

## ДВА СЛУЧАЈА ПОЛИПЕПТИДНОГ ТУМОРА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА ОД КОЈИХ ЈЕ ЈЕДАН С ЦЕНТРАЛНОМ ШУПЉИНОМ КОЈА ЈЕ ФИСТУЛИЗИРАЛА У ДУОДЕНУМ

Радоје ЧОЛОВИЋ<sup>1</sup>, Никица ГРУБОР<sup>1</sup>, Марјан МИЦЕВ<sup>1,2</sup>, Наташа ЧОЛОВИЋ<sup>3</sup>,  
Вера ТОДОРОВИЋ<sup>2</sup>, Милена ЋОСИЋ-МИЦЕВ<sup>1</sup>

1. Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за медицинска истраживања, Медицински факултет, Београд;
3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Панкреасни полипептидни тумори (ПП-оми) су ретки, често малигни тумори ПП ћелија ендокриног панкреаса који луче панкреасни полипептид. Ови тумори немају специфичну симптоматологију. Клиничка слика одговара тумору као таквом. Аутори приказују две болеснице са ПП-омом панкреаса. Прва жена је имала 55 година и код ње је урађена цефалична дуоденопанкреатектомија због тумора главе панкреаса са централном шупљином која је садржавала гас јер је комуницирала са дуоденумом. Имунохистохемијским испитивањима утврђено је да се радило о ПП-ому са јаком генерализованом имунореактивношћу са антителима против хромогранина (*Chromogranin A* (*ChrA*), неурон-специфичне енолазе и панкреасног полипептида за више од 95% ћелија и коекспресијом соматостатина у 35% ћелија и вазоактивним интестиналним пептидом (ВИП) у мање од 5% ћелија. Након нормалног постоперативног тока болесница је без икаквих тегоба за шест месеци добила 20 килограма у телесној маси. Друга болесница, стара 19 година, имала је полинодозни тумор скоро целог панкреаса и код ње је три године раније у другој установи извршена локална ексцизија „добро ограниченог тумора из главе панкреаса“. Код ње смо урадили тоталну дуоденопанкреатектомију. Имунохистохемијским испитивањима констатована је јако генерализована имунореактивност с антителима против хромогранина А, неурон-специфична енолаза и ПП (панкреасног полипептида) за више од 95% ћелија. Глукагон је био експримиран у ретким фокусима (мање од 1% ћелија), а соматостатин сасвим ретко и појединачно, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције. Три године после операције болесница је умрла од мултиплих метастаза у јетри.

*Кључне речи:* полипептидни тумор панкреаса, дуоденум, фистула, дуоденопанкреатектомија.

### УВОД

Тумори ПП ћелија Лангерхансових острваца су ретки, обично малигни, тумори који упркос високој секреторијској панкреасној полипептиди (ПП) немају карактеристичну симптоматологију, већ се обично презентирају као обични тумори панкреаса. Чисти ПП-оми, који садрже искључиво ПП ћелије, врло су ретки. Најчешће бар изванредан део ћелија лучи и друге хормоне. Природа тумора доказује се искључиво имунохистохемијски. Без тих метода ови тумори се често погрешно дијагностикују као карциноми.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

1. Болесница стара 55 година примљена је 9. јула 2001. године због болова у епигастријуму и под левим ребарним луком, мучке, гађења, повраћања, опстипације, губитка апетита и губитка у тежини, који су трајали око месец дана. Клинички, била је врло слабо ухрањена с палпабилним, лакоосетљивим, фиксираним тумором у епигастријуму нешто удесно од средње линије. Стандардни лабораторијски налази, укључујући билирубин, алкални фосфатазу и гама ГТ, били су у границама нормалних вредности осим убрзане седиментације од 74 mm/h. Рендгенски преглед гастроуденума био је без нарочитих промена.

Ултрасонографски у глави панкреаса и процесусу унцинатусу запажена је овална, ехохетерогена (хиперехогена и хипоехогена) туморска формација промера 7×6×5 cm, која није условљавала застој у панкреасној води који је био промера 2,5 mm. Спољне контуре тумефакције нису биле јасне. Тело и реп панкреаса били су без промена.

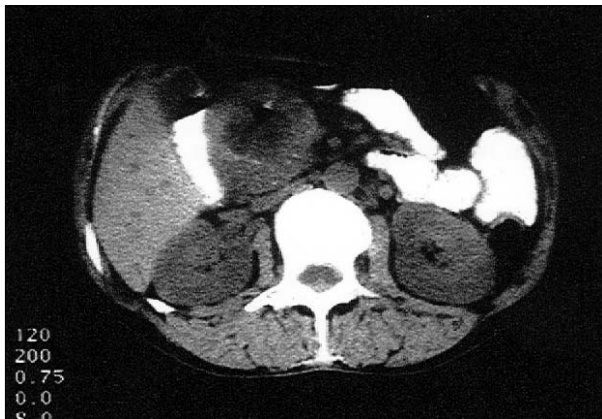
Ендоскопски поред интермитентне клизајуће хитус херније виђени су знаци екстремуралне компресије на прву и трећу порцију дуоденума, а ендоехоскографијом виђена је режњевита нехомогена тумефакција промера око 40 mm.

На СТ у пројекцији главе панкреаса виђена је солидна, хетеродензна туморска маса промера 50×50×60 mm, која је у средини садржавала гас „вероватно због апсцедирања или фистулизације с цревом“ (Слика 1). Изгледало је да тумор инфилтрује зид дуоденума. Није било дилатације жучних водова. Остатак панкреаса и панкреасни вод били су нормалног изгледа.

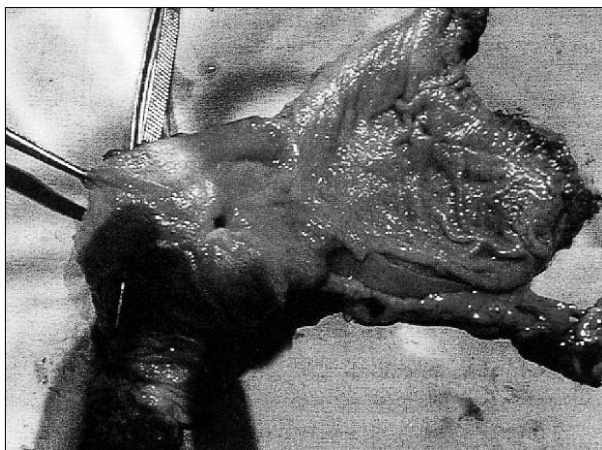
Болесница је оперисана 26. јула 2001. године кроз обострану субкосталну лапаротомију и урађена је класична цефалична дуоденопанкреатектомија по Виплеу (*Whipple*) са стандардном лимфаденектомијом. Постоперативни ток је био уредан. Пет месеци након операције болесница је била без тегоба и дошла је 20 килограма у телесној маси.

## Патихистолошки извештај

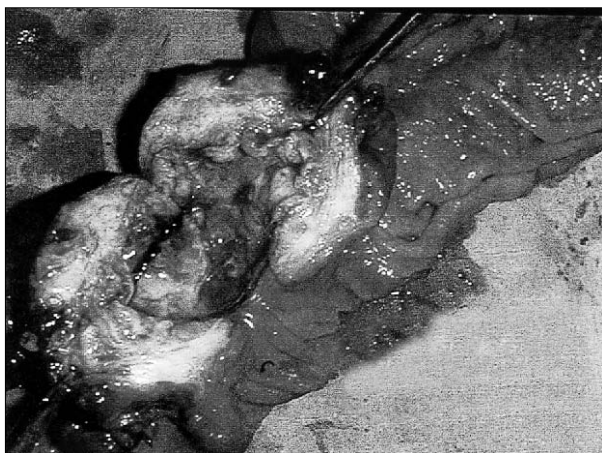
Анализиран је ресецирани дистални део желуца, дужине по великој кривини 105 *mm*, а по малој 85 *mm* са дуоденумом дужине 140 *mm* и главом панкреаса величине 40×30×30 *mm*. Ватерова папила је била



СЛИКА 1. Тумор у глави панкреаса на СТ у чијем се центру налазила шупљина испуњена гасом.  
FIGURE 1. The mass within the head of the pancreas on CT with the central cavity filled with gas.



СЛИКА 2. Отвор у дуоденуму који је водио у централну шупљину тумора.  
FIGURE 2. The opening in the duodenum leading into the central tumor cavity.



СЛИКА 3. Тумор на пресеку на коме се види централно постављена шупљина.  
FIGURE 3. The mass on cross section with the central tumor cavity.

уредна, а дуктус холедохус је био проходан. На 32 *mm* од пилоруса у Д2 сегменту дуоденума налазила се улцерација промера 5 *mm*, која је водила у цистично промењени централни део тумора главе панкреаса (Слика 2). Туморска маса је била сива, солидна, фино гранулирана са неправилно екскавираним центром, делом испразњеног хеморагичног садржаја. Посебно су достављене групе лимфних нодуса.

У дијагностици су коришћени: *H&E* мултипли серијски пресеци, *IHH* – имунохистохемијско испитивање хистогенезе тумора антихуманим моноклонским антителима: анти-*CK*, анти-алфа-1 антитрипсин, анти-*NSE*, *ChrA*, инсулин, глукагон, соматостатин, ПП, гастрин, серотонин, ВИП, бомбесин, гастрин (*Dako*), техника *LSAB/AEC* визуелизација.

Туморска маса је била солидноцистичне грађе услед централне псеудоцистичне хеморагичне промене, промера 63×65×50 *mm*, локализована у супериорном и постериорном делу главе панкреаса и екстрапанкреатично (Слика 3).

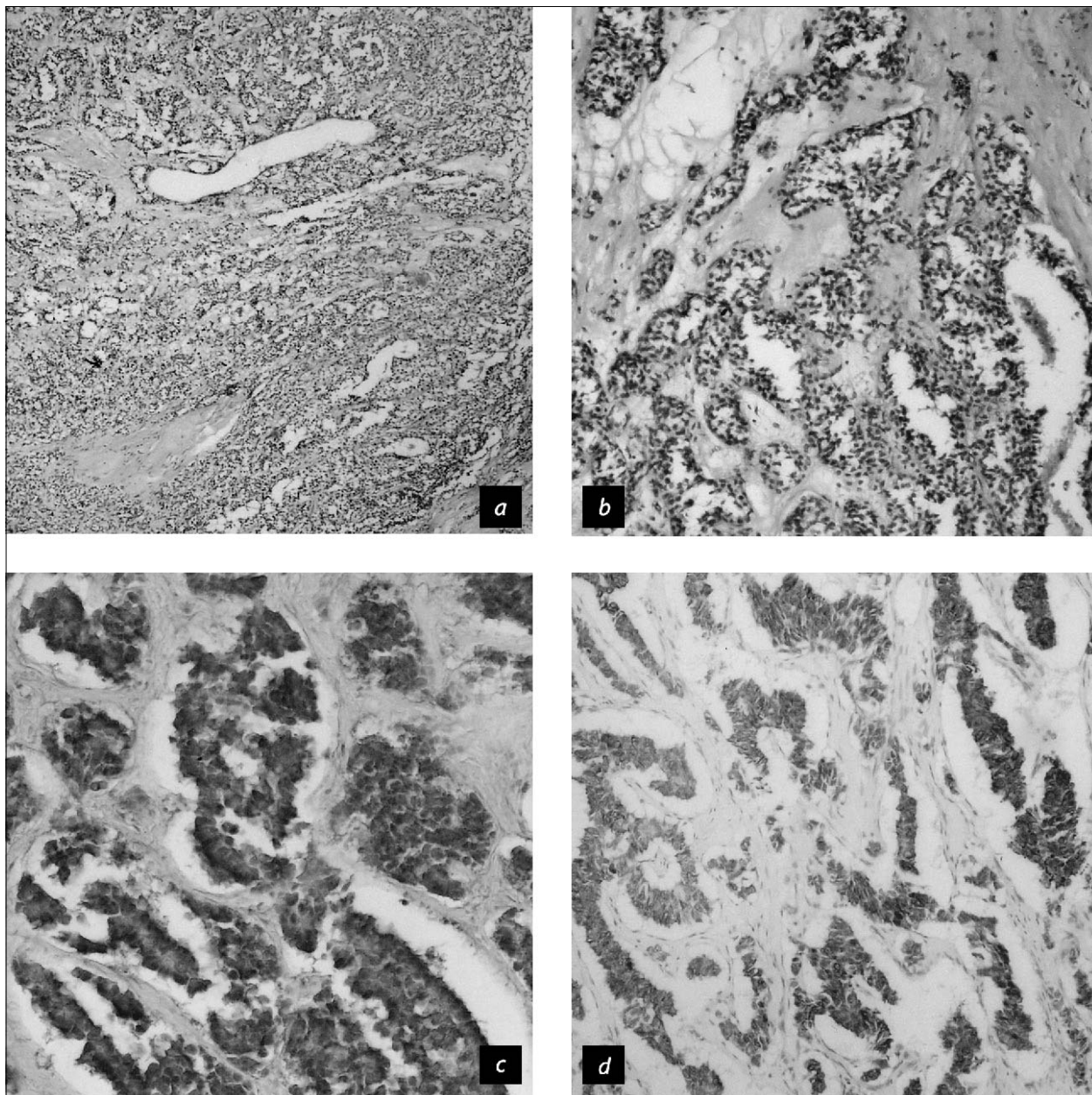
Хистолошки/цитолошки тип је указивао на доминантну алвеоларну, псеудоцистичну а само мањим делом на солидноинсуларну (*nest-like*) хистолошку организацију полигоналних, кубичних или нискоцилиндричних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене умерено фиброзним септама и показивале богату васкуларизацију. Био је карактеристично наглашен релативни целуларни и нуклеарни униформизам (Слика 4 а, б).

Цитолошки имунофенотип је показивао јаку генерализовану имунореактивност са антителима против хромогранина А, неурон специфичне енолазе и панкреасног полипептида за више од 95% ћелија. Соматостатин је био коекспримиран у више од 35 % ћелија, а ВИП у мање од 5% ћелија, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције (Слика 4 ц, д).

Целуларна анаплазија је била ниска (релативна нуклеарна униформност), а митотски индекс је био 0/10 *HPF*. Није било праве туморске некрозе, раст тумора је био експанзиван, окружен дебелом фиброзном капсулом која је била адхерентна уз зид дуоденума.

Васкуларна и локална инвазија нису уочене. Анализиране лимфне жлезде су биле негативне на метастазе, а степен хистолошког малигнитета био је 0. Стадијум туморске болести био је *pTNM: T 2 N 0 (0/10) Mx L 0 V 0*. Линије и планови ресекције су били без елемената тумора, *PHDG*: ПП-ома *pancreatitis* (са фокалном соматостатинском коекспресијом).

2. К. А., историја болести 956/94, ученица, 19 година, оперисана први пут пре три године у другој установи када је урађена ексцизија „неуроендокриног” тумора главе панкреаса. Два месеца пре пријема у нашу установу, у истој установи урађена је реоперација на којој је узета биопсија тумора који је схваћен као иноперабилан. Након операције развила се спољна панкреасна фистула која није показивала знаке спонтане санације. То је био разлог што је упућена у нашу установу. На донетим снимцима СТ у



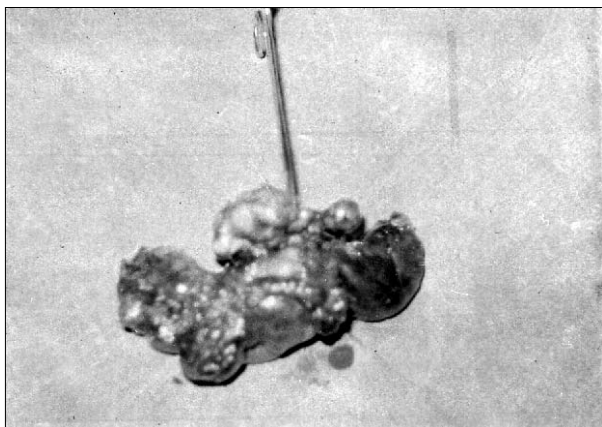
СЛИКА 4 (а, б, ц, д). Псеудоцистични епителни тумор панкреаса с едематозном, растреситом везивном стромом и фиброзном псеудокапсулом према компримованом панкреасном паренхиму (доле лево, Слика 4а, HE 64x) у очуваној периферној зони је показивао доминантно ацинарну или тубуло-алвеоларну карциноидну (тип C) хистолошку грађу (Слика 4б, HE 112x). Имунохистохемијски је показан ПП ендокрини профил у готово свим испитиваним ћелијама (Слика 4ц, HE 112x) са соматостатинском коекспресијом у 35% испитиваних ћелија (Слика 4д, HE 64x).

FIGURE 4 (a, b, c, d). Pseudocystic pancreatic epithelial tumour showed edematous loose connective tissue stroma and fibrous pseudocapsular border (down left, Figure 4a, HE 64x) with dominant acinar or tubulo-alveolar carcinoid histological pattern (type C) in well preserved peripheral zone (Figure 4b, HE 112x). Immunohistochemical examination revealed clear PP endocrine profile in almost all tumoural cells (Figure 4c, HE 112x) and additional somatostatin co-expression in 35% of examined cell population (Figure 4d, HE 64x).

остатку панкреаса био је видљив доста добро ограничен полинодозни тумор који је изгледао ресектабилан. Након уобичајене припреме болесница је поново оперисана. У глави и телу панкреаса нађен је један полинодозни тумор, а здраво панкреасно ткиво постојало је само у малом делу репа панкреаса (Слика 5). Ипак, било је могуће урадити тоталну дуоденопанкреатектомију са стандардном лимфаденектомијом. Постооперативни ток је био у основи добар, уз мању инфекцију оперативне ране и регулацију насталог дијабетеса.

#### Патохистолошки преглед

Анализиран је у блоку ресекован део желуца дужине 65 mm, са дуоденумом и панкреасом. Слузница и зид желуца били су без промена. У почетном дуоденуму непосредно испод пилоруса налазило се избочење слузнице промера око 3×3 cm (притисак споља) непромењене површине. На доњем рубу те лоптасте избочине слузнице, а на 35 mm испод пилоруса налазила се дубока улцерација полулучног облика промера 10×5 mm на задњем зиду, а на 15 mm изнад папиле.



СЛИКА 5. Ресецирани препарат с мултинодалним променама.  
FIGURE 5. Resected specimen with a multinodal mass.

Дно улцерације било је прекривено фибрином, хиперемичних рубова. Папила је била без промена. Остали део дуоденума такође је био без промена. На пресеку кроз лоптасту избочину слузнице дуоденума видео се лоптаст, полилобулиран јасно ограничен тумор, са псеудокапсулом у глави панкреаса који је инфилтровао дуоденум све до субмукозе. Површина полилобулираног тумора била је беличаста, највећи лобулус који је проминирао у лумен био је промера  $6 \times 4 \times 3$  cm, са осталим лобулусима, којих је било три, наслоњеним и везаним за централни, највећи, а који су били промера  $2 \times 2 \times 1,5$ ,  $4,5 \times 2 \times 2$  и  $3 \times 2 \times 2$  cm. На пресеку сви су били неправилне, нехомогене, лако-влакнасте структуре, чвршће конзистенције, беличасто-ружичастих неправилних и међусобно сливених поља. На главу панкреаса, у којој се налазио тумор, настављало се тело које је било јако едематозно, на пресеку без видљиве грађе панкреаса. Реп је био нешто чвршће конзистенције, на пресеку јасне лобуларне грађе. Ресековани део јејунума био је дужине 24 cm и делом мезентеријума у коме су се налазили увећани лимфни нодуси величине и до 15 mm; едематозне слузнице зида биле су без промена.

#### Хистолошки/цитолошки тип: Тип В (трабекуларни)

Доминантна трабекуларна и ретко солидна хистолошка организација полигоналних, кубичних или високоцилиндричних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене дебљим фиброзним септама, местимично са амилоидизованом стромом, и које су показивале богату васкуларизацију (Слика 6 а). Оскудна еозинофилна цитоплазма ћелија често је потишћивала ексцентрично постављена једра. Приметна је била ниска нуклеарна анаплазија, мада се фокално видео и целуларни и нуклеарни униформизам. Тумор је имао инфилтративни раст у околину и био обилно присутан у готово свим венулама и неким лимфатичима.

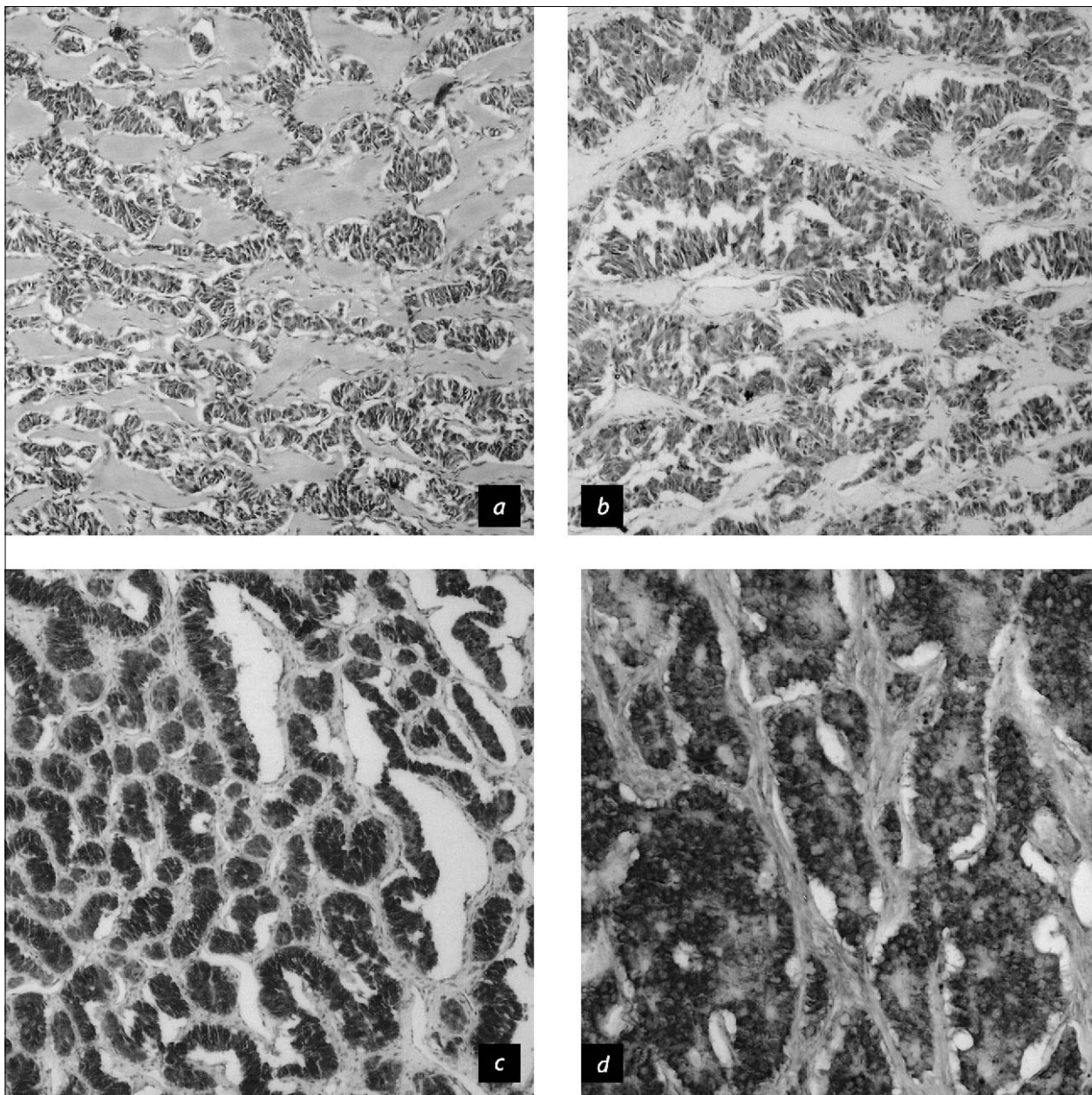
Цитолошки имунофенотип: Јако генерализована имунореактивност с антителима против хромогранина А, неурон-специфичне енолазе и панкреасног

полипептида утврђена је за више од 95% ћелија (Слика 6б, ц, д). Глукагон је био експримиран у ретким фокусима (мање од 1% ћелија), а соматостатин сасвим ретко и појединачно, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције.

Целуларна анаплазија је била ниска, фокално наглашена, митотски индекс био је  $1/10$  HPF. Туморска некроза била је централна, мања од 50%. Строма је била фибро-склеротична и виђена је централна некротична псеудоцистична промена. Раст тумора је био инфилтративан у свим околним правцима. Локална инвазија захватала је зид дуоденума и перипанкреатично масно ткиво. Васкуларна инвазија је била позитивна: лимфатична (+), венуларна (+++). Лимфни нодуси нису садржавали елементе тумора (0/8). Степен хистолошког малигнитета није градиран. Стадијум туморске болести био је: рецидивантни тумор (pTNM: RT 3 N 0 (0/8) Mx L 1 V 1); PHDG: ПП-ома *malignum (infiltrativum) capitis pancreatis*.

#### ДИСКУСИЈА

ПП ћелије су ендокрине ћелије локализоване на периферији Лангерхансових острваца, али се појединачне ПП ћелије могу наћи и у езокрином панкреасу [1, 2]. ПП ћелије су у човека локализоване претежно у глави панкреаса и процесус унцинатусу, док су панкреасне А ћелије, које луче глукагон и пептиде који настају из проглукагона, у највећој мери концентрисане у телу и репу панкреаса [1]. Хумани ПП (хПП) садржи 36 аминокиселина и има МТ од 4.240 Далтона. Осим ПП ћелија, ПП луче и ацинусне ћелије панкреаса. Секреција ПП расте с годинама, у дијабетичара, у хроничној бубрежној слабости и у неким апудомима [3–6]. ПП се ослобађа као одговор на узимање хране, при чему су протеини и масти најјачи стимулатори лучења [2]. Већ пет минута после јела ниво ПП расте у крви, што указује на неурогену стимулацију лучења ПП-а преко холинергичних нерава, који инервишу панкреас, а достигнути ниво се одржава у гастричној и интестиналној фази. ПП пролази хематоенцефалну баријеру и утиче на вагалну активност можданих једара. Цефалична вагална стимулација започиње већ при погледу на храну, мирису и окусу хране. Трункална ваготомија, инфузија атропина и дијабетичка неуропатија панкреасних нерава (тзв. дијабетична аутономна неуропатија) поништавају ову фазу секреције. Зна се да ПП инхибира панкреасну секрецију [7], доводи до спланхничке вазоконстрикције [8], има релаксирајући ефекат на жучну кесу, благо инхибира пентагастрином стимулисану секрецију желудачне киселине и има разне стимулаторне ефекте на гастроинтестинални тракт. Није јасно зашто висок ниво ПП код ПП-ома не доводи до специфичних симптома. Повећан ниво ПП може потицати од чистог ПП-ома, од мешовитих тумора који садрже ПП ћелије и од ПП ћелијске хиперплазије [9]. ПП може бити повећан чак и у одсуству



СЛИКА 6 (а, б, ц, д). Насупрот првом случају, микроскопски преглед другог презентованог тумора показао је готово искључиви трабекуларни карциноидни (тип В) хистолошки тип грађе (Слика 6а, HE 64x) с умереном имунореактивношћу ћелија на моноклонска антитела против неурон специфичне енлазе (Слика 6б, HE 64x) и јаком имунореактивношћу ћелија на моноклонска антитела против хромогранин А (Слика 6ц, HE 64x) као и анти-ПП у скоро комплетно испитиваној ћелијској популацији (Слика 6д, HE 112x).

FIGURE 6 (a, b, c, d). Contrary to case 1, microscopic examination of second presented tumour showed almost exclusive trabecular carcinoid (type B) histological pattern (Figure 6a, HE 64x) with moderate anti-neuron specific enolase (Figure 6b, HE 64x) and strong anti-chromogranin A (Figure 6c, HE 64x) as well as anti-PP antibody immunoreactivity in nearly complete examined cell population (Figure 6d, HE 112x).

ендокриних тумора, али се применом атропин-супримирајућег теста може разликовати нормална секреција од секреције која потиче из тумора [10]. ПП се појачано лучи са годинама, у злоупотреби алкохола, узимању лаксатива, дуоденалном улкусу, код узимања лекова (еритромицина и цисаприда), у дијабетесу, у инсулином изазваној хипогликемији итд. [11].

Одстрањење ПП врше бубрези и васкуларно корито. Код бубрежне слабости ниво ПП-а расте [12]. Тумори Лангерхансових острваца обично садрже више од једног типа ендокриних ћелија. ПП се најчешће лучи у випомима и глукагономима [6]. Пове-

ћани ниво ПП је и маркер низа других гастроинтестиналних тумора, као што су гастрином, инсулином, неки карциноиди који експримирају и ПП итд. [12, 13]. Више од 50% ендокриних тумора лучи ПП [14]. ПП је користан плазма маркер код радиографски евидентних тумора острваца панкреаса код болесника с мултиплом ендокрином неоплазијом типа I [15]. Чисти ПП-оми су врло ретки. Према мишљењу Белоуса (Bellows) и сарадника [11], до 1998. године описано је само 20 случајева чистих ПП-ома. ПП-оми се јављају у свим годиштима [16]. Уз ПП-оме може постојати и мултипла ендокрина неоплазија [16].

ПП-оми могу бити и бенигни и малигни. Малигни ПП-оми метастазирају у јетру и кости [17]. Као и нефункционални тумори ендокриног панкреаса, тако се и ПП-оми клинички презентирају као тумори, а не својим секреторним продукцима [18, 19]. Често се дешава да се и једни и други тумори презентирају симптомима и знацима метастатског тумора јетре, тј. кахексијом, абдоминалним болом и хепатомегалијом, па се тачна дијагноза поставља хистолошким, а пре свега имунохистохемијском анализом биопсијског материјала. Типични болесник с ПП-омом или нефункционалним тумором ендокриног панкреаса је стар од 40 до 60 година [18, 20].

Дијагноза ПП-ома се ретко кад поставља пре операције [20]. Пошто немају специфичну симптоматологију, ови тумори се преоперативно најчешће сматрају карциномима, па се хормонско испитивање често и не изврши. Око 20% ових тумора су чак асимптоматични, па су случајно налажени на операцији или обдукцији [20]. Без хистолошке и имунохистохемијске анализе, ови тумори се не могу разликовати од других малигнух тумора панкреаса. Болесника код кога је раније била постављена дијагноза метастатичног аденокарцинома панкреаса а који преживи више од пет година треба сматрати сумњивим на ПП-ом или нефункционални тумор панкреаса [21]. У време дијагнозе ПП-ом је обично већи од 5 *cm* и скоро увек малиган [18, 20, 22]. ПП-оми и нефункционални тумори се биолошки понашају слично и лече се на сличан начин [23, 24]. Дијагноза ПП-ома могућа је само имунохистохемијским испитивањима.

Хируршка ексцизија је најбољи начин лечења. И палијативне операције су оправдане ако постоје озбиљни симптоми, као што су, на пример, болови после јела услед опструкције панкреасног вода [25]. Одређивање ПП се може користити не само за постављање евентуалне преоперативне дијагнозе, већ и за праћење ефеката терапије, хируршке ресекције и хемиотерапије ПП-ома [21]. Поновни пораст нивоа ПП може указати на појаву метастаза. Стрептозоцин може довести до смањења ПП па чак и до нормализације вредности ПП [17].

## ЛИТЕРАТУРА

- Solcia E, Capella C, Buffa R. Endocrine cells of the digestive system. In: Johnson RL et al.(eds). Physiology of the gastrointestinal tract. Raven Press, NY 1987:111.
- Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. Gastroenterology 1983;85:1411.
- Adrian TE, Besterman HS, Cooke TC, Bloom SR, Barnes AJ, Russell RCG. Mechanism of pancreatic polypeptide release in man. Lancet 1977;1:161-163.
- Berger D, Crowther RC, Floyd J CJr, Pek S, Fajans SS. Effects of age on fasting levels of pancreatic hormone in man. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1183-1189.
- Zamers CB, Diemel CM, Van Leer E, Van Lensen R, Peetoom JJ. Mechanism of elevated serum pancreatic polypeptide concentration in chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1982;55:922-925.
- Bloom SR, Palak JM, Welbourn RB. Pancreatic apudoma. World J Surg 1975;3:587-595.
- Chey WY. Hormonal control of pancreatic exocrine secretion. In: Go V et al.(eds). The pancreas. Raven Press, New York 1993:403.
- Janson RE, Efendic S. Pancreatic polypeptide and splanchnic blood flow in anesthetized rats. Peptides 1995;16:1253-1256.
- Schwartz TW. Pancreatic polypeptide(PP) and endocrine tumours of the pancreas. Scand J Gastroenterol Suppl 1979;53:93-100.
- Adrian TE, Utenthal LO, Williams SJ, Bloom SR. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med 1986 Jul 31;315(5):287-291.
- Bellows C, Haque S, Jaffe B. Pancreatic polypeptide islet cell tumor: case report and review of the literature. J Gastrointest Surg 1998 Nov-Dec;2(6):526-532.
- Brand SJ, Schmidt WE. Gastrointestinal hormones. In: Yamada T et al (eds). Textbook of gastroenterology. Second ed. JB Lippincott comp., Philadelphia 1995:25-71.
- Tomita T, Kimmel JR, Friesen SR, Doull V, Pollock HG. Pancreatic polypeptide in islet cell tumors. Morphologic and functional correlations. Cancer 1985 Oct 1;56(7):1649-1657.
- Polak JM, Bloom SR, Adrian TE, Heitz P, Bryant MG, Pearse AG. Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas, and glucagonomas. Lancet 1976 Feb 14;1(7955):328-330.
- Mutch MG, Frisella MM, De Benedetti MK, Doherty GM, Norton JA, Wells SA Jr, Lairmore TC. Pancreatic polypeptide is a useful plasma marker for radioographically evident pancreatic islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. Surgery 1997;122:1012-1019.
- Strodel WE, Vinik AI, Lloyd RV, Glaser B, Eckhauser FE, Fiddian-Green RG, Turcotte JG, Thompson NW. Pancreatic polypeptide-producing tumors. Silent lesions of the pancreas? Arch Surg 1984 May;119(5):508-514.
- Tomita T, Friesen SR, Kimmel JR. Pancreatic polypeptide-secreting islet cell tumor. A follow-up report. Cancer 1986 Jan 1;57(1):129-133.
- Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE et al. Somatostatinomas, Pp-omas and neurotensinomas. Semin Oncol 1987;14:263-287.
- Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Herman RE. Pancreatic islet cell tumors. Surgery 1986;99:671-675.
- Kent RB, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 1981;193:185-189.
- Mulholland MW, Moosa AR, Ziddle RA. Pancreas: Anatomy and structural anomalies. In: Yamada T et al(eds): Textbook of gastroenterology. Second ed. JB Lippincott comp., Philadelphia 1995: 2059.
- Koppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. Pathol Res Pract 1988;183:155-159.
- Bardram L, Agner T, Hagen C. Level of alpha subunits of gonadotropin can be increased in patients with malignant tumors and apparently benign disease. Acta Endocrinol (Copenh) 1988;118:135.
- Von Katesh S, Ordonez NG, Ajani J et al. Islet cell carcinoma of the pancreas: a study of 98 patients. Cancer 1990;65:354-360.
- Pullan RD, Scriven MW, O Dowd J, Edwards AT, Lewis MH. Malignant pancreatic polypeptide secreting tumour of islet cells: a case for aggressive surgical palliation. HPB Surgery 1993;6:301-307.

## TWO PP-OMAS OF THE HEAD OF THE PANCREAS ONE OF WHICH WITH CENTRAL NECROSIS FISTULATED INTO THE DUODENUM

Radoje ČOLOVIĆ<sup>1</sup>, Nikica GRUBOR<sup>1</sup>, Marjan MICEV<sup>2</sup>, Nataša ČOLOVIĆ<sup>3</sup>, Vera TODOROVIĆ<sup>2</sup>, Milena ČOSIĆ-MICEV<sup>1</sup>

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Institute for Medical Research, University Clinical Center, Medical Faculty, Belgrade
3. Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

PP omas are rare, usually malignant tumours of the PP cells of the Langerhan's islets which secrete pancreatic polypeptide. The authors present two women operated for PP-omas of the pancreas. The first was 55 year-old woman in whom we did a cephalic duodenopancreatectomy (Whipple's procedure) for the tumor of the head of the pancreas with central cavity containing gas due to communication with the duodenum. Immunohistochemistry showed a PP oma with strong generalised immunoreactivity with antibodies against Chromogranin A, neuron specific enolase and PP with more than 95% of tumor cells and coexpression of somatostatin in 35% and VIP in less than 5% of tumor cells. Following uneventful recovery the patient stayed symptom free so far and put 20 kilograms in weight. The second patient was 19 year-old girl with a multinodal tumor of almost the entire pancreas in whom a local excision of the nodal mass of the head of the pancreas had been carried out in the other hospital, three years ago and relaparotomy and tumor biopsy a month before admission to our institution. In her we did a total duodenopancreatectomy

and standard lymphadenectomy for a multinodal mass occupying almost the entire pancreas. Immunohistochemistry showed a strong generalised immunoreactivity with antibodies against Chromogranin A, Neuron specific enolase and PP for more than 95% of tumor cells. Glucagon was expressed in few foci (in less than 1% of cells), somatostatin was expressed very rarely in single cells while the rest of tumor markers did not show a visible immunologic reactions in the majority of tumor cells. Three years after surgery she died due to multiple liver secondaries.

*Key words:* PP-oma, duodenum, fistula, duodenopancreatectomy.

Radoje ČOLOVIĆ  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinički centar Srbije  
Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 07 15, lokal 133