

A pancreas neuroendokrin daganatainak sebészi kezelése

Farkas Gyula

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

A gastro-entero-pancreaticus (GEP) endokrin tumorok részben a pancreas Langerhans-szigetsejtjeiből, a gyomor- és duodenum-nyálkahártya endokrin sejtjeiből, vagy a gastrointestinalis traktus neuroektodermális eredetű APUD-sejtjeiből származnak. A 2 cm-nél kisebb tumorok általában benignusak, míg az ennél nagyobbak gyakran malignus átalakulást mutatnak. Gyógyításukban elsődleges szerepe van a sebészi kezelésnek. A diagnosztizált és lokalizált neuroendokrin tumor egyet kell, hogy jelentsen a radikális sebészi beavatkozással. Konzervatív gyógyszeres kezelés csak a sebészileg nem ellátható esetekben jön szóba, de ilyenkor is törekedni kell a tumorredukcióra. Klinikánkon az elmúlt 15 évben 22 neuroendokrin tumort operáltunk mortalitás nélkül. Két eset kivételével a műtét kuratívnak bizonyult. *Magyar Onkológia 47:345–347, 2003*

Gastro-entero-pancreatic (GEP) endocrine tumours can originate from various pancreatic islet cells, from endocrine cells of the gastric and duodenal mucosa, or from APUD cells of neuroectodermal origin in the gastrointestinal tract. They are benign when smaller than 2 cm, but larger tumours are generally malignant. Surgery is the only method for the curative treatment of GEP tumours. A diagnosed and localised tumour is an absolute indication for radical surgery. Conservative medical treatment may be indicated only in an inoperable condition, but in this case tumour reduction surgery is suggested. In the last 15 years 22 patients with pancreatic neuroendocrine tumours were treated without any mortality. Except for two of them, the surgical therapy was curative. *Farkas Gy. Surgical treatment of neuroendocrine tumours of the pancreas. Hungarian Oncology 47:345–347, 2003*



A gastro-entero-pancreaticus (GEP) endokrin tumorok az APUD-rendszer reprezentánsai, melyek fő jellemzője az általuk termelt peptid és az azon keresztül kiváltott klinikai tünetcsoport. E ritka előfordulású endokrin tumorok részben a pancreas Langerhans-szigetsejtjeiből, a gyomor- és duodenum-nyálkahártya endokrin sejtjeiből, vagy a gastrointestinalis traktus neuroektodermális eredetű APUD-sejtjeiből származnak (1, 3). A pancreas APUD-omái általában 1–3 cm nagyságúak, tokkal körülvett, gömbölyű alakúak. A 2 cm-nél kisebb tumorok általában benignusak, míg az ennél nagyobbak gyakran malignus átalakulást mutatnak.

A pancreas endokrin tumorainak beosztását és a klinikai jellemzőket az 1. táblázat prezentálja.

Gyógyításukban elsődleges szerepe van a sebészi kezelésnek. A diagnosztizált és lokalizált tu-

mor egyet kell, hogy jelentsen a sebészi beavatkozással, konzervatív gyógyszeres kezelés csak a sebészileg nem ellátható esetekben jön szóba.

Általános irányelvek a sebészi terápiában

A pancreas területén, vagy környezetében elhelyezkedő neuroendokrin tumorok esetében a pancreasfej, illetve a farki rész gondos mobilizálása, áttapintása jelenti az első momentumot az exploratórikor. A pontos lokalizálást biztosítja ugyanakkor az intraoperatív ultrahangvizsgálat, mely nélkülözhetetlen noninvazív vizsgálat (9). Ennek hiányában a műtét sikeres kimenetele kérdéses lehet. A jelenleg elfogadott álláspont szerint ezeket a műtéteket csak megfelelő intraoperatív diagnosztikus háttér mellett tanácsos végezni (13). A pancreason végrehajtott műtétek magukba foglalják az enucleatiót, proximális vagy distális pancreasresectiót. A műtéti típust a tumor nagysága, lokalizációja határozza meg. A resectiós felszín ellátását a Wirsung-vezetékhez való viszony határozza meg, és magába foglalja a különböző drainage műtéteket (pancreatico-gastrostoma, pancreatico-jejunosstoma), avagy a

Közlésre érkezett: 2003. augusztus 8.
Elfogadva: 2003. szeptember 5.

Levelezési cím: Dr. Farkas Gyula,
Szegedi Tudományegyetem, ÁOK, Sebészeti Klinika,
6720 Szeged, Pécsi út 4. Tel.: 62-545-444, Fax: 62-545-466,
E-mail: fg@surg.szote.u-szeged.hu

resectió felszín polysorb kapocssorral való zárását. Felsőzines enucleatiókor direkt, a pancreasba behelyezett varrat is szóba jön. A pancreasfistula kialakulását a profilaktikusan alkalmazott octreotid és a pár napig alkalmazott parenterális táplálás akadályozhatja meg. A pancreason kívüli tumor esetében szükséges a peripancreaticus régiók, a duodenumfal gondos átvizsgálása. Ez utóbinál az endoszkópos transzillumináció igen hatásos segítséget nyújt.

A tumorok malignus formái nagy százalékban távoli, főleg májmetasztázisokat hoznak létre. A műtétkor ezek eltávolítására is törekednünk kell, hisz az endokrin tumorok esetében a tumormennyiség megkisebbitése a későbbi adjuváns (citosztatikum, octreotid) kezelés sikerességét nagymértékben befolyásolja és a beteg életkilátásait javítja. Diffúz májmetasztázis esetén akár májtranszplantáció is szóba jöhet.

A pancreas endokrin daganatainak sebészete

Insulinoma

A leggyakoribb szigetsejttumor, többségében 1–2 cm átmérőjű, benignus daganatféleség. Műtét előtt törekedni kell a pontos lokalizálásra, bár az esetek kb. 20%-ában csak az intraoperatív szonográfia, illetve a gondos áttapintás segíthet. A fennálló hyperinsulinaemia esetében a pontos diagnózis felállításakor gondolnunk kell arra is, hogy az elváltozás esetleg multiplex, vagy malignus, része lehet a MEA-szindrómának, diffúz B-sejt-hyperplasia, vagy fokális adenomatosis is lehet a háttérben (12). A sebészi terápia sikerének záloga a pontos lokalizáció (pre- és intraoperatív) (2), az összes elváltozás lehetőség szerinti teljes eltávolítása és nem utolsó sorban a posztoperatív morbiditás és mortalitás minimalizálása. Az intraoperatív ténykedésünknek alapvető momentumai a pancreasfej, illetve -test, -farok gondos mobilizálása és finom áttapintása („The touch of a lady and the eyes of a hawk”, Heerden JA). Nagy segítségünkre van az intraoperatív szonográfia! A műtét típusát és nagyságát az elváltozás mérete, helyzete határozza meg: a felszínen lévő insulinoma esetében az enucleatio elegendőnek tűnik, a pancreasestben vagy -farokban lévő elváltozásokor distalis resectio, a fejen lévő tumor esetében pylorusmegtartásos pancreasfej-resectio, avagy duodenummegtartásos ún. Beger-resectio a választható műtét.

1. táblázat.
A pancreas endokrin tumorainak jellemzői

Szindróma	Incidencia %	Malignitás %	Metasztázis %	Ektópiás hely
Insulinoma	70–75	5–15	15–30	Ritka
Gastrinoma	20	50–60	50–80	Duodenum
VIPoma	3–4	50	50	Tüdő, retroperit.
Glucagonoma	1	75	60–70	Ritka
Somatostatinoma	<1	90–100	50–75	Duodenum

B-sejt-hyperplasia alkalmával distalis subtotalis resectio jön szóba. Nem lokalizált insulinoma esetén a régebben javasolt ún. vak resectiónak napjainkban nincs létjogosultsága, hisz ez általában sikertelennek bizonyult. Ehelyett törekednünk kell az insulinoma pontos lokalizálására. Malignus tumor esetén a primer tumor és a metasztázisok radikális eltávolítása javasolt. Amennyiben ez nem lehetséges, a tumorredukciós beavatkozások is szóba jönnek, hisz így a citosztatikum (streptozotocin) kezelés eredményesebb lehet. Az insulinoma műtétei alatt az állandó, gondos vércukor-ellenőrzés elengedhetetlen.

Gastrinoma

A második leggyakoribb endokrin pancreastumor, mely az általa termelt gastrin következtében makacs, visszatérő multiplex fekélyeket, vérzést, perforációt és extrém fokú savszekréciót okoz. A fekélyek gyakran atípusos helyen jelentkeznek (duodenum distalis része, jejunum). Az általában 1 cm nagyságú gastrinoma az esetek 50%-ában a pancreasban, 30%-ban a duodenumfalban vagy környékén található. 20%-ban ektópiás elhelyezkedéssel kell számolni. Fontos lokalizációs terület az ún. „gastrinoma háromszög”, mely a choledochus, a pancreasfej-test határ és a duodenum pars horisontalis inferiorja által határolt területet jelenti. Műtét kapcsán e régiót tanácsos gondosan átvizsgálni (2).

A sebészi beavatkozás előtt elsődlegesen nagy dózisban protonpumpagátló (omeprazol) vagy H₂-receptorblokkoló gyógyszereket kell alkalmazni, csökkentve a gyomorsav hypersecretióját (8). A műtét kapcsán mindenképpen törekednünk kell a gastrinoma, ill. gastrinomák eltávolítására. Az intraoperatív szonográfia itt is nagy segítséget ad a pontos lokalizációhoz. A duodenumfalban lévő tumornál pedig az endoszkópos transzillumináció segíthet. Intrapancreaticus tumor esetében enucleatio, vagy különböző típusú pancreasresectio ajánlott (10). A duodenális lokalizációkor duodenotomia után a fal gondos áttapintását reversiók technikával segíthetjük, és a lokalizált gastrinoma esetén excisiót ill. enucleatiót végzünk (11). Tanácsos a környéki nyirokcsomók excíziója is. Ha a tumor eltávolítása inkomplett volt, proximális szelektív vagotomia segítheti a gyógyszeres kezelés hatását, mely egyben azt is jelenti, hogy napjainkban még ezen esetekben sem indokolt a totális gastrectomia!

A gastrinoma 50–60%-ban malignizálódik és gyakori a metasztázis, főleg a májmetasztázis. Ilyen esetben a műtét magában foglalja a primer tumor eltávolítását, a nyirokcsomók disszekcióját, a májmetasztázisok enucleatióját, ill. esetleges májresectiót. Lokalizált metasztatikusság esetén az agresszív resectio a választandó műtét, hisz így biztosítható csak a 20–35%-os 5 éves túlélés. A posztoperatív utókezelés kemoterápiát (5-FU, streptozotocin), hormonterápiát (octreotid) (7), esetleg IFN-alfa alkalmazását jelentheti. Az intervenciók radiológiai beavatkozás-

nak (a májmetasztázis artériás embolizációja) is van létjogosultsága.

VIPoma

Jellegzetes klinikai kép uralja a megbetegedést (Verner-Morrison-szindróma): 1. profúz, koleraszerű hasmenés, 2. hypokalaemia, 3. hypaciditas, vagy achlorhydria, következményes metabolikus acidózis. Mindez súlyos folyadék- és elektrolitzavarhoz vezet, melyet műtét előtt kötelező rendezni. A preoperatív előkészítésben emellett jótékony hatású az octreotid, ill. az indomethacin medikáció is (4). Az egyetlen kuratív terápia a sebészi kezelés, mely általában pancreasresectiót jelent (6). Inoperábilis esetekben is érdemes tumorreduktiót végezni, mert ez a tünetek javulását biztosítja, főleg, ha a posztoperatív időszakban streptozotocint, octreotidot, vagy interferont (IFN) alkalmazunk.

Glucagonoma

Ritka szigetsejt-tumor, mely az esetek többségében jelentős fogyást, migráló necrolyticus erythemat, recidív trombozist, mérsékelt diabetest okoz. Ezeknél a betegeknél a gondos műtéti előkészítés elengedhetetlen: hiperalbuminémia, trombozisos profilaxis, octreotid (szérum-glucagon-szint csökkentése céljából). A kuratív beavatkozás a tumor (enucleatio, pancreasresectio), a nyirokcsomók és az esetleges májmetasztázisok eltávolítását jelenti. Inoperábilis esetekben a tumorreduktio is tanácsos, kiegészítve octreotid, IFN és kemoterápia (streptozotocin, 5-FU) alkalmazásával.

Somatostatinoma

Igen ritka tumorfejlés, mely csaknem 100%-ban malignusan átalakul, ha időben nem történik kuratív beavatkozás. Az általában nagyméretű tumor enyhe diabetest, malabsorpciót okoz. A sebészi terápia a totális tumorexciót, pancreasresectiót, nyirokcsomó-blokkdisszekciót foglalja magába. Májmetasztázis jelenlétekor enucleatio, vagy részleges resectio is indokolt.

Klinikai tapasztalatok

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar Sebészeti Klinikáján 1986. január 1. és 2002. január 1. között 22 beteget operáltunk GEP endokrin tumor miatt (14 nő, 8 férfi, átlagéletkor 34,5 év [22–54 év]). A preoperatív diagnózis (szonográfia, CT, MRI, angiográfia, hormonmeghatározás, alkalmanként aspirációs citológia) az esetek mindegyikében igazolta az endokrin tumor fennálltát: 12 insulinoma, 7 gastrinoma, 2 glucagonoma, 1 somatostatinoma. Az insulinoma és a gastrinoma esetében az intraoperatív szonográfia hathatós segítséget nyújtott a kisméretű tumor lokalizálásához. Insulinoma esetén 6 betegnél enucleatiót, 4 distalis pancreasresectiót, 1 duodenummegtartásos pancreasfej-resectiót vé-

geztünk. Egy betegnél multifokális malignus insulinoma esetén, mely diffúz májmetasztázist is adott, csak biopsia történt. Ezt követően a beteg citostatikum (streptozotocin) kezelésben részesült, mely csak időlegesen stabilizálta az állapotát. Szövődmény két esetben jelentkezett: egy betegnél pseudocysta alakult ki, mely miatt cystogastrotomiát készítettünk, egy pancreasfistula konzervatív octreotid kezelésre gyógyult. Gastrinoma esetében 4 enucleatio, 2 duodenummegtartásos pancreasfej-resectio és 1 inoperábilis többszörös májmetasztázist adó elváltozás esetében szelektív vagotomia, tumorenuclatio történt. Ez utóbbi esetben posztoperatív omeprazol és octreotid kezelést alkalmaztunk, mely a beteget tünetmentessé tette. Posztoperatív szövődmény egyik esetben sem jelentkezett. A ritka endokrin tumorok esetében glucagonománál 1 duodenummegtartásos pancreasfej-resectiót, 1 esetben distalis pancreasresectiót, somatostatinoma esetében kiterjesztett enucleatiót, nyirokcsomó-blokkdisszekciót végeztünk posztoperatív komplikáció nélkül.

Klinikai tapasztalataink is igazolják, hogy GEP endokrin daganatok sikeres gyógyításának feltétele a gondos preoperatív kivizsgálás, műtéti előkészítés, az adekvát sebészi beavatkozás. Mindezek biztosítják a beteg gyógyulását. Malignus elváltozás esetében a palliatív műtéti megoldás mellett az onkológiai kezelés javítja a beteg életkilátásait.

Irodalom

1. Delcore R, Friesen SR. Gastrointestinal neuroendocrine tumours. *J Am Coll Surg* 178:186-211, 1994
2. Fraker DL, Norton JA. Localisation and resection of insulinomas and gastrinomas. *JAMA* 259:3601-3605, 1988
3. Grant CS. Surgical management of malignant islet cell tumours. *World J Surg* 17:498-503, 1993
4. Jaffe B, Kopen D, DeSchryver-Kecskemeti K. Indomethacin-responsive pancreatic cholera. *N Engl J Med* 297:817-821, 1977
5. Kaneko H, Yanaiharu N, Ito S. Somatostatinoma of duodenum. *Cancer* 44:2273-2279, 1979
6. Krejs G. VI Poma syndrome. *Am J Med.* 82(Suppl. 5B):1-3, 1987
7. Maton PN. Use of octreotide acetate for control of symptoms in patients with islet cell tumours. *World J Surg* 17:504-510, 1993
8. Metz DC, Piseigna JR, Fishbeyn VA. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 17:468-480, 1993
9. Norton JA, Cromack DT, Shawker TH. Intraoperative ultrasonographic localisation of islet cell tumours: A prospective comparison to palpation. *Ann Surg* 207:160-168, 1988
10. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome: Results of 10 year prospective study. *Ann Surg* 215:8-18, 1992
11. Thompson NW, Pasieka J, Fikuuchi A. Duodenal gastrinomas, duodenotomy and duodenal exploration in the surgical management of Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 17:455-462, 1993
12. van Heerden JA. The surgical treatment of insulinomas. In: *The Pancreas*. Eds. Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, Blackwell Science, Oxford, 1998; pp. 1203-1212
13. Zeiger MA, Shawker TH, Norton JA. Use of ultrasonography to localise islet cell tumours. *World J Surg* 17:448-454, 1993