

The clinicopathological characteristics of the patients with solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Pankreasın solid psödopapiller tümörlü hastaların klinikopatolojik özellikleri

Yakup Bozkaya, Nuriye Yıldırım Özdemir, Mutlu Doğan, Efnan Algın, Ozan Yazıcı, Öznur Bal, Nurullah Zengin

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:29.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 10.05..2017 Doi: 10.5505/aot.2017.53824

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizdeki pankreas solid psödopapiller tümörlü (SPT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Eylül 2005- Ocak 2016 yılları arasında kliniğimizde SPT tanısı alan 12 hastanın klinik ve patolojik parametreler, aldıkları tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (aralık 19-71) idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi, 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör boyutu 8.4 cm (4-15) olarak saptandı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gemcitabin kemoterapisi verildi. Medyan genel ve hastaliksız sağkalıma ulaşamadı. Medyan takip süresi 25.1 ay (1.9-84.1 ay) idi ve takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreasın psödopapiller tümörü, malign psödopapiller tümör, pankreatektomi, gemcitabin

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to evaluate the follow up and treatment modalities along with the results of the patients with pancreatic pseudopapillary tumors (SPT)

METHODS: We evaluated the clinical and pathological parameters, treatments and long-term follow-up results of 12 patients diagnosed with SPT between 2005 and 2016 in our clinic.

RESULTS: Two thirds of patients were female and median age was 39.5 years (range 19-71). Pancreatic tail (%53.8) was the most common site for tumor localization. Distal pancreatectomy (n=7), Whipple surgery (n=4) and total pancreatectomy (n=1) were the surgical procedures. Mean tumor diameter was 8.4 cm (range= 4-15 cm). We identified perineural invasion (PNI) in 3 patients and lymphovascular invasion (LVI) in 2 patients. Three patients received adjuvant radiotherapy following 6 cycles of adjuvant chemotherapy since they were considered as malign SPT. Two of them received 6 cycles of gemcitabine whereas the other one was 6 cycles of capecitabine as adjuvant chemotherapy. Median overall and disease-free survival were not reached. Only 3 (25%) patients relapsed at a median follow-up of 25.1 months (range= 1.9-84.1).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We consider that nodal involvement, LVI, PNI, advanced age and male gender might be poor prognostic factors in SPT. Ajuvant chemotherapy and/or radiotherapy might be considered for these patients. However, we need prospective clinical trials to determine poor risk factors and the treatment modalities for the patients with poor prognostic factors.

Keywords: Pancreatic pseudopapillary tumor, malign pseudopapillary tumor, pancreatectomy, gemcitabine

Giriş

Pankreasın kistik lezyonları sık görülmekle birlikte çoğunluğunu psödokist ve retansiyon kisti oluşturmaktadır. Kistik lezyonların %10-15 kadarı ise kistik neoplazilerdir (1). Pankreasın solid psödopapiler tümörü (SPT), oldukça nadir görülen düşük malign potansiyele sahip bir tümördür. Daha çok 20-40 yaş arasındaki kadınları etkilemektedir (2). Asemptomatik oldukları gibi dispeptik yakınmalar, erken doyunluk, bulantı, kusma ve abdominal kitle başvuru semptomları olabilir (3,4).

Radyolojik görüntülemelerde genellikle iyi sınırlı, solid, kistik ve kalsifikasyon içeren bir kitle olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Tanı çoğunlukla postoperatif olarak konulmaktadır. Temel tedavisi cerrahi olup hastaların %95 inden fazlasında kür sağlanmaktadır (6,7). Bu çalışmada kliniğimizde pankreas SPT'li 12 hastanın klinik verileri eşliğinde tedavi ve prognozları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2005- Ocak 2016 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 639 pankreas malignite tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak pankreas SPT tanısı almış 12 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, tümör çapı, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), lenf nodu metastazı gibi patolojik parametreler ve aldıkları tedaviler açısından değerlendirildi. Performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası, evreleme Dünya Sağlık Örgütü 2010 (WHO-2010) tümör sınıflamasına göre yapıldı.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit edildi.

Bulgular

Toplam 639 pankreas maligniteli hastanın 12'sinde (1.8%) SPT tespit edildi.

Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (19-71) idi. En sık başvuru semptomu karın ağrısı (58.3%) olmakla birlikte 2 hastada (16.7%) rutin inceleme sırasında insidental olarak saptandı. Daha önceden en az komorbid bir hastalığa sahip hastalık oranı 66.7% (n=8) ve komorbid hastalıklar içinde en sık (50%, n=4) diyabetes mellitus saptandı. Tanı döneminde performans skoru 75% hastada 0-1 idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Bütün hastalarda tanı öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) normal olarak bulundu. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi (5'i splenektomisiz, 2'si splenektomi) 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör çapı 8,4 cm (4-15) olarak saptandı.

Cerrahi tedavi esnasında 8 hastada lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı ve bu hastaların sadece birinde lenf nodu metastazı saptandı. Histopatolojik değerlendirmede, 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) bulundu. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan oral kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gemsitabin kemoterapisi verildi.

Medyan takip süresi 25,1 ay (95% CI, 1,9-84,1 ay) ve medyan genel ve hastaliksız sağkalıma ulaşamadı. Takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi. Nüks gelişen hastaların medyan yaşı 61 ve bu hastaların 2'si tanı döneminde PNI ve LVI olan erkek hastalardı. Yine takiplerde 3 hasta öldü. Bunlarda biri SPT dışı nedenlere bağlı diğer 2 si ise (sırasıyla nüks tarihinden 6 ve 10 ay sonra) SPT nedeniyle meydana geldi.

Tartışma

Pankreasın SPT bütün kistik pankreas tümörlerin %3 ünü ve egzokrin pankreas tümörlerin ise yaklaşık %1-2 sini oluşturan nadir görülen tümörlerdir (8,9). SPT bütün yaş grubunda görülebilmesine karşın en sık genç yaş (ortalama 27) gruptaki kadınları etkilemekte ve kadın/erkek oranı yaklaşık 8:1 olarak bulunmuştur (10). Merkezimizde de SPT

hastalık oranımız 1.8% ile önceki çalışmalardaki oranlara benzer olarak bulundu. Bizim vaka serimizde kadın hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte önceki çalışmalara nazaran kadın/erkek oranı (K/E=2) daha düşüktü.

Solid psodopapiller tümörlü hastalar genellikle karın ağrısı, bulantı kusma ile daha az sıklıkta sarılık ve hematemez şikayetiyle başvurabildiği gibi herhangi bir semptom olmadan asemptomatik olarak da başvurabilir (11,12). Tanı döneminde ortalama tümör çapı 9.5 cm olarak saptanmakla birlikte non-spesifik semptomlar veya asemptomatik hastalık olması nedeniyle 30 cm'ye varan boyutlarda karşımıza çıkabilmektedir (9,13). Çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların 58.2% sinde non-spesifik olarak karın ağrısı vardı ve asemptomatik hastalık oranı 16.7% idi. Ortalama tümör çapı 8,4 cm ile yine diğer çalışmalara benzer olarak bulundu.

Lokalizasyon olarak SPT genellikle pankreas kuyruk kesiminde iyi sınırlı kapsülle çevrili bir tümöral yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Hastalar pankreasta yerleşim gösteren izole bir kitle ile başvursa da bazı hastalarda dağınık çok sayıda kitlesel yapı görülebilmektedir (15). Çalışmamızda en sık (58.3%) pankreas kuyruk kesiminde ve bütün hastaların tanı döneminde pankreasta izole tek kitlesi vardı. SPT için spesifik herhangi bir tümör markırı mevcut olmamakla birlikte genellikle CA 19-9 ve CEA normal düzeylerde saptanmaktadır (3,10). Bütün hastalarımızda benzer olarak CEA ve CA19-9 seviyeleri normal sınırlarda saptandı.

SPT düşük malignite potansiyeli olması nedeniyle tanı döneminde yaklaşık 85%'i pankreasa sınırlı iken geriye kalan 10-15% kadarı ise metastaz ile başvurmaktadır. En sık metastaz bölgeleri ise karaciğer, bölgesel lenf nodları, omentum ve peritondur (16). Hem lokal hem de metastatik hastalık grubunda temel tedavi cerrahidir. Tümör yerleşim yerine göre pankreatoduodenektomi veya distal pankreatektomi ± splenektomi yapılmaktadır. Daha radikal cerrahiler veya geniş lenf nodu disseksiyonu lokalize hastalık durumunda genellikle önerilmez. Bizim serimizde de tüm hastalara radikal cerrahi yapılmasının yanı sıra

8 hastamızda lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı. Bunlar arasında sadece bir hastada lenf nodu metastazı saptandı. Bu hasta grubunda lenf nodu metastaz oranı düşük saptanması nedeniyle geniş lenf nodu disseksiyonu önerilmeyebilir. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle bu konuda geniş hasta sayısı ile prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Lokal ileri unrezektabl olan hastalarda tümörü küçültmek ve sonrasında cerrahi tedavi yapmak için gemsitabin ve radyoterapinin etkinliği birkaç çalışmada gösterilmiştir (17-19). SPT'nin tedavisinde adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin rolü açık değildir. Hasta serimizde kötü prognostik faktör olarak lenf nodu tutulumu ve PNI ile LVI tutulum olan bir hastamızda kapesitabin sonrası adjuvan radyoterapi verildi ve takiplerde nüks gelişmedi. Malign özellikler taşıyan diğer iki hastamıza adjuvan tedavi olarak sadece gemsitabin verildi ancak takiplerde nüks gelişti. Yapılacak daha yüksek sayılı hasta içeren çalışmalar bize nüks açısından daha riskli bir grup tanımlayabilir ise adjuvan tedavi verilecek bir alt grup belirlenmesi mümkün olabilir.

Malign özellikler daha çok erkek ve yaşlı hastalarda görülmektedir (20). PNI ve LVI ve pankreatik dokuların derin invazyonu malignite ve cerrahi tedavi sonrası nüks ile ilişkilidir (20-22). Kang ve arkadaşlarının 33 hastada yaptığı retrospektif çalışmada tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması tek değişkenli analizde malign potansiyel için anlamlı raporlanmıştır (21). Takiplerde nüks gelişen 3 hastamızda tanı döneminde medyan yaş 61, 2 si erkek ve 2 hastanın histopatolojilerinde LVI ile PNI mevcuttu. Malign potansiyel sahip 3 hastamızın tümör çapı 5 cm üzerindedir (sırasıyla 7,8,15 cm). Mevcut verilerimiz literatür ile tamamen uyumlu idi.

Sonuç olarak pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of interest: None**Çıkar Çatışması:** Yok**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş	
Medyan (yıl)	39.5
Min - Max	19-71
Cinsiyet	
Kadın	8 (66.7)
Erkek	4 (33.3)
Semptom	
Karın ağrısı	7 (58.4)
Bulantı-kusma	1 (8.3)
Sarılık	1 (8.3)
İshal ve kilo kaybı	1 (8.3)
Aseptomatik	2 (16.7)
Komorbidite	
0	4 (33.3)
1	5 (41.7)
≥2	3 (25)
Lokalizasyon	
Baş	4 (33.3)
Gövde	1 (8.3)
Kuyruk	7 (58.4)
Boyut (ortalama,cm)	8.4 (4-15)
Perinöral İnvazyon	3 (25)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (16.7)
Cerrahi tedavi	
Distal pankreatektomi+/- splenektomi	7 (58.4)
Pankreatikoduodenektomi	4 (33.3)
Total pankreatektomi	1 (8.3)

Kaynaklar

1. Çoker A. Pankreasın kistik lezyonları. Türkiye Klinikleri. 2015;8:34-42.
2. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. Pancreas. 2006;32:276-80.
3. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg. 2005;200:965-72.
4. Chen S, Zou S, Dai Q, Li H. Clinical analysis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: report of 15 cases. Hepatobiliary Panc Dis Int. 2008;7:196-200.

5. Tang LH, Aydın H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas. A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:512-9.
6. Hassan I, Celik I, Nies C, Zielke A, Gerdes B, Moll R, et al. Successful treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatol.* 2005;5:289-94.
7. Salvia R, Bassi C, Festa L, Falconi M, Crippa S, Butturini G, et al. Clinical and biologic behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients. *J Surg Oncol.* 2007;95:304-10.
8. Klimstra DS, Adsay NV. Tumors of the pancreas and ampulla of Vater. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2009. pp. 944-6.
9. Thompson LDR, Heffess CS. Pancreas. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, editors. *Diagnostic surgical pathology.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp. 1469-71.
10. Yu PF, Hu ZH, Wang XB, Guo JM, Cheng XD, Zhang YL, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1209-14.
11. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, Hruban RH, Fishman EK, Ahuja N, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a large single-institutional series. *J Am Coll Surg.* 2009;208:950-9.
12. Apostolidis S, Papavramidis TS, Zatagias A, Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, et al. Hematemesis, a very rare presentation of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:271.
13. Chen X, Zhou GW, Zhou HJ, Peng CH, Li HW. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4:456-9.
14. Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17: 66-80.
15. Li HX, Zhang Y, Du ZG, Tang F, Qi XQ, Yin B, et al. Multi-centric solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Med Oncol.* 2013;30:330.
16. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery.* 1995;118: 821-828.
17. Maffuz A, Bustamante F, Silva J, TorresVargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Lancet Oncol.* 2005;6:185-6.
18. Matsunou H, Konishi F. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer.* 1990;65:283-91.
19. Fried P, Cooper J, Balthazar E, et al. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer.* 1985;56:2783-5.
20. Machado CM, Machado AM, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery.* 2008;143:29-34.
21. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas.* 2006;32:276-80.
22. Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. Papillary cystic tumors of the pancreas: assessment of their malignant potential. *Cancer.* 1993;71:82-92.