелија мале или средње величине, имају три степена хистолошког ма-

лигнитета, најчешће су солидне структуре с изразитом централном некрозом, јаким ћелијском атипичношћу, с честим нетипичним митозама и високим вредностима пролиферативног индекса *Ki-67*. Хромогранин А или изостаје или је само фокално експримиран, док су синаптофизин и цитозол-маркери *NSE* и *PGP 9.5* дифузно и јако експримирани и с честим генским абнормалностима *p53* [5].

Како је велики број ДДЕК панкреаса нефункционалан, по правилу се дијагностикују касно, тек када тумор нарасте, дајући тзв. ефекат масе, тј. кад да локалне компресивне, инфилтративне ефекте или метастазе [1]. У поређењу са дукталним аденокарциномима, који најчешће брзо напредују, ови тумори обично споро расту. Код неких ДДЕК расте само примарни тумор, а други тумори метастазирају у лимфне жлезде или јетру, док до екстраабдоминалног ширења не долази или пак долази касно, у терминалној фази болести [4].

Лечење ДДЕК панкреаса је, пре свега, хируршко и оно је потенцијално куративно уколико је болест локализована, а врло ретко чак и када постоје метастазе [7]. Врсту операције одређују величина и локализација тумора. Она варира од локалне енуклеације до ресекција различитог обима са лимфном дисекцијом. Чак и када постоје метастазе у јетри, у појединим случајевима палијативне енуклеације или палијативне ресекције, поготово ако се могу комбиновати с ексцизијама метастаза у јетри, могу побољшати преживљавање болесника, што смо и ми забележили код два болесника.

Подаци о локалној инвазији, ангиоинвазији и ћелијској атипичности, нажалост, добијају се тек хистолошком и имунохистохемијском анализом одстрањених тумора, те имају ограничену вредност у планирању операције. Будући да је агресивно хируршко лечење нарочито корисно код ДДЕК панкреаса [8], хирург треба пре, а најкасније током операције, да посумња на ову врсту тумора. Најважнији елементи који могу да побуде сумњу на ДДЕК су: одрасли болесници (ови тумори су код

деце изузетно ретки) оба пола, обично са дужом анамнезом нетипичних и нејасних симптома, који често за ту локализацију имају неуобичајено велики тумор; код којих обично нема малигне кахексије [4]; код којих често нема метастаза у јетри; код којих хирург обично не нађе туморску инфилтрацију околних органа и великих крвних судова, већ су они пре компримирани и дислоцирани него инфилтровани, тако да се судови могу ослободити, али обично не морају ресецирати. Овакав налаз треба да упуту хирурга на агресивнији приступ, јер има основа да се верује да је у питању ДДЕК панкреаса. Сумњив хистолошки налаз добијен биопсијом фином иглом или прегледом смрзнутог препарата биопсија (*ex tempore*) треба додатно да охрабре хирурга на радикални хируршки захват. Уколико се дијагноза ДДЕК панкреаса потврди хистолошким и имунохистохемијским испитивањем, примену агресивне хемиотерапије треба озбиљно узети у разматрање, нарочито уколико су утврђене метастазе и у јетри.

Ови тумори могу рецидивирати. Рецидив на месту примарне операције се често може с успехом одстранити новом операцијом, која у комбинацији с хемиотерапијом примењеном после хируршког лечења мо-

же бити корисна чак и када истовремено постоје метастазе у јетри.

ЗАКЉУЧАК

ДДЕК панкреаса треба размотрити како код болесника с функционалним панкреатичним туморима који доводе до специфичних хормоналних синдрома, тако и код особа са нефункционалним туморима и дужом анамнезом симптома, код којих су тумори већи него обично за ту локализацију, кад тумори више дислоцирају него што инфилтришу веће крвне судове, као и када нема метастаза у јетри или су оне добро ограничене. Налази биопсије фином иглом и биопсије *ex tempore* могу указати на ове туморе. Код ових болесника обично је погодно извођење ресекције и метастазектомије. Ако се сумња постављена пре или током операције потврди хистолошким и имунохистохемијским испитивањем, препоручује се и агресивна хемиотерапија. У случају локалног рецидива често је могуће успешно одстранити тумор новом операцијом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kazanijan KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch Surg.* 2006; 141(8):765-70.
2. Hellman P, Andersson M, Rastad J, Juhlin C, Karacagil S, Eriksson B, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg.* 2000; 24(11):1353-60.
3. Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Is the new classification of neuroendocrine pancreatic tumors of clinical help? *World J Surg.* 2000; 24:1312-8.
4. Akerstrom G, Hellman P, Hessman O, Osmak L. Surgical treatment of endocrine pancreatic tumours. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(Suppl 1):62-6.
5. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology.* 2004; 80(Suppl 1):12-5.
6. Solcia E, Kloppel G, Sobin L. WHO histological classification of tumours. *Histological typing of endocrine tumours.* 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York, Geneva: Springer Verlag; 2000.
7. Johanson V, Tisell LE, Olbe L, Wangberg B, Nilsson O, Ahlman H. Comparison of survival between malignant neuroendocrine tumours of midgut and pancreatic origin. *Br J Cancer.* 1999; 80:1259-61.
8. Sellner F, Sobhian B, De Santis M, Pont J, Staettner S, Sellner S, et al. Well or poorly differentiated nonfunctioning neuroendocrine carcinoma of the pancreas: a single institution experience with 17 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34:191-5.

Well Differentiated Endocrine Carcinomas of the Pancreas

Radoje Čolović¹, Nikica Grubor¹, Marjan Micev¹, Vladimir Dugalić¹, Dejan Stojakov¹, Stojan Latinčić¹, Nataša Čolović², Miodrag Jovanović¹, Vesna Karapandžić¹

¹Clinic of Digestive Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

²Clinic of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction For the difference from poorly differentiated, well differentiated endocrine carcinomas of the pancreas are the tumours in whom with aggressive surgery and chemotherapy fair results can be achieved.

Objective The aim of the study was to point out the importance of such treatment.

Methods Over a 6-year period eight patients (seven female and one male) of average age 51 years (ranging from 23 to 71 years) were operated on for well differentiated endocrine carcinoma: six of the head and two of the tail of the pancreas. There were two functional and six nonfunctional tumours. Pain in the upper part of the abdomen in seven, mild loss in weight in two, strong heartburn in two, obstructive jaundice in three, diarrhoea in one, sudden massive bleeding from gastric varicosities due to prehepatic portal hypertension caused by pancreatic head tumour in one, and bruise in one patient were registered preoperatively. US and CT in all, angiography in one, octreoscan in two and PET scan in one patient were performed. Whipple's

procedure was performed in six and distal pancreatectomy in two patients, as well as systemic lymphadenectomy in all and excision of liver secondary tumours in two patients. In the patient with massive gastric bleeding a total gastrectomy was performed first, followed by Whipple's procedure a month later.

Results R0 resection was achieved in all patients. Lymph nodes metastases were found in six patients. Six patients were given chemotherapy. One patient died 3 years after surgery, seven are still alive, on average 2.5 years. A local recurrence after distal pancreatectomy that occurred 5 years after surgery was successfully resected and the patient is on peptide-receptor radiotherapy. In other six patients there were no local recurrence or distant metastases.

Conclusion With aggressive surgery and chemotherapy fair results can be achieved in well differentiated endocrine carcinomas of the pancreas.

Keywords: pancreas; well differentiated endocrine carcinoma; aggressive surgery; aggressive chemotherapy

Примљен • Received: 17/02/2010

Прихваћен • Accepted: 14/09/2010