

# PANKREASTA MINİMAL İNVAZİV: İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ: OLGU SUNUMU\*

Dr. Hasan GÜÇER\*\*, Dr. Ümit Seza TETİKKURT\*\*, Dr. Nusret ERDOĞAN\*\*, Dr. Okan DEMİRAY\*\*\*

**ÖZET:** Pankreasın intraduktal papiller müsinöz neoplazileri nadirdir. Morfolojik olarak adenomdan karsinoma kadar değişen bir spektrum gösterirler. Pankreasın sık görülen tümörlerinden intraduktal gelişimleri, klinik ve pankreatografik görünüşleri ile ayrılırlar. Prognoz, tanı zamanında invaziv komponentin yaygınlığına bağlıdır. İleri yaşta, pankreas başında lokalize minimal invaziv intraduktal papiller müsinöz neoplazi olgusu literatür bilgileri gözden geçirilerek klinik ve morfolojik özellikleri ile birlikte tartışılmıştır.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Pankreas, intraduktal neoplazi, papiller, müsinöz

**SUMMARY:** MINIMALLY INVASIVE INTRADUCTAL PAPILLARY MUCINOUS NEOPLASM OF THE PANCREAS : A CASE REPORT. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas are rare. Morphologically the spectrum ranges from adenoma to carcinoma. They can be differentiated from the common pancreatic tumors by their intraductal development, clinical features and pancreatographic appearance. Prognosis depends upon the spread of the invasive component. We report a case of a minimally invasive intraductal papillary mucinous neoplasm iwth emphasis on the clinical and morphological features.

**KEY WORDS:** Pancreas, intraductal neoplasm, papillary, mucinous

## GİRİŞ

İlk kez 1989 yılında Morohoshi ve arkadaşları tarafından pankreasta intraduktal papiller neoplazi tanısı alan 6 olgu bildirilmiştir (1,2,3,4). Benzer tümörler intraduktal papillom, diffüz intraduktal papiller adenokarsinom, pankreasın karsinoma insitusu, ana pankreatik kanalın multipl primitif endolüminal tümörü, müsin üreten tümör, müsinöz dukt ektazisi, Wirsung kanalının diffüz villöz karsinomu gibi isimlerle adlandırılmıştır (2,3,5,6). Histolojik görünüşleri ve biyolojik davranışlarına göre üç temel tipi tanımlanmıştır: Benign intraduktal papiller müsinöz adenom, orta derecede displazili (borderline) intraduktal papiller müsinöz tümör ve malign karakterde intraduktal papiller müsinöz karsinom (7,8,9,10). Tümörlerin pek çoğu pankreas başından kaynaklanır (4,6,8). Hastalarda kronik pankreatit benzeri semptomlar mevcuttur. En sık semptom epigastrik ağrıdır. Literatürde olguların %14-50'sinde obstrüktif sarılık mevcuttur ve malign tümörlerde daha siktir (9).

## OLGU SUNUMU

Yaklaşık on beş günden beri karın ağrısı ve sarılık şikayetleriyle genel cerrahi polikliniğine başvuran 88 yaşında kadın hastanın total bilirubini 19.9 mg/dl, direkt bilirubini 17 mg/dl, ALP'ı 1753 mg/dl idi. Çekilen bilgisayarlı batın tomografisinde koledokta dilatasyon, distal koledokta dansite artışı gözlemlendi. Pankreas başı normal ölçülerde idi. ERCP sırasında pankreas kanalının ve koledokun ileri derecede dilate olduğu saptandı. Hastaya papilotomi uygulandı. Ampulla içerisinden biyopsiler alındı. Biopsi sonucu laboratuvarımızdan adenokarsinom olarak rapor edildi. Hastanın yaşı gözönüne alınarak lokal rezeksiyon ve ayrıca safra kesesine rezeksiyon uygulandı.

Makroskopik olarak 2.5x1.7x1.1 cm ölçülerindeki ampulla Vateri'nin lokal rezeksiyon materyaline cerrahi sınırlar çini mürekkebi ile boyanarak 3 mm arayla paralel vertikal kesitler uygulandı. Kesit yüzünde ortada dilate duktal yapı içerisinde lümeni dolduran beyaz renkte sertçe kıvamlı yaklaşık 1 cm çapında lezyon görüldü.

Kesitler Hematoksilen Eozin (HE), Alcian Blue pH 2.5 ve Periodik Asid Schiff (PAS) boyama yöntemleri kullanılarak değerlendirildi. Mikroskopik incelemede duktusun içini doldurarak genişleten ve fibrovasküler kor içeren papiller yapılar oluşturan, iri, oval, hiperkromatik yer yer belirgin nükleolus içeren veziküler nüveli, yer yer soluk eozinofilik yer yer bazofilik, kolumnar-küboidal sitoplazmalı bazı alanlarda müsin içeriğinden zengin hücrelerin meydana getirdiği tümöral proliferasyon gözlemlendi (Resim 1,2). Bir iki fokal alanda invazyon izlendi (Resim 3). Tümör çapı 1.1 cm. olarak ölçüldü. Cerrahi sınırlarda tümör gözlenmedi. Uygulanan Periodik Asid Schiff (PAS) ve Alcian Blue (pH 2,5)/PAS ile tümör içerisinde bazı alanlarda daha belirgin olmak üzere intrasitoplazmik müsin pozitivitesi izlendi (Resim 4).

## TARTIŞMA

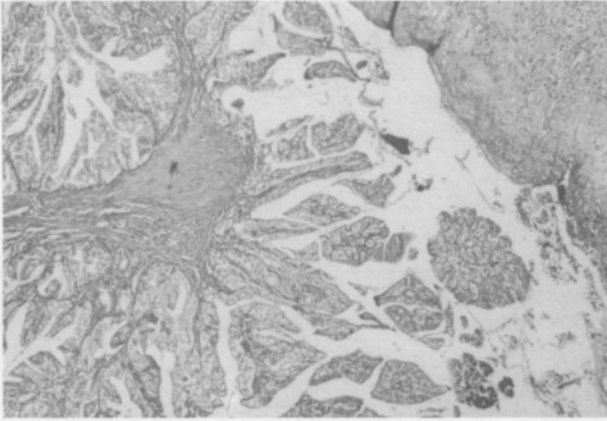
Intraduktal pankreatik tümörler nadirdir (2,9,11). Intraduktal papiller müsinöz neoplaziler intraduktal gelişimleri, klinik ve pankreatografik özellikleri ve sıklıkla iyi prognoz göstermeleriyle klasik pankreatik adenokarsinomlardan ayrılırlar (9). Erkeklerde daha sık ve ortalama 60-70 yaşlarında görülür (3,9). Hastamız literatürde bildirilen en yaşlı vaka olma özelliğine sahiptir.

ERCP, intraduktal papiller müsinöz neoplazinin tanısında kullanılan başlıca ve önemli bir yöntemdir (6,9,11) Duktal anormallikleri göstermeyi, intraduktal biyopsi alımını ve sitolojik örneklemeyi mümkün kılar (9,11). ERCP'de en sık görülen bulgu amorf dolum defektidir. Sıklığına göre gözlenen diğer bulgular sırasıyla ana pankreatik kanalın diffüz dilatasyonu, patulöz papilla, tek ya da çok sayıda kist varlığıdır (9,11). Pankreatografinin üç bulgusu tanıda esastır. Bunlar proksimal striktür yokluğu, ana pankreatik kanalla ilişkili kist varlığı ve amorf dolum defektidir

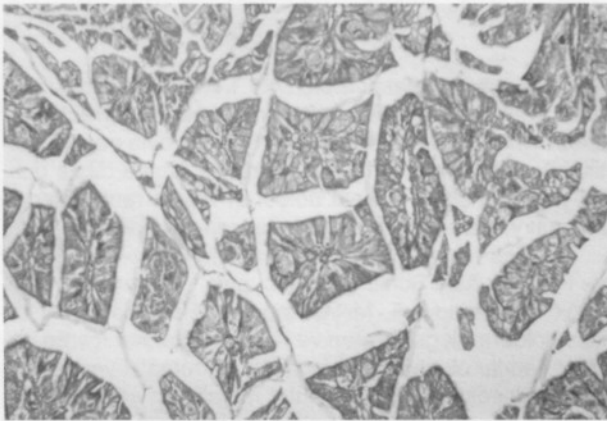
\* Bu çalışma, XVI. Ulusal Patoloji Kongresinde (29-31 Mayıs 2003, Konya) poster olarak sunulmuştur.

\*\* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

\*\*\* Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Genel Cerrahi Servisi



**Resim 1:** Duktus lümenini dolduran fibrovasküler koru belirgin papiller gelişim gösteren tümör (Prot. No: 5589/2002 HE x40).



**Resim 2:** Müsin içeriğinden zengin kolumnar-küboidal sitoplazmalı hücrelerle döşeli lümendeki küçük papiller oluşumlar (Prot. No: 5589/2002 HE x100).

(9). Olgumuzda da ERCP sırasında koledokun ve ana pankreatik kanalın ileri derecede dilate olduğu saptandı ve biyopsi alındı.

Makroskopik olarak intraduktal papiller müsinöz tümörler, ana pankreatik kanal ya da dallarından birinin kistik dilatasyonuna neden olur. Tüm pankreatik kanal sistemini de tutabilir (6,7). Tümör sınırları genellikle belirgin ve düzenlidir. Kistik yapı içinde solid kitle veya kistik yapının belirgin olmadığı vakalarda solid kitle biçiminde görülebilirler. Müsin üretiminin ön planda olduğu vakalarda tümör kesiti müsinöz karsinomlar gibi parlak, jelatinimsi, müsin-den fakir olan vakalarda ise pürüklü, armut kesiti şeklinde izlenebilir (7).

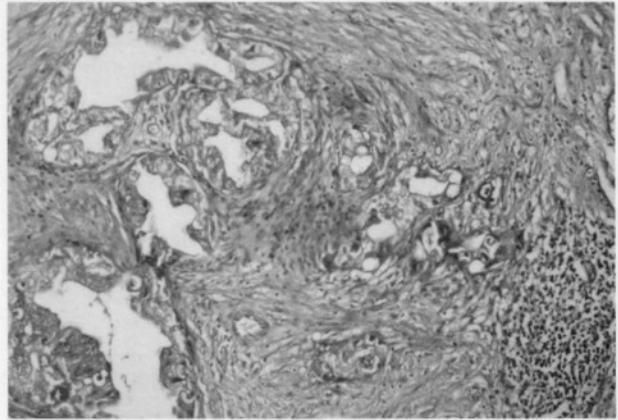
Mikroskopik olarak müsin üreten uzun kolumnar epitelle döşeli kistik alanlar içine değişik derecelerde proliferan papiller yapılar, ekstrasellüler müsin varlığı tipik özelliklerindedir (5,6,7). Vakamızda da uygulanan Periyodik Asid Schiff (PAS) ve Alcian Blue (pH 2,5) / PAS ile tümör içerisinde bazı alanlarda daha belirgin olmak üzere müsin pozitivitesi izlendi.

Son yıllarda bu neoplazinin onkositik varyantı bildirilmiştir (5). Adsay ve ark. daha önceden tanımlanmamış bu antiteyi, 11 olgunun klinik ve patolojik özelliklerini tartışarak yayınladılar. Pankreastaki tümörlerin onkositik

hücrelerden baskın olması nadirdir. Onkositik değişiklikler pankreatik endokrin neoplaziler, papiller ve solid epitelial neoplaziler, kistik ya da müsin üreten pankreatik tümörlerde belirgin olarak saptanmıştır (5). İntraduktal onkositik papiller neoplazi, intraduktal papiller müsinöz neoplaziden hücrelerin onkositik görünmesi ile ayrılır. Onkositik hücreler B72.3 ile uniform, nadiren ve fokal olarak CEA ile immünreaktivite gösterirler. İntraduktal papiller müsinöz neoplazide duktusun lokalize kistik dilatasyonu mevcut iken intraduktal onkositik papiller neoplazide kistik dilatasyon daha belirgindir (5).

İnaduktal papiller müsinöz tümör kalsifiye olmamış kronik pankreatitle de karışabilir. İntraduktal papiller müsinöz tümörde geniş açık papilla, proksimal striktürün olmaması ve amorf dolmuş defektine zıt olarak kronik pankreatitte duktus konturlarında düzensizlik ve striktürler gözlelenebilir (9).

Nagai ve ark. intraduktal papiller müsinöz tümörlerde epitel morfolojik olarak hiperplastik, adenomatöz ve adenokarsinomatöz olmak üzere 3 tipe ayırmışlardır. Hiperplastik epitel de metaplastik pilorik glandlar, nonpapiller hiperplazi, papiller hiperplazi ve goblet hücre metaplazisi şeklinde 4 tipe incelemişlerdir (12). Metaplastik goblet hücreleri nonpapiller ya da papiller hiperplastikli adenoma-



**Resim 3:** Duktus çevresinde musküler tabakayı infiltre etmiş glandlar (Prot. No: 5589/2002 HE x100).



**Resim 4:** Bazı alanlarda daha belirgin intrasitoplazmik müsin boyanması. (Prot. No: 5589/2002 Alcian Blue pH 2.5/PAS x100).

(The Turkish Journal of Pathology)

töz olgularda sıkça izlenir. Metaplastik paneth hücreleri ise papiller hiperplazili adenomatöz olgularda epitel içeri- sine diffüz olarak gözlenir.

Adenomatöz ve adenokarsinomatöz lezyonlarda ati- pinin derecesi doku arşitektürü, histolojik bulgular ve nükle- ler özelliklere göre belirlenir. Adenomdan adenokarsino- matöz epitele doğru nükleuslarda irileşme, uzama, hi- perkromazi, polarite kaybı, psödostratifikasyon, nükleol belirginliği ile tubuler yapılarda düzensizlik ve kompleks dallanmalar gözlenir (12).

Intraduktal papiller müsinoz neoplazilerin pankreasın müsinoz kistik neoplazilerinden ayrımı zor olabilir. Arala- rındaki histolojik benzerlik iki lezyonun bazı patoloğlarca aynı antite olarak kabul edilmesine neden olmuştur (3,13). Her iki tümör grubu da görüntüleme yöntemleri ile ve makroskopik olarak kistikdir. Belirgin müsinoz üretimi mevcuttur, değişik derecelerde atipi ve papilla formasyonu görülür (5,7,10). Üretilen mukus duktusun tamamını bronşektazideki gibi kistik hale getirdiğinde, bu varyant, mukus hipersekrete eden, müsinoz üreten ya da dukt ekta- tik tümör adını alır (14). Müsinoz kistik neoplaziler intes- tinal, özellikle kolona benzer veya büyük pankreatik duk- tusların epiteline benzer şekilde küboidal ya da kolumnar epitele sahiptir (15). Müsinoz kistik neoplaziler en sık orta yaşlı kadınlarda izlenirken (13), intraduktal papiller müsinoz neoplaziler 7. dekatta görülür (3,5,7,10). Müsinoz kistik neoplaziler pankreas kuyruğunda daha sık görülür- ken, intraduktal papiller müsinoz neoplaziler daha sık pankreas başında lokalizedir (3,4,7). Müsinoz kistik neoplazilerin duktal sistemle ilişkileri yoktur ve over benzeri stroma izlenir (3,6,10).

Intraduktal papiller müsinoz tümörlerin histokimyasal olarak müsinoz ekspresyon paterni heterojen olup, gastrik differansiyasyon gösteren tipleri iyi differansiye ve non invaziv tümörlerdir. İntestinal tip markerlar ise karsinomların çoğunda pozitifdir (14).

Moleküler düzeyde ras gen mutasyonları sıklıdır. HER2 /neu overekspresyonu duktal adenokarsinoma zıt olarak daha fazladır. Bazı vakalarda Peutz-Jeghers gen inakti- vasyonu bulunmuş ve tümörün patogenezinde rol oyna- yabileceği düşünülmüştür (13).

Intraduktal papiller müsinoz tümörler duktal sistem içinde yayılabilirdiğinden cerrahi sınırların intakt olması önemlidir (7). Ağır atipi olsa bile invaziv komponentin olmadığı vakalarda komplet rezeksiyon kür sağlamaktadır (7). İnvaziv komponentin olduğu hastalarda prognoz de- ğişkindir (3,6,8,10). Olgumuzda pankreas başında loka- lize, ana pankreatik kanalı genişletmiş, nispeten az mik- tarda müsinoz üreten, papiller yapılar halinde, minimal invazyon gösteren, seri kesitlerde cerrahi sınırlarda de-

vamlılığı olmayan tümör izlenmiştir. Başlangıçta klinikte hastanın yaşı göz önüne alınarak uygulanan lokal rezek- siyon işlemi lezyonun komplet rezeksiyonunu takiben cer- rahi kür sağlamıştır.

Sonuç olarak intraduktal papiller müsinoz neoplazile- rin benignden invaziv karsinoma kadar değişen spektru- mu, küçük biopsiye dayalı preoperatif patolojik ve klinik değerlendirme ile yaklaşımın dikkatlice yapılması gerekti- ğini de ortaya koymaktadır. Ayrıca klinik ve radyolojik olarak duktus içinde sınırlı ve lokalize, biyopsisi papiller müsinoz tümörle uyumlu olgularda daha az agresif bir cerrahi rezeksiyonun tercihi uygun görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Morohoshi T, Kanda M, Asanuma K, Klöppel G. Intraductal papillary neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic study of six patients. *Cancer* 1989;64:1329-35.
2. Santini D, Campione O, Salerno A, Gullo L, Mazzoleni G, Leone O, Martinelli G, Marrano D. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. A clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:209-213.
3. Shyr YM, Su CIt, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasm. *Ann Surg* 1996;2:141-146.
4. Nishihara K, Fukuda T, Tsuneyoshi M, Kammami T, Maeda S, Saku M. Intraductal papillary neoplasm of the pancreas. *Cancer* 1993; 72:689-696.
5. Adsay NV, Adair CF, Heggess CS, Klimstra DS. Intraductal oncositic papillary neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1996;20(8): 980-994.
6. Loftus EV, Olivares-Pakzad BA, Batts KP, Adkins MC, Stephens DH, Sarr MG, Dimagno EP. Intraductal papillar-mucinous tumors of the pancreas: Clinicopathologic features, outcome and nomenclature. *Gastroenterology* 1996;110:1909-1918.
7. Dizdaroglu F, Dogusoy G, Göksel S, Klöppel G. Ekstra-hepatik Bili- yeği sistem, ampuller bölge ve pankreas patolojisi. *Türk Patoloji Der- neği Meslek İçi Eğitim Kursları*. 2002 Haziran; İstanbul, Türkiye.
8. Traverso LW, Peralta EA, Ryan JA, Kozarek RA. Intraductal neop- lasm of the pancreas. *Am J Surg* 1998;175:426-432.
9. Azar C, van de Stadt J, Rickaert F, Deviere J, Delhaye M, Baize M, Klöppel G, Gelin M, Cremer M. Intraductal papillary mucinous tumo- urs of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996;39:457-464.
10. Hruban RH, Wilentz RE. Pancreas. In: Weidner N, Cote JR, Suster S, Weiss LM, editors. *Modern Surgical Pathology*. 1st ed. Philadel- phia: Saunders; 2003. p. 894-896.
11. Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, Sohma M, Tsuji K, Koike Y, Takemura K, Ura H, Namiki M. Intraductal papillary neoplasms of the pancreas: diagnosis by endoscopic pancreatic biopsy. *Endoscopy* 1993; 25: 290-293.
12. Nagai E, Ueki T, Chijiwa K, Tanaka M, Tsuneyoshi M. Intraductal pa- pillary mucinous neoplasms of the pancreas associated with so cal- led mucinous ductal ectasia. *Am J Surg Pathol* 1995;19(5):576-589.
13. Zamboni G, Scarpa A, Bogino G, Iacono C, et al. Mucinous cystic tu- mors of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 1999;23(4):410-422.
14. Pancreas and ampullary region. In: Rosai J. Editor. *Surgical Patho- logy*. 9th ed. Philadelphia: 2004. p. 1078-1080.
15. Oertel JE, Oertel YC, Heffess CS. Pancreas. In: Sternberg SS, Anto- nioli DA, Mills SE, Carter D, Oberman HA. Editors. *Diagnostic Surgi- cal Pathology*. 2nd ed. New York: Raven Press: 1994. p. 1441-1443.