

# Pankreasın endokrin tümörleri

Dr. Serdar ÖZBAŞ<sup>1</sup>, Doç. Dr. Hilmi KOCAOĞLU<sup>2</sup>

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi<sup>1</sup> Anabilim Dalı ve Cerrahi Onkoloji<sup>2</sup> Bilim Dalı, Ankara



S. ÖZBAŞ, H. KOCAOĞLU

**P**ankreasın adacık tümörleri, ilk defa 1869 yılında Langerhans tarafından tanımlanmıştır. 1902 yılında rastlantı sonucunda, bir otopside, ilk adacık hücreli adenom tespit edilmiştir. 1920'de Finney, hipoglisemik atakları olan bir hastayı explore etmiş ancak herhangi bir tümöre rastlanmamış ve distal pankreatektomi uygulamıştır; hastanın semptomları ameliyat sonrası ataklar şeklinde tekrarlamıştır. Fonksiyon gören bir adacık hücre adenomuna yönelik ilk başarılı rezeksiyon, Graham tarafından 1929'da uygulanmıştır. 1940 yılında ise Whipple, ilk pankreatikoduodenektomi yapmıştır (1).

Pankreas, hem endokrin hem de ekzokrin görevleri olan retroperitoneal yerleşimli bir organdır. Pankreasta iki farklı tipte doku vardır; birincisi duodenuma sindirim için ge-

rekli enzimleri salgılayan asiniler, ikincisi salgıladıkları hormonları direkt olarak kana veren Langerhans adacıklarıdır. Pankreasın endokrin tümörleri, Langerhans adacıklarından köken alan tümörlerdir.

## PANKREASIN ENDOKRİN FİZYOLOJİSİ

Endokrin pankreas, salgı bezi boyunca yayılmış olan Langerhans adacıklarından oluşur. İnsan pankreasının 1,5 milyon adet adacık ihtiva ettiği tahmin edilmektedir. Toplam ağırlığı 1 gramı bulur. Her adacıktaki hücrelerin %60-75'i merkezi olarak gruplar yapan, insülin salgılayan beta (B) hücreleridir. Bunun çevresinde ise, sırasıyla glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptit salgılayan alfa (A), delta (D) ve F (veya PP) hücreleri bulunur. Bunlar içinde glukagon salgılayan hücreler ağırlıktadır. Pankreas başının posterior kısmı, pankreatik polipeptit salgılayan hücrelerden zengindir. Yalnızca B hücreleri değil, farklı hücreler (örneğin A ve B) arasında da görülen bağlantılar, hücreler arasında fonksiyonel bir bağlantının olduğunu göstermektedir. Her adacığı bir veya iki afferent arteriol besler. Bu adacıklarda zengin otonomik sinirler bulunur. Adacık fonksiyonu; nöral kontrol, dolaşımdaki metabolitler ve hormonlar, hücreler arası iletişim ve çevreyi kaplayan intersitisyum içine salgılanan hormonlar ile (parakrin etki) düzenlenebilir.

Pankreasın endokrin tümörleri ortak histolojik, sitokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar. Bu gruplama

tümörlerin anatomik lokalizasyonlarının tahmininde ve dolayısıyla cerrahi tedavisinde anlamlıdır. Pankreasın embriyolojik gelişimine göre; ventral kökten gelişenler, Cluster 1, (gastrinoma, pankreatik polipeptidoma ve somatostatinoma) %75 vakada superior mezenterik arterin sağında; dorsal kökten gelişenler ise, Cluster 2, (insülinoma ve glukagonoma) %75 vakada superior mezenterik arterin solunda yerleşirler (2).

Endokrin pankreasın ana görevi glukoz, amino asitler ve trigliserit gibi besinlerin intrasellüler depolanması ve düzenlenmesi için gerekli olan insülin ve diğer polipeptitleri salgılamaktır.

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu başta olmak üzere hemen bütün dokularda glukoz depolanması ve kullanılmasını sağlar. Lipogenezi stimüle ederken, lipolizi inhibe eder. Ayrıca adipöz dokuda yağ depolanmasını artırır. İnsülin protein depolanmasını da artırırken protein yıkımını önler.

Langerhans adacıklarının %25'ni oluşturan alfa hücrelerinden salgılanan glukagon, karaciğerde glikojeni yıkarak kan şekerini yükseltir. Yağ asitlerinin dolaşımdaki miktarını artırır. Safra sekresyonunu artırıcı, gastrik asit sekresyonunu ise engelleyici etkileri de vardır. Açlıkta dolaşımdaki miktarı yüksektir.

Yaklaşık %10 oranında bulunan delta hücrelerinden salgılanan somatostatin, gastrointestinal sistemin inhibitör hormonudur. İnsülin ve glukagon sekresyonunu baskılar, mide, duodenum ve safra kesesinin motilitesini yavaşlatır, gastrointestinal sekresyonları ve absorpsiyonu, pankreasın ekzokrin salgısını ve trigliserid absorpsiyonunu azaltır.

Pankreatik polipeptid hormonunun kolesistokininin etkilerini inhibe ettiği düşünülmektedir. Dolaşımdaki seviyesi yemek, kolinerjik stimülasyon sonrası veya hipoglisemi sırasında artar. Safra kesesinin kasılmasını ve pankreatik ekzokrin salgılanmayı inhibe edebilir.

Pankreas adacık hücre tümörlerinin salgıladığı hormonlar ve bunlara bağlı oluşan klinik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

### PANKREASIN ADACIK HÜCRE TÜMÖRLERİ

Pankreasın endokrin tümörleri, embriyolojik olarak nöral krestten köken alır ve APUDoma (Amin Precürsor Uptake and Decarboxylation) olarak adlandırılırlar. Bu hücreler nöronspesifik enolaz, kromograninler ve sinoptafizin gibi nöroendokrin fonksiyondan sorumlu biyokimyasal markerları salgılamak üzere ortak genetik programa sahiptirler (3). Adrenal medulla feokromasitomaları, adrenal dışı pa-

**Tablo 1.** Pankreas adacık hücre tümörlerinin salgıladığı hormonlar ve bunlara bağlı oluşan klinik tablo

<i>Klinik Tablo</i>	<i>Hormonlar</i>
Flushing, ishal	Serotonin, substance P, NKA (Nörokinin A), TCT (Tirokalsitonin), PP
Ülser	Gastrin
Hipoglisemi	İnsülin, TNF
Dermatozis, demans, diabet, venöz tromboz	Glukagon
Diabet, steatore, kolelithiazis	Somatostatin
Akromegali	GnRH
Cushing hastalığı	ACTH, CRF
Hiperkalsemi	PTH, VIP
Uygunsuz ADH salınımı	Vazopressin
Pigmentasyon	MSH
Sessiz, vasküler karaciğer metastazı	PP

ragangliomalar, gastrointestinal sistemin karsinoid tümörleri, medüller tiroid kanseri, pankreasın benign adacık adenomu ve malign adacık hücreli tümörü (karsinomu) en sık rastlanan APUDomalardır.

Bugün için pankreas adacık hücrelerinden aşırı hormon salgılamasına bağlı olarak ortaya çıkan 10 değişik sendrom bilinmektedir (4). (Tablo 2).

Peptit hormonları, monoaminleri veya her ikisini birden salgılayan endokrin hücreler, gastrointestinal mukoza (daha çok duodenum) ve pankreasa dağılmıştır. Bu hücrelerden köken alan tümörler nadiren retroperitoneuma da yerleşebilirler. Bu hücrelerin pankreasta bulunanları adacık hücrelerini oluştururlar.

Pankreatik endokrin tümörlerin sınıflandırılması, tümör hücrelerinin fonksiyonel karakterine göre yapılır. Tümörün salgıladığı hormonun cinsi ile malignite derecesi arasında yakın bir ilişki vardır. İnsülinomalar %4-16 oranında malignite riski taşırlarken, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, nörotensin gibi barsak hormonu salgılayanlar %60, ACTH, vazopressin ve paratiroid hormonu gibi ekto-pik salgı yapan tümörler %90-100 oranında maligndirler. Farklı hormon üreten tümörler arasındaki malignite insidansı farklılığı, prognostik değerlendirmede önemlidir. Genel olarak ACTH, vazopressin, parathormon, kalsitonin ve barsak kaynaklı hormonlar (gastrin gibi) benign tümörlerde ve non-fonksiyone malign tümörlerde nadiren saptanır.

Pankreas endokrin tümörleri genellikle birden fazla hücre tipi içerirler. Ancak esas salgılanan hormon dışındakiler kan hormon ölçümleri veya klinik tabloda değişiklik yapmadığı sürece klasifikasyon tek hücreye göre yapılmaktadır.

Pankreas endokrin tümörleri sınıflandırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

### TÜMÖRÜN LOKALİZASYONU

Başarılı bir cerrahi tedavi için preoperatif dönemde tümörün lokalizasyonunun tam ve doğru olarak yapılması önemlidir.

**Tablo 2.** Pankreas adacık hücre tümörlerinden aşırı hormon salgılamasına bağlı ortaya çıkan sendromlar

1. İnsülinoma
2. Gastrinoma
3. Glukagonoma
4. Verner-Morrison Sendromu (VIPoma-WDHA Sendromu)
5. Somatostatinoma
6. Ektopik ACTH sendromu
7. Hiperpigmentasyon sendromu
8. Kolesistokininoma (CCKoma)
9. Ektopik hiperparatiroidizm
10. Karsinoid sendrom

Ultrasonografi, preoperatif kullanımının diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü yoktur. %63-90 oranında pozitif sonuç verir (3). Günümüzde intraoperatif olarak kullanımı anlamlıdır (5). Böylece küçük çaplı tümörler hipoekoik alanlar şeklinde gösterilebilir. Ayrıca tümörün pankreas kanalı ve damarlarla olan ilişkisi ortaya konabilir.

Endoskopik ultrasonografi, pankreasın şüpheli kitlelerinde oldukça yararlı bir tanı yöntemidir. Mide suyla doldurulduktan sonra, ultrasonografi probu midenin arka duvarı boyunca yerleştirilerek pankreasa ait net görüntüler elde edilebilir (6).

Bilgisayarlı tomografi tümörün lokalizasyonunu belirlemede kullanılan yöntemlerden birisidir. %45-90 vakada pozitif sonuç verir (3). Non-fonksiyone tümörler çoğu kez büyük çaplı olduklarından non-kontrast tomografide kolaylıkla görülebilirler. Fonksiyonel tümörler ise çoğu kez 2cm.den küçük çaplı olduklarından pankreas konturunda önemli bir deformasyon yapmazlar. Bu nedenle de non-kontrast tomografide saptanmaları zordur. Ancak tümörler hipervasküler olduğundan kontrast madde enjeksiyonunu takiben damardan zengin bir görünüm kazanırlar. Nadiren hipodens olabilirler. Sonuç olarak adacık hücre tümörlerinde dinamik bilgisayarlı tomografi tercih edilmelidir.

Magnetik rezonans görüntüleme, adacık hücre tümörleri normal pankreas dokusuna göre hipointens görülür. Peritümöral vasküler yapıları ve tümörün çevre dokularla ilişkisini daha iyi göstermesi bakımından bilgisayarlı tomografiden daha üstündür (7).

Çölyak pleksus ve a. mezenterika superior-dan girilerek yapılan selektif anjiografi ile pankreas görüntülenebilir. Adacık hücre tümörü hipervasküler görünüm verir. Ancak insülinomada pozitiflik oranı %50'nin altındadır (7). Selektif anjiografinin, karaciğer metastazlarını belirlemedeki başarısı %90'nın üzerindedir.

Perkütan transhepatik venöz örnekleme, ilk defa İngemansson ve arkadaşları tarafından kullanılmış bir yöntemdir (8). Teknik olarak önce çölyak trunkus ve a. mesenterika superior anjiografisi yapılır. Bunun venöz fazında portal venin durumu saptanır. Midaksiller hattan, perkütan olarak kateter lokal anestezi ile karaciğer hilusuna itilir. Bu esnada radioopak madde ile kateterin yeri kontrol edilir. Daha sonra kateter v. porta, v. lienalis ve v. mesenterika sup.'a doğru itilir. Bu venlerin bir kısım yan dallarına da girilebilir. Kateter ven içinde ilerletilirken 1,5-2cm. aralarla venöz örnekler alınır. Aynı esnada perkütan

transfemoral yaklaşımla çölyak artere konan kateterle arteriel kan örnekleri alınır (7). Alınan örneklerde hormon değerleri ölçülür. Hormonun en yüksek konsantrasyonda saptandığı yer ve portal-sistemik arteriel dolaşım gradienti, tümörün yerini ve karaciğer metastazlarını belirlemede kullanılan kriterlerdir. Günümüzde, perkütan transhepatik venöz örnekleme, özellikle 2cm.den küçük çaplı tümörlerde lokalizasyonu belirlemede değeri en fazla olan yöntemdir (7). İşlem sırasında kalsiyum glukonatın intraarteriyel olarak verilmesi, insülinomalarda insülin salımına yol açmakta ve böylece tümörün tespiti kolaylaşmaktadır (9). Aynı şekilde sekretinin selektif olarak artere enjeksiyonunu takiben, gastrinoma lokalizasyonu daha kolay yapılabilmektedir (10).

Somatostatin reseptörlerinin, in vivo, gösterilmesi ilkesine dayanan I123-Tyr 3-octreotide sintigrafisi ile bir çalışmada; 13 karsinoid tümörün 12'si, 3 gastrinomanın hepsi, 4 insülinomanın iki tanesi ve bir somatostatino-ma gösterilebilmiştir (11).

Bugün için tümör lokalizasyonunda en başarılı yaklaşımın, pankreasın peroperatuar eksplorasyonu ve tamamlayıcı olarak intraoperatif sonografi olduğu düşünülmektedir (9).

**Tablo 3.** Pankreas endokrin tümörlerinin sınıflandırılması

1. Adacık hücre tümörleri:
  - İnsülinoma
  - Glukagonoma
  - Somatostatino-ma
  - Pankreatik polipeptit hücre tümörü
2. Barsak kaynaklı veya ektopik hormon salgılayan tümörler
  - Gastrinoma
  - VIPoma
  - Karsinoid sendroma yol açan tümörler
  - Cushing sendromuna yol açan tümörler
3. Non-fonksiyone olup lokal olarak semptom veren tümörler
4. Endokrin differansiyasyonu kötü olan malign tümörler
5. Endokrin-ekzokrin mikst tümörler

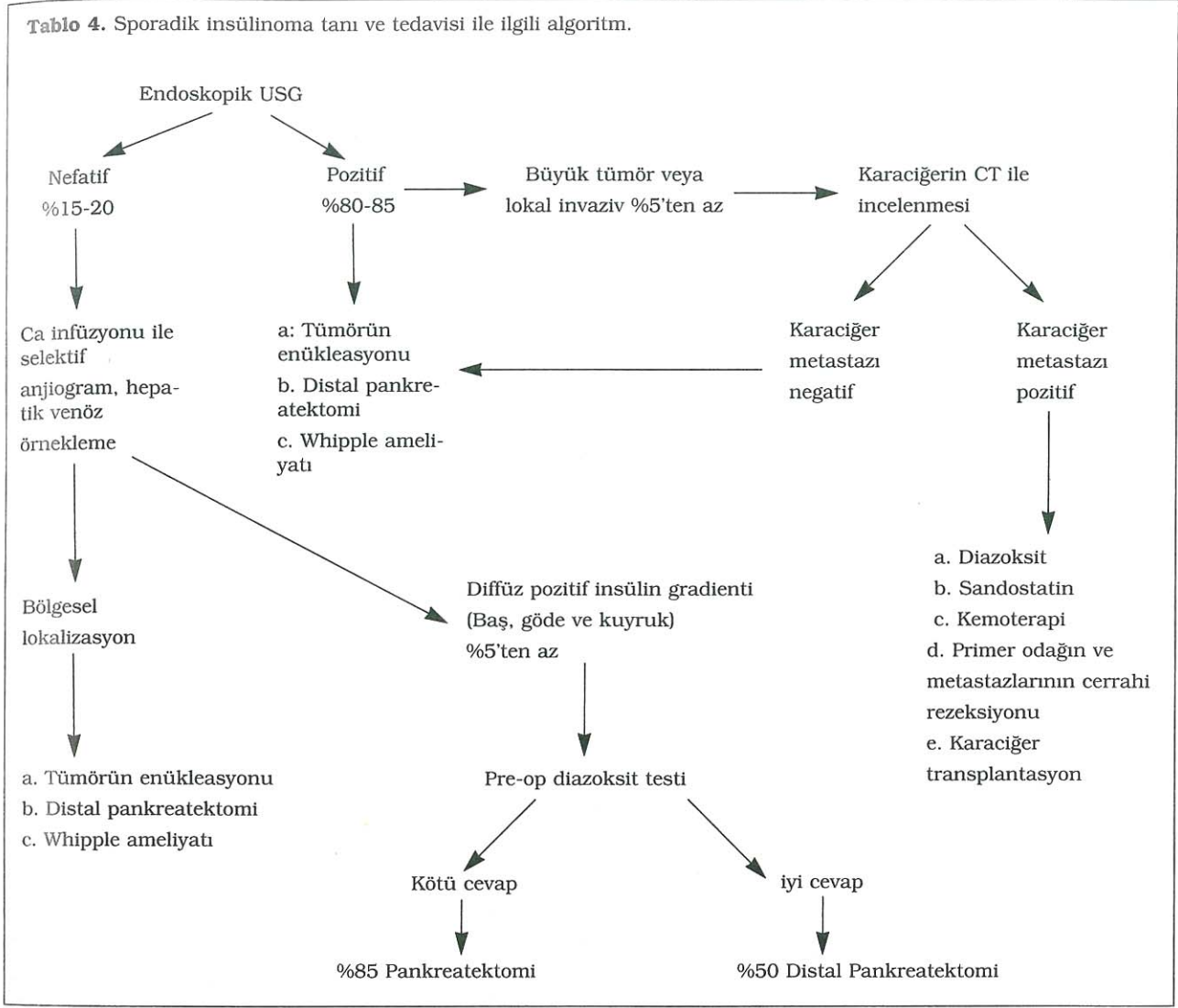
## ENDOKRİN TÜMÖRLERDE HORMONLAR VE HUMORAL MARKERLAR

Tümör boyutu ile dolaşımdaki hormon miktarı her zaman doğru orantılı değildir. Ayrıca bu tümörlerden salgılanan bazı hormon prekürsörleri ve hormonların değişik moleküler formları çoğu kez biyolojik aktiviteye sahip değildirler ve ancak radioimmünasay (RIA) ile tespit edilebilirler.

İnsülinomada plazma insülin seviyesi 100 pmol/l'nin üzerine çıkar. Ayrıca plazma pro-insülin ve C-peptit düzeylerinin de artması endojen hiperinsülinizmin göstergesidirler ve ekzojen insülin alımına bağlı hipoglisemiden ayırıcı tanıda kullanılırlar.

Glukagonomada, plazma glukagon düzeyi 50 pmol/l'nin üstündedir. Malign glukagono-

**Tablo 4.** Sporadik insülinoma tanı ve tedavisi ile ilgili algoritm.



malarda özellikle glukagonun yüksek molekül ağırlıklı formunda artış olur. İntravenöz arginin infüzyonuyla glukagonun kan seviyesinin yükselmesi tanıda kullanılan bir diğer testtir.

Gastrin düzeyi özellikle Zollinger-Ellison sendromunun tanısında önemlidir. Kan düzeyi 40 pmol/l'nin üstüne çıkar. Saatlik gastrik asit output'u ise 20 mmol'ün üstündedir. Sekretin testi gastrinomu, gastrin artışına neden olan diğer hastalıklardan (Atrofik gastrit, pernisiyöz anemi, üremi, antral G hücre hiperplazisi) ayırmada kullanılır. Sekretin gastrinomada bilinmeyen bir mekanizmayla gastrin düzeyini %100 oranında artır-

maktadır (12).

VİP, santral sinir sistemi ve periferik otonomik sinir sisteminde yer alır. Tümör tarafından aşırı miktarda salgılanmadıkça periferde bulunmaz. VİP salgılayan tümörlerin %85'i pankreastır. Tümör varlığında VİP plazma düzeyi 30 pmol/l'nin üzerine çıkar. VİP c-AMP aracılığıyla ince barsak sekresyonunu artırır, vazodilatasyon yapar ve gastrik asit sekresyonunu inhibe eder.

Pankreatik polipeptit, pankreatik endokrin tümörlerin %50'sinde saptanır (13). Özellikle VİPoma ve glukagonomada artmıştır. Genellikle yüksekliği tesadüfen saptanır, klinik be-

lirkiye yol açmaz.

MEA-Tip 1'le birlikte bulunan gastrinomada serumda pepsinojen bir marker olarak saptanabilir (14).

Pankreatik tümörlerde, gonodotropin releasing hormon (GHRH), kortikotropin releasing hormon (CRH), ACTH, TRH ve kalsitonin saptanabilir. Bu şekilde ektopik hormon salgılayan tümörler çoğu kez maligndir.

## İNSÜLİNOMA

Aşırı insülin salınımı ve buna bağlı hipoglisemi ile karakterli bir tümördür. Genellikle 40-60 yaş arası hastalıdır. Kadın ve erkekte eşit olarak görülür. Hastaların çoğunda klasik Whipple triadı (kan şekerinin 40 mg./dl.'nin altında olması, hipoglisemi belirtileri ve bulguları, semptomların glukoz verilmesi ile ortadan kalkması) bulunur.

İnsülinomalar çoğunlukla küçük boyutlu tümörlerdir ve %90 vakada çapı 2cm.'nin altındadır. %90 tek, solid bir tümör şeklindedir. Multiple tümör, MEA-Tip 1'de sık olarak görülür. MEA-Tip 1'de pankreas adacık tümörü bulunma oranı %60-70'dir ve bu tümör sıklıkla fonksiyoneldir (15).

İnsülinomaların %10'u maligndir. Malign olanların çoğunun çapı 2,5cm.'nin üstündedir. Malignite ayırımı hücresel histolojik özelliklerinden çok, kapsül invazyonu, çevre damar yapıları ve lenf bezlerine metastaz ve uzak metastazlara bakılarak yapılır (16). En sık metastaz yeri, karaciğer ve bölgesel lenf nodlarıdır. Ancak diğer organlara ve kemiğede metastaz yaptığı bildirilmiştir (17).

Klinik olarak, hipoglisemi aşırı insülin sekresyonuna bağlıdır. İnsülin salınımı intermitant olduğundan klinik tablo da ataklar şeklinde ortaya çıkar. Açlık ve egzersiz semptomlarının ortaya çıkmasına yol açar. Hipoglisemide ortaya çıkan semptomlar iki farklı sebebe dayanır: 1. Beyin glukozsuz kalması (Nöroglukopeni); somnolans, irritabilite, konfüzyon, amnezi, parestezi, anormal davranış, stupor ve hatta koma. 2. Aşırı katekolamin salınımı; anksiyete, çarpıntı, halsizlik, baş ağrısı, terleme ve tremor.

Teşhiste, ilk basamak insülinomanın akla gelmesidir. Hipoglisemik semptomları olan ve açlık kan şekeri 50mg'ın altında olan erişkinlerde insülinoma akla gelmelidir. Laboratuvar olarak uygunsuz insülin salınımı ve hipoglisemi ortaya konduktan sonra tümör gösterilmelidir.

Hastadan açlık sırasında glukoz, insülin ve C-peptit düzeyleri için iki saat aralarla kan alınır. Normalde kan şekeri 40 mg veya daha az seviyeye indiğinde insülin düzeyi 5 mikroÜ/l'nin altına iner. Ancak insülinomada insülin düzeyi hipoglisemiye rağmen değişmez veya yükselir. Teşhiste kullanılan diğer bir testte hipoglisemiye rağmen, C-peptit salınımının baskılanamamasının gösterilmesidir.

İnsülinin uygunsuz salınımı gösterildikten sonra tümörün lokalizasyonu yapılmalıdır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve perkütan transhepatik venöz örnekleme bu amaçla kullanılan yöntemlerdir. Tümör lokalizasyonundan sonra metastazlar araştırılmalıdır. Sporadik insülinoma tanı ve tedavisi ile ilgili bir algoritim Tablo 4'te gösterilmiştir.

Soliter yapıdaki insülinomaların seçkin tedavisi cerrahi olarak tümörün eksizyonudur. Önceleri bu amaçla subtotal pankreatektomi veya başarısız olursa total pankreatektomi uygulanıyordu; perkütan transhepatik venöz örnekleme+intraoperatif ultrasonografiyle tam lokalize edilen tümörlerde selektif adenektomi ile %92 başarı sağlandığı bildirilmiştir (3). Metastatik hastalıkta veya lokal olarak yayılmış tümörde, tümör hacmini küçültücü ameliyat medikal tedaviyi kolaylaştırmak amacıyla uygulanır. Tümörün palpe edilemediği durumlarda, özellikle MEA-Tip 1'de körleme distal pankreatektomi uygulanır. Buna rağmen hipoglisemi devam ediyorsa total pankreatektomi yapılabilir. Peroperatuvar kan glukozu tayini, tümörün tamamen çıkarılıp çıkarılmadığı hakkında fikir verir. Tümörün çıkarılmasından 10-20 dk. sonra hastaların yaklaşık %95'de kan şekerinde ani yükselme saptanır.

Service ve arkadaşları, derledikleri 60 yıllık

bir çalışma sonucunda 20 yıllık takipte rekürrens oranını sporadik vakalarda %7, MEA-Tip 1 içinde yer alan vakalarda %21 olarak bildirmişlerdir (18).

Medikal tedavide kullanılan ilaçlardan bir tanesi diazoksittir. Günlük dozu 150-180 mg. arasında değişir. Bu ilaç insülin salınımını inhibe ederek kan şekeri yükseltir. En önemli yan etkisi sodyum retansiyonudur. Bu nedenle bir diüretikle birlikte verilmelidir. Ayrıca gastrointestinal irritasyon, hipertrikoz ve hipotansiyon yapabilir (3).

Uzun etkili somatostatin analogu olan octreotide'in (sandostatin), insülinomadaki etkinliği tartışmalıdır (3).

Malign insülinomalarda, streptozotosin kullanılır. Bu ilaç pankreatik beta hücrelerini tahrip eder. 5-FU ile birlikte kullanımı etkinliğini artırır. Eriksson ve arkadaşları, bu kombinasyonla tedavi ettikleri 84 hastada objektif yanıt oranını %45 olarak bulmuşlardır (19). Malign nöroendokrin kanserlerde etoposid+cisplatin kombinasyonunun başarı oranı ise %67 olarak bildirilmiştir (20).

Malign endokrin tümörlerde prognoz, tümörün fonksiyonel olup olmamasından çok hastanın yaşı ve tanı anında tümörün yaygınlık derecesine bağlıdır (21).

## GLUKAGONOMA

Aşırı glukagon salınımı ve buna bağlı olarak dermatit, glukoz intoleransı, kilo kaybı, stomatit, hipoaminoasidemi, orta derecede diabetes mellitus ve anemi ile karakterli bir tümördür. 20-70 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülür.

Klinik olarak aktif tümör, 5cm.'den daha büyük bir çapa sahiptir. Pankreasın gövde veya kuyruğunda yerleşebilir. Tümörün boyutu ve malignitesi arasında yakın bir ilişki vardır. Çapı 5cm'den büyük tümörlerin %60-80'i maligndir. Teşhis anında genellikle tümör kapsüle penetredir, lenf yollarına invazidir veya uzak metastaz yapmıştır. En sık metastaz yeri karaciğerdir. Çapı 3 cm.'den küçük tümörler ise çoğu kez benign ve asemptomatiktirler.

Klinik bulgulardan bir tanesi nekrolitik migratuar eritem olarak adlandırılan deri lezyonlarıdır ve glukagonoma için karakteristiktir fakat patognomonik değildir. Deri lezyonları ekstremitelerde, perine, intertriginöz bölgeler ve ağız çevresinden başlar. Remisyon ve ekzezbasyonlarla seyreder. Lezyonlarda iyileşme, endurasyon ve hiperpigmentasyonla sonuçlanır. Deri lezyonlarının sebebinin hipoaminoasidemi olduğu düşünülmektedir. Hipoaminoasidemi glukagonomalarda sıklıkla saptanır ve diagnostik değeri vardır. Hastaların çoğunda glukoz intoleransı hatta bir kısmında orta derecede diabetes saptanır. Hipergliseminin nedeni glukagon-insülin dengesinin bozulması ve buna bağlı olarak karaciğerde glikojenoliz ve glikoneogenezin artmasıdır.

Kilo kaybı kronik olarak yüksek bulunan glukagon düzeylerinin katabolik etkisi sonucu oluşmaktadır.

Tromboembolizm, derin ven trombozu veya pulmoner emboli şeklinde karşımıza çıkar. Hastalarda ölüm sebebi olabilir. Nedeni bilinmemektedir.

Ayrıca glukagonomalı hastalarda normokrom normositik anemi, sedimantasyon yüksekliği ve bazı emasyonel bozukluklar saptanabilir. Bunlar hastalığın kronik seyirli olmasına bağlı olarak ortaya çıkan tablolardır.

Klinik bulgular serum glukagon düzeyi ile paralellik gösterir.

Teşhiste kan glukagon düzeyi normalin on katına kadar çıkabilir (1000 pg/ml). Hepatik ve renal yetmezlikte, travma ve egzersizde yüksek olabilir ancak 500 pg/ml'yi aşmaz.

Plazma aminoasit konsantrasyonu, %25'in daha altına iner.

Tümörün lokalizasyonu, boyutları çoğu kez büyük olduğundan genellikle problem yaratmaz. Bazen fizik muayenede palpe edilecek boyutlara ulaşabilir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, selektif anjiyografi ve perkütan transhepatik venöz örnekleme lokalizasyon amacıyla kullanılır. Nadiren preoperatif olarak lokalize edilemeyen tümör ameliyatta

palpe edilir.

Seçkin tedavi cerrahi eksizyondur. Her ne kadar glukagonoma çoğu kez malign bir tümörse de ve teşhis anında lokal veya uzak, mikro veya makro metastaz bulunsa da, tümör oldukça yavaş büyür ve sadece kitle küçültücü ameliyat bile hastada birkaç yıl düzelme sağlar.

İnoperabl tümörlerde kemoterapi tercih edilir. Sandostatin glukagon düzeyini normale düşürerek şikayetlerin kaybolmasını sağlar. Ancak tümör büyümesi üzerine etkisi yoktur. Malsbsorbsiyon ve maldigesyon en önemli yan etkileridir.

Diğer kemoterapötik ajanlar daha az yararlıdır. Streptozotosin ve dakarbazin tek başlarına veya 5-FU yada doksorubisinle kombine edilerek verilebilir. Kemoterapi sistemik veya intraarteriyel olarak uygulanabilir (22).

Dermatitlerin tedavisinde aminoasit infüzyonu; pulmoner emboli ve derin ven trombozu profilaksisi için aspirin veya dipiridamol verilebilir.

### SOMATOSTATİNOMA

İnhibitör sedrom olarak da bilinir. Safra kesesi taşı, diabetes mellitus, steatore, diare ve dispepsi ile karakterlidir. Klinik tablo somatostatinin aşırı salgılanmasına bağlıdır.

Somatostatinoma pankreasın herhangi bir bölümüne yerleşebildiği gibi ekstrapankreatik yerleşim de gösterebilir. En sık metastaz yeri karaciğerdir.

Klinik olarak diabetes mellitus, safra kesesi hastalığı ve steatore triadı şeklinde saptanır. Safra kesesi taş olmaksızın hidrops olarak bulunabilir. Steatore pankreatik yetmezliğe bağlı olabilir. Ancak tanı çoğu defa kitlenin çıkarılmasından sonra post-operatif dönemde yapılan immünohistokimyasal incelemeyle konur (23).

Somatostatinomalı hastalarda tolbutamid infüzyonu plazma somatostatin düzeylerini aşırı miktarda artırır. Oysa normal şahıs ve diabetiklerde bu etki görülmez. Bu tümörlerde plazma kalsitonin düzeyi artmış olarak

saptanır (12). Ayrıca insülin, ACTH gibi hormonlarda fazla miktarda salınabilir.

Tedavi tümörün total olarak eksizyonudur. Erken dönemde yakalanmışsa küratif olabilir. Ancak çoğu vakada kemoterapi veya kemoembolizasyon tek tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Semptomatik karaciğer metastazı olan malign adacık hücre tümörlerinde, hepatik arter embolizasyonu ve kemoembolizasyon gözle görülür bir palyasyon sağlamaktadır (3). Kemoterapi metastaz yapmış tümörlerde veya cerrahi tedaviye adjuvan olarak kullanılır. En sık kullanılan ajan streptozotosindir. Ayrıca 5-FU ve doksorubisin gibi kemoterapötikler de kullanılabilir. Hayvan modellerinde bir nöropeptit olan galaninin somatostatin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (24).

### PANKREATİK POLİPEPTİDOMA

İzole, sporadik pankreatik polipeptidoma (PPoma) çok nadir görülen bir tümördür. Ancak non-fonksiyonel endokrin tümörlerin %50-75'i PPoma olarak sınıflandırılabilir. Zira plazmada pankreatik polipeptit düzeyleri yüksek olup, tümörün immünojenik boyanma özelliği de pozitifdir. Tümör %50 vakada maligndir (3).

Klinik olarak herhangi bir semptom vermeyeceği gibi, tümörün direkt etkisine bağlı olarak karın ağrısı, kilo kaybı gibi semptomlarla da karşımıza çıkabilir.

Tedavi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasından ibarettir.

### GASTRİNOMA

Zollinger-Ellison sendromu olarak da bilinir. Genç yaşta peptik ülser gelişimi, ağır peptik ülser diatezi, olağan dışı lokalizasyonlarda peptik ülser (duodenumun 3. veya 4. parçasında veya jejunumda), peptik ülser ameliyatından kısa bir süre sonra marjinal ülser gelişmesi, peptik ülser olmaksızın izah edilemeyen diare, paratiroid veya pitüiter patoloji bulunması gastrinomayı akla getirmelidir.

Tümör %70-90 pankreasta, %15-20 duodenumda, %5-15 lenfatiklerde veya karaciğerde

de bulunur. Genel olarak %90'ı pankreas boynu, duodenumun 3. parçası ve porta hepatisle sınırlı bulunan ve gastrinoma üçgeni denilen alanda bulunur (25,26). Tümör sıklıkla 2-3 mm gibi küçük boyutlarda olabilir ve ameliyat öncesinde lokalize edilmesi zordur. Gastrinoma %60 malign, %60 multifokaldır. Histolojik görüntü benign bile olsa, hastaların %50'sinde lenf nodülü veya karaciğer metastazı vardır. Tümör pankreasta multifokal yerleşimli ise veya duodenumda ise hasta, MEA-Tip 1 yönünden araştırılmalıdır (27).

Tanıda hastanın hikayesi ve gastrin asit analizi anlamlıdır. Normal beslenme anındaki serum gastrin düzeyi 200 pg/ml (95 pmol/l)'nin altındadır. Gastrinomada ise genellikle 500 pg/ml (238 pmol/l)'ye çıkar (3). Sınırdaki gastrin düzeyine sahip olanlarda sekretin provakasyon testi uygulanabilir. 2 Ü/kg sekretinin bolus şeklinde verilmesini takiben on beş dakika içinde serum gastrin seviyesinde 150 pg/ml'lik bir yükselme olması diagnostiktir (9). Sekretin stimülasyon testi gastrinomu, hipergastrinemiye neden olan diğer durumlardan ayırmada yararlıdır. Gastrinomalı hastalarda yemeği takiben serum gastrin düzeyi değişmezken, normal şahıslarda otuz dakika içinde iki katına çıkar. Bu amaçla kalsiyumda kullanılabilirse de, sekretin daha güvenli ve inandırıcı sonuçlar verir. Gastrinomada 24 saatlik gastrin salgı miktarı 10 lt'nin, bazal asit salgısı ise 12 mEq/l'nin üzerine çıkar. Bazal asit oranının maksimal asit salgısına oranı 0.6'dan fazladır (9).

Ameliyat öncesinde gastrinoma lokalizasyonu için yapılan girişimler genellikle hayal kırıklığıyla sonuçlanır. CT, karaciğer metastazının saptanması için yapılır. Selektif anjiografi ve transhepatik portal venöz örnekleme pankreatik tümörü göstermek amacıyla kullanılabilir. Ancak sıklıkla negatif sonuçlar elde edilir. En etkili yöntem; preoperatuar eksplozasyon, duodenal transilluminasyon ile intraoperatif endoskopi ve ultrasonografidir. Bu şekilde %90 vakada tanı konabilir.

Tedavinin ilk aşamasında H2 reseptör bloke-

ri veya omeprazol kullanılır. İlacın etkinliğini değerlendirmek için tedavi 6-8 hafta devam etmelidir. Omeprazol'un H2 reseptör blokörlerine üstünlüğü gösterilmiştir (9). Octreotide gastrin salınımını, gastrik asit sekresyonunu ve diareyi inhibe eder. H2 reseptör antagonistleri ve omeprazole yanıt vermeyen vakalarda kullanılabilir (9). MEA-Tip 1 ve yaygın metastazı olanlar dışındaki tüm vakalar eksplore edilmelidir (3,16,28,29). Tümörün total olarak çıkarıldığı vakalarda 5 yıllık yaşam %90 olarak saptanmıştır (9). Thompson ve arkadaşları bu şekilde tedavi ettikleri 6 hastanın on iki yıllık takibinde gastrin düzeylerini normal bulmuşlardır (16). Genellikle hastaların 1/3'de çıkarılabilen bir tümör bulunur. Geri kalan bölümünde ya tümör bulunamaz ya da çıkarılamayacak kadar yaygındır. Bu vakalara yeniden medikal tedavi başlanmalıdır. Ancak medikal tedavi tolere edilemiyorsa ya da başarısız kalıyorsa total gastrektomi planlanmalıdır. MEA-Tip 1'de ise hastalık çoğu kez diffüz olduğundan direkt tümöre yönelik bir girişim yapılamaz ve medikal tedavi denir; eğer başarılı olmazsa total gastrektomi yapılır. Gastrinomada 10 yıllık yaşam oranı %40 dolayındadır.

Uzun dönem takiplerde hastaların %50'sinde rekürrens bildirilmiştir (3).

## VİPOMA

Sulu diare, hipokalemi ve aklorhidri (WDHA Sendromu) ile karakterli bir tablodur. Pankreatik kolera, Verner-Morrison sendromu gibi isimler de alır. Vazoaktif intestinal peptit (VIP) salgılayan tümörlerin çoğu pankreastan köken alır. Tümör çoğu kez (%80) pankreasın distal 2/3'de yerleşmiştir. Ancak bronkojenik karsinoma, ganglionöroma ve feokromasitoma gibi tümörlerde de kanda VIP seviyesi artmış olarak bulunabilir. VIPoma'ların %50'si benignidir.

Klinik olarak, epizotlar halinde ciddi sekretuar diare, feçesle fazla miktarda potasyum ve bikarbonat kaybı, hipokalemi, aklorhidri saptanır. Metabolik asidoz gelişebilir. Diare VIP'in intestinal sekresyonu artırması sonucunda olur. Hipovolemiye sekonder olarak

hiperaldosteronizm gelişir ve bu da hipokalemiye neden olur. Vücudun üst bölümünde flashing, hiperkalsemi ve diareye sekonder hipomagnezemi gelişir. Hiperkalseminin nedeni tümörden salınan PTH benzeri bir madde olabilir (9). VIP'in glikojenolitik etkisi nedeniyle hiperglisemi ortaya çıkabilir.

Teşhis sekretuar diare, hipokalemi, plazmada açlıkta VIP konsantrasyonunun artışı ve VIP üreten kaynağın bulunmasıyla konur. Normal plazma VIP değeri 0-190 pg/ml.'dir. VIPoma'da 1000'e kadar yükselebilir. 24-72 saat açlığa rağmen feçesin ağırlığı 500 gramın üzerindedir. VIPoma gastrinomadan gastrik asit sekresyonu tayiniyle ayrılır. Malabsorpsiyondakinin aksine diare yemek yemekle artar.

Tümörün lokalizasyonu amacıyla başlangıçta CT yapılabilir. CT, pankreastaki veya retroperitonyumdaki ve karaciğerdeki metastazı gösterebilir. Gastrinomalar gibi ufak tümörlerin en iyi tanısı intraoperatif eksplorasyon ve ultrasonografiyle olur.

Tedavi ilk dönemde destekleyici amaçla yapılır. Sıvı kaybı, hipokalemi ve asidoz düzeltilir.

Farmakolojik tedavide en etkin ajan somatostatindir (30,31). Etkisinin VIP sentez ve salınımını baskılaması ve enterosit düzeyinde sekresyonu inhibe etmesi yoluyla olduğu düşünülmektedir. Steroidler, klonidin, indometazin, anjiotensin II, propranolol ve lityum karbonat da tedavide kullanılmıştır. Bu ilaçlar değişik mekanizmalarla intestinal sekresyonu inhibe ederler.

VIPoma'nın seçkin tedavisi cerrahidir. Ancak vakaların %50'sinde mümkündür. Tümörün görülemediği durumlarda distal veya subtotal pankreatektomi yapılabilir. Burada patolojik bulgu adacık hücre hiperplazisidir. İnoperable tümörlerde ise tümör hacmini küçültücü ameliyat sonraki tedavilere yardımcı olur. Unresectable vakalarda palyasyon amacıyla, asit sekresyonunu inhibe etmek için omeprazol veya H2 reseptör antagonistleri kullanılabilir.

Kemoterapi amacıyla 5-FU+streptozotosin kombinasyonu %65 vakada yararlı olur. DTIC, human lökosit interferon ve adriamisin de streptozotosin ile kombine edilerek kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Udelsman R., Yeo C.J., et al. Pankreatoduodenectomy for selected pancreatic endocrine tumors. *Surgery* 1993; 177: 269-78.
2. Howard T.J., Stabilo B.E., Zinner M.J., et al. Anatomic distribution of pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg* 1990; 159(2): 258-64.
3. Vassilopoulou-Sellin R., Ajoni J., Islet cell tumors of pancreas. *End Met Clin North Am* 1994; 23(1): 53-65.
4. Heerden J., Pankreasın Adacık Hücre Tümörleri-Temel Cerrahi (Ed: I. Sayek) 1991; 1010-17.
5. Doppman J., Shawker T., Miller D., Localization of islet cell tumors. *Gast Clin North Am* 1989; 18(4): 793-804.
6. Balandi L., Li Bossi S., Gaioni S., et al. Diagnosis of islet cell tumors by means of endoscopic ultrasonography. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12(2): 218-21.
7. Vinik A.J., Quint L.E., Cho K et al. Localization of gastroenteropancreatic tumors. *Surg End*, 2. baskı 1991; 57-89.
8. Aaron V., Moattari R., Treatment of endocrine tumors of the pancreas. *End Met Clin North Am* 1989; 18(2): 483-519.
9. Solcia E., Capella C., et al. The gastroenteropatic system and related tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18(1): 671-93.
10. Rosato F., Bonn J., Shapiro M., et al. Selective arterial stimulation of secretin in localization of gastrinomas. *Surg Gyn Obst* 1990; 171: 196-200.
11. Krenning E.P., Kwakkebrem D.J., et al. Somatostatin receptor imaging of gastrointestinal endocrine tumors. *Surgery* 1992; 122(12): 634-7.
12. Wynick D., Ratcliffe W.A., et al. Treatment of a malignant pancreatic endocrine tumor secreting parathyroid hormone related protein. *Br Med J* 1990; 300: 1314-15.
13. Langstein H., Norton J., Chiang V., et al. The utility of circulating levels of human pancreatic polypeptide as a marker for islet cell tumors. *Surgery* 1990; 108(6): 1109-15.
14. Farndon J.R. Gastrin and gastrinomas. *Br J Surg* 1990; 77:1-2.
15. Wynick D. Gastrinoma syndrome in multiple endocrine neoplasia. *BMJ* 1990; 301: 489-90.
16. Thompson G., Ven Heerden J., et al. Islet carcinomas of the pancreas: A twenty year experience. *Surgery* 1988; 104(6): 1011-17.
17. Hesdorfer C., Stoopler M., Javich J. Aggressive insulinoma with bone metastasis. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(6): 498-501.
18. Service F.J., McMahon M., O'Brien P., et al. Functioning insulinoma incidence, recurrence, and long term survival: A 60 year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 711-19.
19. Eriksson B., Skogsied B., et al. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 1: 1883-91.
20. Moertel C., Kvois L., et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. *Cancer* 1991; 68: 227-232.
21. Venkatesh S., Ordonez N., Ajani J. et al. Islet cell carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1990; 65: 354-7.
22. Warren K., Jenkins R. Steele G. Pancreatic endocrinopathies.

- 
- Atlas of Surgery Liver, Pancreas and Biliary Tract. 1991; 234-35.
23. Konomi K., Chijiva K., et al. Pancreatic somatostatinoma: A case report and review of the literature. *J Surg Oncol* 1990; 43: 259-65.
  24. Amiranoff B., Lorinet A.M., Laburthe M., Galanin inhibits somatostatin release by the rat islet cell tumor in culture. *Rin-M. Eur J Pharm* 1990; 191: 401-5.
  25. Anderson D., Current diagnosis and management of Zollinger-Ellison Syndrome. *Annals of Surgery* 1989; 210(6): 685-703.
  26. Zollinger R. The ulcerogenic (Zollinger-Ellison) Syndrome: Gastrinoma. *Surgical Endocrinology*, 2nd edition, 267-77.
  27. Donow C., Pipeleers M., Schroeder S., et al. Surgical pathology of gastrinoma. *Cancer* 1991; 15: 1329-34.
  28. Howard T., Zinner M., Stabile B., et al. Gastrinoma excision for cure. *Ann Surg* 1990; 211(1): 9-14.
  29. Norton J., Doppman J., Jensen R. Curative resection in Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surg* 1992; 215(1): 8-18.
  30. Arnold R. *European J of Clinical Investigation Supplement* 1990; 2: 82-90.
  31. Bucharon D. Effects of somatostatin on neuroendocrine tumors of gastrointestinal system. *Surgery* 1993; 129: 45-55.

Dertli adamin tereddüt ve dumanlarla dolu bir gönül evi vardır, dertini dinlersen o eve pencere açmış olursun.

MEVLANA