

КАРЦИНОИД ПАНКРЕАСА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Марјан МИЦЕВ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ², Сергеј ЗОГОВИЋ¹,
Божо ТРБОЈЕВИЋ³, Мирјана СТОЈКОВИЋ¹

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за болести ендокриног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карциноиди су тумори порекла аргентафиних ћелија које се налазе дуж целог дигестивног система, па и у панкреасу, али и од примитивних матичних ћелија, које се могу диферентовати у било коју врсту зрелих ћелија што луче хормон. Најчешће се јављају у апендиксу, ректуму и илеуму. Карциноид панкреаса је веома редак тумор. До сада је описано мање од 50 оболелих особа. У литератури се срећу и под именима „панкреасни серотонином“ и „тумор панкреаса који лучи серотонин“. Због своје реткости они су необичан узрок карциноидног синдрома. Карциноиди панкреаса не дају увек карциноидни синдром, па изостанак синдрома не искључује дијагностику тумора. Преоперациона дијагностика се заснива на клиничкој слици, испитивању ултразвуком, компјутеризованом томографијом, магнетском резонанцијом, ангиографијом, мерењу концентрације серотонина у серуму и пет-хидрокси-индол-сирћетне киселине у урину, а постоперационо хистолошким и хистохемијским испитивањима. Тумор је знатно чешће малигни. У време постављања дијагнозе код више од 50 посто болесника откривају се метастазе тумора. Лечење је хируршко, док остали методи лечења дају слабе резултате. Појава метастаза знатно ограничава домете хируршке терапије. Приказана је 57. година стара болесница с карциноидним синдромом изазваним малигним карциноидом у глави панкреаса, који је успешно ресециран цефаличном дуоденопанкреатектомијом и сачуваним пилорусом. Дијагноза карциноида потврђена је хистолошким и хистохемијским испитивањима. Више од 8 месеци после хируршке операције болесница је без тега и с нормалним резултатима биохемијских анализа и налазом ултрасонографије.

Кључне речи: панкреас, малигни карциноид. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Карциноиди су тумори који потичу од аргентафиних ћелија које се налазе дуж целог дигестивног система, укључујући вод и ацинусе панкреаса, али и од примитивних матичних ћелија које се могу диферентовати у било коју врсту зрелих ћелија што луче хормон [1]. Најчешће се налазе у апендиксу, ректуму и илеуму [1]. Карциноид панкреаса се назива и „панкреасни серотонин“ или „тумор панкреаса који лучи серотонин“ [2].

Карциноид панкреаса је веома редак. Необичан је узрок карциноидног синдрома [3]. Нагаи и сарадници [1] су до 1992. године у литератури на енглеском језику нашли само 13 публикованих случајева овог тумора. Исти број су нашли и Хилер (Hiller) и сарадници [4] 1998. Међутим, Маурер и сарадници [5] су од 1966. до 1995. године нашли 29 публикованих болесника с овим тумором, а Мао и сарадници [2] 1998. укупно 43, од којих су 38 (88 посто) били малигни, а 5 (12 посто) бенигни. До сада је приказано мање од 50 карциноида панкреаса [1–30].

Приказ болеснице

Болесница, стара 57 година, пензионер, боловала је од повишеног притиска крви последњих 10 година. С лековима, принормом и лометазидом, постигнута је задовољавајућа регулација притиска крви. У последње време осећала је изненадне скокове притиска крви, праћене црвенилом лица, чешћим мокрењем, тахикардијом и општим лошим стањем. У последња 2–3 месеца напади су постали чешћи и тежи.

Клинички налаз је био практично нормалан. Осим убрзане седиментације еритроцита (88 *mm/h*) сви стандардни

лабораторијски налази су били у границама нормалних опсега.

Ултрасонографијом је откривена у централном делу главе панкреаса инкапсулисана, округла, хетерогена, претежно хипоехогена промена, промера 30,6 × 31,7 *mm* (Слика 1). Остали налаз био је у границама нормалног. Компјутеризованом томографијом је потврђен претходни налаз ултрасонографијом (Слика 2). Због сумње на карциноид

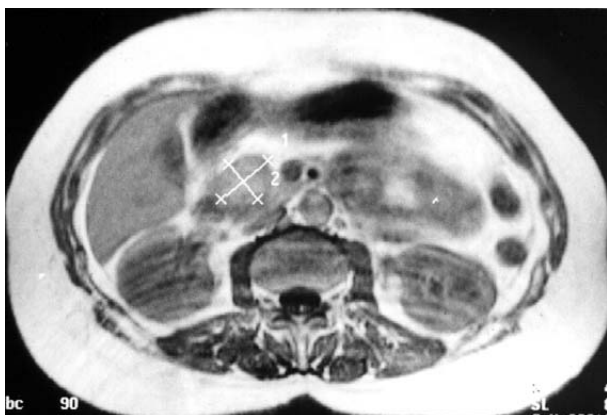


СЛИКА 1. Ултрасонограм показује округлу, инкапсулисану промену у глави панкреаса, промера 30,6 × 31,7 *mm*.

FIGURE 1. Ultrasonographic presentation of a mass within the head of the pancreas 30.6 × 31.7 mm in diameter.

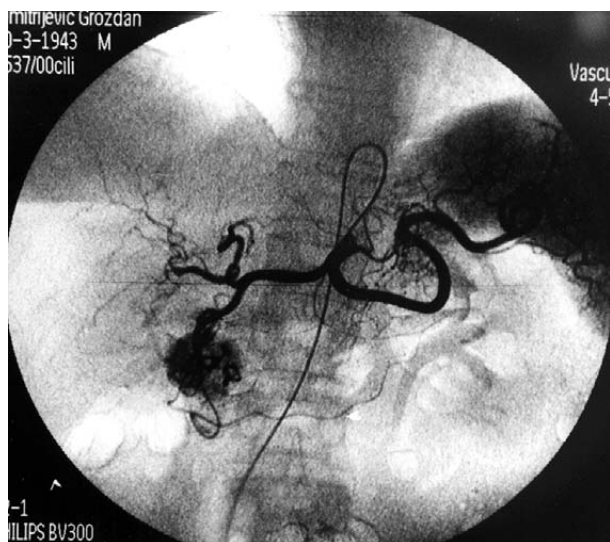
панкреаса испитивани су серотонин у крви, $3,75 \text{ nmol/L}$ (нормално: $0,28-1,30 \text{ nmol/L}$), и пет-хидрокси-индол-сирћетна киселина (5-HIAA) у урину који је била $88,6 \text{ nmol/24h}$ (нормално: $10,4-41,6 \text{ nmol/24h}$) методом *HPLC*. Целијачна ангиографија је указала на кружну, јасно ограничену, добро васкуларизовану промену у сливу гастродуоденалне артерије (Слика 3). Вена порте била је нормалног изгледа.

Под вероватном дијагнозом карциноида главе панкреаса болесница је хируршки оперисана путем обостране супкосталне лапаротомије 8.05.2000. Нађен је централно локализован тумор у глави панкреаса који није пробио капсулу. Није било ни увећаних лимфних жлезда у околини, нити видљивих ни палпабилних секундарних депозита у јетри. Урађена је цефалична дуоденопанкреатектомија с очувањем пилоруса, по Лонгмајер-Траверсу, с радикалном лимфаденектомијом. Реконструкција је извршена термино-терминалном панкреатико-јејуностомијом, термино-латералном хепатико-јејуностомијом на истој вијузи, ретроколично доведена у супхепатични простор и антеколичном термино-латералном дуодено-јејуностомијом. Постоперациони ток био је нормалан. Две недеље после хируршке операције болесница је напустила болницу у добром стању. Осам месе-



СЛИКА 2. Компјутеризовани томограм приказује масу тумора у глави панкреаса.

FIGURE 2. A tumorous mass within the head of the pancreas on CT.



СЛИКА 3. Ангиографија приказује хиперваскуларизовану промену у глави панкреаса која је иригисана из гастродуоденалне артерије.

FIGURE 3. Angiographic presentation of a hypervascular mass in projection of the pancreatic head which is irrigated from gastroduodenal artery.

ци после операције болесница је без икаквих тегоба или било каквих налаза који би указали на рецидив болести.

Опис препарата

У глави панкреаса нађена је јасно ограничена, псеудоинкапсулисана формација тумора, промера $32 \times 30 \times 29 \text{ mm}$, мекане, до средњечврсте конзистенције, грануларне грађе, светлосиве боје.

Микроскопски налаз

Доминантно солидно-инсуларна хистолошка организација полигоних, кубичних или високоцилиндричних епителних ћелија, ограничених умерено фиброзним септама, с богатом васкуларизацијом. Наглашен релативни униформизам ћелија и једара (Слика 4). Имунохистохемијским бојењем хуманим моноклонским антителима нађена је јака генерализована имунореактивност против хромограина А, неурон-специфичне енолазе и серотонина, док остала анти тела у највећем броју ћелија тумора нису приказала видљиве имунске реакције (Слика 5). Није било некрозе тумора. У два изолована перипанкреасна лимфна нодуса нађени су метастатски депозити. Степен хистолошког малигнитета тумора био је G-1. Патолошко-хистолошка дијагноза била је малигни карциноид (малигни серотонином).

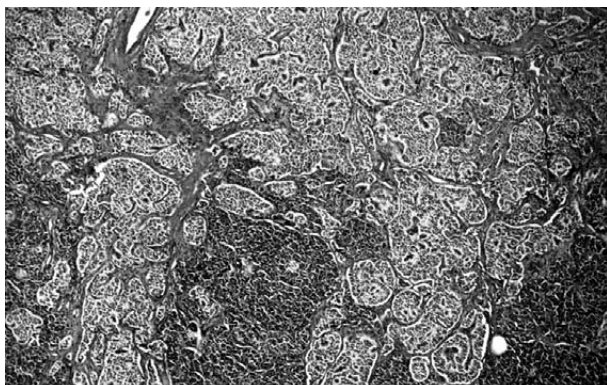
ДИСКУСИЈА

Карциноид панкреаса се два пута чешће јавља код мушкараца [1]. Просечна старост болесника износи око 50 година [1]. У једном збирном приказу 13 болесника, код 11 је био у питању један нодус тумора, док су код два болесника нађена по два нодуса тумора [1].

Карциноид панкреаса је знатно чешће малигни и у време дијагностике обично је већ с метастазама [2, 4]. Код болесника с карциноидним синдромом већа је вероватноћа да су метастазе у јетри [6].

Карциноид панкреаса често не даје типичну симптоматологију. Бол у трбуху, дијареја и губитак у тежини тела најчешћи су симптоми [5]. Карциноидни синдром често изостаје [2]. Од 24 у литератури анализованих случаја обољења, црвенило коже нађено је само код 34 посто болесника [5]. Према томе, изостанак карциноидног синдрома не искључује карциноид панкреаса [4]. Карциноид панкреаса може довести до хроничног панкреатитиса [1, 7, 8]. Тада се може наћи дилатација Вирсунговог канала проксимално од тумора [1].

Дијагноза карциноида панкреаса обично се поставља касно, када је тумор сразмерно велик и кад је обично већ с метастазама [2]. Преоперациона дијагноза карциноида панкреаса заснива се на резултату мерења серотонина у серуму или његовом доказивању у тумору и/или на резултату мерења његовог деривата 5-HIAA у урину [2]. Имунохистохемијска сензитивност тумора на серотонин нађена је код свих анализованих болесника (код 11 од 11), а повећани нивои 5-HIAA код 85 посто (код 17 од 20) анализованих болесника [5]. Бојење сребром изгубило је на значају због много специфичнијих анализа на хор-



СЛИКА 4. Инсултно-трабекулна хистолошка организација тумора с инфилтративним растом према околном паренхимом панкреаса (HE, 64x).

FIGURE 4. Insular and trabecular histopathological pattern of the tumour is evident as well as infiltrative growth towards the surrounding pancreatic parenchyma (HE, 64x).

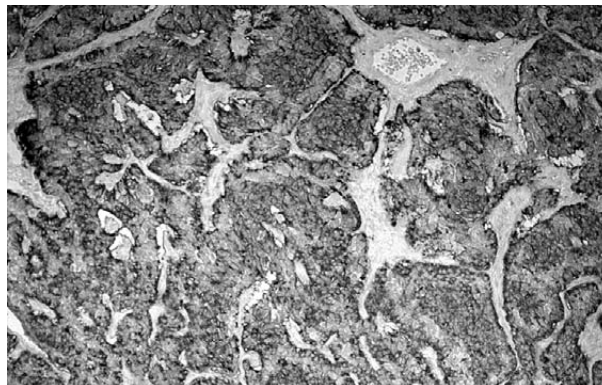
моне [2]. Провокациони тест калцијумом у детекцији инсулинома и карциноидних тумора много мање је поуздан од знатно простијих и сигурнијих споменутих тестова [9]. Тумор макроскопски личи на туморе острваца, па макроскопско разликовање није могуће [10]. Дијагноза се заснива на типичном хистолошком налазу, заједно с повећаним метаболизмом серотонина [5]. За разлику од тумора острваца, имуноцитохемијске анализе указују на серотонин у тумору, а резултати су негативни на полипептидне hormone острваца [11].

Лечење карциноида панкреаса је хируршко кад год је могуће да се тумор одстрани. Као и код других ендокриних тумора панкреаса, за хирурга је врло важна тачна локализација тумора. Ултрасонографија, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција и ангиографија обично су довољне за дијагностику [12, 13]. Последњих година примена ултразвука у ендоскопији добија на значају. Њоме се најчешће приказује округло, хомогено и у односу на паренхим панкреаса лако хипоехоген тумор [8, 13]. Карциноиди панкреаса се могу локализовати и скинтиграфијом ^{111}In -октреотидом који се веже за соматостатинске рецепторе у тумору [13].

Лечење метастаза је покушано секвенцијском васкуларном оклузијом, изоловано и у комбинацији с цитостатским средствима (цисплатин, 150 mg, с доксорубицином, 50 mg). Показало се да се додавањем цитостатских средстава не повећава проценат одговора на терапију, нити се продужава трајање одговора [14].

Неповољна прогноза карциноида панкреаса највише је последица кашњења у дијагностици, што условљава релативно низак проценат ресектабилности и незадовољавајуће време преживљавања после ресекције [2]. Зато, иако спор раст тумора и касна инвазија околних структура чине да је локална ресекција обично могућа, висок проценат метастаза (69 посто) код већине болесника онемогућава дуготрајно преживљавање [5].

Број хормона и амина, које карциноид лучи, или количина биолошки активних неурохормона које



СЛИКА 5. Највећи број ћелија тумора показао је јасну имунохистохемијску реактивност с моноклонским антителима против серотонина (LSAB/AEC, 112x).

FIGURE 5. Most of tumour cell population presented clear immunohistochemical reactivity with anti-serotonin monoclonal antibodies (LSAB/AEC, 112x).

ствара, нису од прогностичке важности у процени да ли је у питању малигном или бенигни тумор. Међутим, изгледа да удруженост ендокриног тумора с ендокриним синдромом указује на малигнитет [5].

ЛИТЕРАТУРА

- Nagai E, Yamaguchi K, Hashimoto H, Sakurai T. Carcinoid tumor of the pancreas with obstructive pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:361-4.
- Mao C, el Attar A, Domenico DR, Kim K, Howard JM. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world literature. *Int J Pancreatol* 1998;23:153-64.
- Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *World J Surg* 1996;20:173-82.
- Miller N, Berlowitz D, Fisher D, Blinder G, Hadas-Halpern I. Primary carcinoid tumor of the pancreas. *Abdom Imaging* 1998;23:188-90.
- Maurer C A, Baer HU, Dyong TH et al. Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features. *Eur J Cancer* 1996;32:1109-16.
- Wilson RW, Gal AA, Cohen C, DeRose PB, Millikan WJ. Serotonin immunoreactivity in pancreatic endocrine neoplasms (carcinoid tumors). *MedPathol* 1991;4:727-32.
- Gettenberg G, Zimbalist E, Marini C. Chronic pancreatitis and pseudocyst formation secondary to carcinoid tumor of the pancreas. *Gastroenterology* 1988;94:1222-4.
- Taidi C, Soyer P, Barge J, Amonyal P, Levesque M. Primary carcinoid tumor of the pancreas, X-ray computed tomographic and echoendoscopic aspects. *J Radiol* 1993;74:347-50.
- Vezzadini C, Poggioli R, Casoni I, Vezzadini P. Use of calcium provocative test in the diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Panminerva Med* 1996;38:255-8.
- Weichert R, Reed R, Creech O Jr. Carcinoid-islet tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1967;165:660-9.
- Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Carcinoid-islet cell tumor in Atlas of Tumor Pathology, Series 2, Fascicle 19, Washington DC Armed Force Institute of Pathology 1984;227-9.
- Villanneva A, Perez C, Llinger J et al. Carcinoid tumors of the pancreas: CT findings. *Abdom Imaging* 1994;19:221-4.
- Scott BA, Gatenby RA. Imaging advances in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 1998;10:37-42.
- Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH et al. Selective hepatic arterial chemoembolisation for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999;17:474-8.
- Peart WS, Porter KA, Robertson JIS et al. Carcinoid syndrome due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet* 1963;1:239-42.
- Van der Sluis J, Choufoer JC, Querido A et al. Metastazing islet-cell tumor of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinoid syndrome. *Lancet* 1964;1:1416-9.
- Castleman B, Me Neely BU. Case record of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1967;276:1313-22.
- Dollinger MR, Ratner LH, Shamoian CA et al. Carcinoid syndrome associated with pancreatic tumors. *Arch Intern Med* 1967;120:575-80.
- Gordon DL, Lo MC, Schwartz MA. Carcinoid of the pancreas. *Am J Med* 1970;51:412-5.

MALIGNANT CARCINOID TUMOUR OF THE PANCREAS

R. CHOLOVITSH¹, M. MICEV¹, N. CHOLOVITSH², S. ZOGOVITSH¹,
B. TRBOJEVITSH³, M. STOJKOVITSH¹

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Endocrine Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Carcinoid tumours arise from argentaffine cells or from a primitive stem cells which may differentiate into anyone of a variety of adult endocrine-secreting cells. Carcinoid tumour of the pancreas is a very rare tumour with less than 50 cases reported in world literature. In literature it is denoted "pancreatic serotoninoma" or "serotonin-producing pancreatic tumour". Due to its rarity the tumour is an unusual cause of carcinoid syndrome. As the carcinoid tumour of the pancreas does not always causes carcinoid syndrome its absence does not necessarily exclude the existence of the tumour. The tumour is frequently malignant. Over 50% of patients have metastases at the time of surgery. This is the reason why radical surgery is not possible in a number of patients.

Excisional surgery offers the best chance for recovery or long term survival.

We report on a 57-year-old woman with carcinoid syndrome caused by malignant carcinoid tumour of the head of the pancreas without liver or other distant metastases; it was successfully excised with pylorus preserving cephalic duodenopancreatectomy (after Longmire-Traverso) and radical lymphadenectomy. The diagnosis was established on the basis of histologic and immunohistochemical findings. The patient is symptom free for more than eight months.

Key words: Pancreas, malignant carcinoid, Whipple's procedure. (SRP ARH CELOK LEK).

-
20. Persaud V, Walround ER. Carcinoid tumor and cystadenoma of the pancreas. *Arch Pathol* 1971;92:28-30.
21. Patchefsky AS, Gordon G, Harrer WV et al. Carcinoid tumor of the pancreas. *Cancer* 1974;33:1349-54.
22. Prinz RA, Bermes EW, Chejfee G et al. A serotonin and HCG-producing islet cell carcinoma associated with focal nodular hyperplasia of the liver. *J Surg Oncol* 1983; 24: 30-2.
23. Berger G, Trouillas J, Bloch B et al. Multihormonal carcinoid tumor of the pancreas. *Cancer* 1984;54:2097-108.
24. Ordonez NG, Manning JT, Raymond AK. Argentaffine endocrine carcinoma (carcinoid) of the pancreas with concomitant breast: An immunohistochemical and electron microscopic study. *Human Pathol* 1985;16:746-51.
25. Viligotsky NN, Bragin VV, Timchenko KG, Sharapanink SA. Carcinoid of the accessory pancreas. *Klin Khir* 1988;11:59.
26. Bortolani E, Morbidelli A, Ghilardi G, Beretta L. A case of pancreatic carcinoid tumor. *Minerva Chir* 1988;15:1871-4.
27. Troussier B, Pillon P, Masri B et al. Bone metastases disclosing carcinoid tumor of the pancreas. *PresseMed* 1988;17:1411.
28. Vinik A, Moattari A. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. *Dig Dis Sci* 1989;34:14-27.
29. Cappellari L, D'Antonio D, Benea M et al. Rare location of a carcinoid tumor: the pancreas. A case report. *Minerva Chir* 1991;46:979-84.
30. Greutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 1996;20:126-31.
31. Calcoforo P, Navarra G, Occhionozelli S et al. Carcinoid of the pancreas. 2 case reports. *Ann Ital Chir* 1996;67:99-107.
32. Maurer CA, Glacer C, Reabi JC, Buchler MW. Carcinoid of the pancreas. *Digestion* 1997;58:410-4.
33. Prasad S, Patankar T, Joshi A, Deshmukh H. Pancreatic carcinoid: an unusual tumour in an uncommon location. *J Postgrad Med* 1998;44:97-8.

RADOJE ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd