



## BÖLÜM 51

### Gastrinoma Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Mustafa DÖNMEZ<sup>1</sup>

#### ÖZET

Fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörler içinde insülinomadan sonra en sık gastrinoma ile karşılaşmaktadır. Çoğunlukla duodenum ve pankreas yerleşimli olup aşırı gastrin salgılamasına bağlı peptik ülser ve gastroözofageal reflü bulguları ile karakterli bir tabloyla kendini gösterir. İlk olarak tanımlandığı tarihten günümüze kadar hastalıkla ilgili pek çok gelişme yaşanmıştır. MEN1 sendromu ile olan birlikteliği ve malignite potansiyeli nedeniyle de tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir.

#### Gastrinoma Epidemiyolojisi

Pankreatik nöroendokrin tümörler (PNET), pankreasın langerhans adacık hücrelerinden köken alan nadir tümörler olup, tüm pankreas kökenli tümörlerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar. Son zamanlarda, teknolojik gelişmelerle doğru orantılı olarak teşhis oranlarında artışlar görülmekte, otopsi çalışmalarında ise prevalanslarının %10'lara yükseldiği bildirilmektedir. Çoğu sporadik olmakla birlikte multiple endokrin neoplazi tip 1 (MEN1), von Hippel-Lindau, tuberosklerozis gibi kalıtsal bazı hastalıkların parçası olarak da görülebilirler. Genel anlamda yavaş seyirli bir ilerleme göstermelerine rağmen türüne göre fark-

lı malignite oranlarına sahip tümörlerdir. (1-4) Bu bağlamda morfolojik görünüşleri, mitotik indeksleri, Ki67 oranı, çevre dokulara ya da diğer organlara yayılımı, anjioinvazyon ya da perinöral invazyon durumuna göre derecelendirme ve evrelendirmeleri yapılmıştır. (2-5)

Buna göre WHO 5. edisyonunda PNET'leri G1, G2, G3, nöroendokrin karsinoma (NEC) ve mix nöroendokrin-non-nöroendokrin neoplazm (MiNEN) olarak sınıflandırmıştır. Burada G1 denildiğinde mitotik indeksin  $< 2/2\text{mm}^2$  ve  $< \%3$  Ki-67 oranına sahip olanlar, G2 denildiğinde sırasıyla  $2-20/2\text{mm}^2$  ve  $\%3-20$  olanlar, G3'te ise  $> 20/2\text{mm}^2$  ve  $> \%20$  olanlar anlaşılır. NEC'in ak-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi Mustafa DÖNMEZ, , Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD.  
op.dr.mustafadonmez@gmail.com

larda uygulanacak cerrahi konusunda karışıklıklara neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda gastrin seviyesinde artışa neden olan ve semptomların ağırlaşmasını sağlayan hiperparatiroidiye bağlı olarak görülen hiperkalsemi de tedavi protokülünü etkilemektedir. Dolayısıyla paratiroidektomi yapılmasının MEN1’li ZES hastalarında asit salınımının kontrol edilebilmesi için önemli olduğu belirtilmektedir. Ayrıca yukarıda sayılan nedenlerden dolayı rutin olarak önerilmese de whipple prosedürü dışındaki cerrahi tedavilerin yetersiz kalabileceği de söylenmektedir. Bununla beraber özellikle küçük tümörlerde cerrahisiz uzun dönem prognozlarının kötü olmadığı ancak yakın takip gerektirdiği yönünde çalışmalarda mevcuttur. Tüm bu gelişmeler neticesinde kabul edilen görüş ise MEN1 ve ZES hastalarında cerrahinin genellikle > 2 cm tümörler için önerildiği şeklindedir. (9,10,13,14,15,18,23)

Metastatik ve ileri evre gastrinoma durumlarında ise mümkün olduğunca tümör dokusunun çıkartılmasının, hastanın yaşam kalitesini etkileyeceği ve cerrahi sonrası medikal tedavinin etkinliğini arttıracığı belirtilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda özellikle semptomların kontrolüne yönelik yapılacak tedaviler önem arz etmektedir. Ayrıca yine bu hastalarda karaciğer metastazlarına yönelik olarak rayofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel embolizasyon (TAE), transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) uygulanabileceği, hatta karaciğer transplantasyonu ihtimalinin seçilmiş vakalarda değerlendirilebileceği, sistemik tedavi için kemoterapinin kullanılabileceği bildirilmektedir. (1,4,9,12,15)

## Kaynaklar

1. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*. 2013;32(6):312-24.
2. Parbhu SK, Adler DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. *Hosp Pract*. 2016;44(3):109-19.
3. Khanna L, Prasad SR, Sunnapwar A ve ark. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: 2020 Update on Pathologic and Imaging Findings and Classification. *Radiographics*. 2020;40(5):1240-1262.
4. Arrington AK, Riall TS. (2021), 21st Edition, *Endocrine Pancreas*. In: Sabiston Textbook of Surgery-The Biologi-

- cal Basis of Modern Surgical Practice. Ed: Townsend CM, Elsevier, p:978-1000
5. Lam AK, Ishida H. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging. *Histol Histopathol*. 2021;36(4):367-382.
6. Taskin OC, Clarke CN, Erkan M ve ark. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: current state and ongoing controversies on terminology, classification and prognostication. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(3):548-558.
7. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D ve ark.; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188.
8. You Y, Jang JY, Kim SC ve ark. Validation of the 8th AJCC Cancer Staging System for Pancreas Neuroendocrine Tumors Using Korean Nationwide Surgery Database. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1639-1652.
9. Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(19-20):573-8.
10. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):577-601.
11. Klöppel G, Anlauf M. Gastrinoma--morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr*. 2007;119(19-20):579-84.
12. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D ve ark. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol*. 2021;27(35):5890-5907.
13. Cingam SR, Botejue M, Hoilat GJ, Karanchi H. Gastrinoma. 2021 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28722872.
14. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. 2021 Jul 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 30726029.
15. Jensen RT, Ito T. Gastrinoma. 2020 Nov 21. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A ve ark., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905301.
16. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH ve ark. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):331-364.
17. Poitras P, Gingras MH, Rehfeldt JF. The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):199-202.
18. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR ve ark. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244(3):410-9.
19. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW ve ark. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2271-7.
20. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancre-

- as with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):594-7.
21. Norton JA, Jensen RT. Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2004;240(5):757-73.
  22. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Jensen RT. Value of surgery in patients with negative imaging and sporadic Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg.* 2012;256(3):509-17.
  23. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(5):799-805.
  24. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1955;142(4):709-23; discussion, 724-8.
  25. Ellison EH, Wilson SD. The Zollinger-Ellison Syndrome: Re-Appraisal and Evaluation of 260 Registered Cases. *Ann Surg.* 1964;160(3):512-30.
  26. McCarthy DM, Olinger EJ, May RJ ve ark. H2-Histamine receptor blocking agents in the Zollinger-Ellison syndrome. Experience in seven cases and implications for long-term therapy. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):668-75.
  27. Blair EL, Grund ER, Miller IT ve ark. Metiamide in the Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Dig Dis.* 1975;20(12):1123-30.
  28. Richardson CT, Walsh JH. The value of a histamine H2-receptor antagonist in the management of patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1976;294(3):133-5.
  29. Metz DC, Strader DB, Orbuch M ve ark. Use of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: a prospective nine-year study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(6):597-610.
  30. Maton PN, Vinayek R, Frucht H ve ark. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology.* 1989;97(4):827-36.
  31. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. *Gastrinoma.* *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996;10(4):603-43.
  32. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL ve ark.; North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas.* 2010;39(6):735-52.
  33. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML ve ark.; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):98-119.
  34. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR ve ark. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med.* 1999 Aug 26;341(9):635-44.
  35. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G ve ark.; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71.
  36. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V ve ark. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *Br J Surg.* 2012;99(9):1234-40.
  37. Akerström G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbecks Arch Surg.* 2002;386(8):558-69.