



BÖLÜM 52

Glukagonoma Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Ali Önder DEVAY¹

ÖZET

Glukagonomalar, glukagon salgılayan nadir görülen, fonksiyonel nöroendokrin tümörlerdir. Bu konu, glukagonomların klinik belirtilerini, teşhisini ve tedavi yöntemlerini gözden geçirecektir. Glukagonoma sendromunun, yüksek glukagon seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğer üzerinde etkili olan glukagon, amino asit substratlarından, hem amino asit oksidasyonunu hem de glukoneogenezini arttırmaktadır. Glukagonomlar genellikle soliterdir ve çoğunluğu pankreasın distalinde bulunmaktadır. Hastalar tipik olarak beşinci dekatlarında başvururlar. Çoğu glukagonoma sporadik olmakla birlikte, %20'ye kadarı çoklu endokrin neoplazi sendromu tip 1 (MEN1) ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, glukagonomlar MEN1 hastalarının sadece %3'ünde görülür. Glukagonomlar genellikle büyüktür (>3 cm) ve tanı anında yaklaşık %50 ile %80'i metastatiktir. Bununla birlikte, karsinoid sendromu ile komplike olan tümörlerin aksine, karaciğer metastazları tipik olarak klinik sendrom için bir ön koşul değildir.

Glukagonoma Klasifikasyon ve Patofizyolojisi

Glukagonomlar, endodermal kökenli çok potansiyelli kök hücrelerden türetilen nöroendokrin tümörlerdir (NET'ler). Dünya Sağlık Örgütü, sindirim sistemi içinde ortaya çıkan NET'leri, normal neoplastik olmayan muadillerine ne derece benzediklerine göre sınıflandırmaktadır (tablo 1) (1-2).

Glukagonoma sendromunun, yüksek glukagon seviyeleri ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir. Karaciğer üzerinde etkili olan glukagon, amino asit substratlarından hem amino asit oksidasyonunu hem de glukoneogenezini arttırmaktadır. Glukagonomanın kilo kaybı özelliği, glukagonun katabolik etkisinden ve GLP-1 gibi glukagon benzeri peptitlerden kaynaklanabilir. Nekrotik göçmen eritem muhtemelen hiponütrisyon ve amino asit eksikliğinden kaynaklanmak-

¹ Uzm. Dr. Ali Önder DEVAY, Özel Medicana Bursa Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü aonderdevay@gmail.com

salan boncuklar) (kemoembolizasyon) ile birlikte gerçekleştirilebilir. Üçüncü bir embolizasyon tekniği, cam veya reçine mikrokürelerine etiketlenen ve seçici olarak hepatik arter yoluyla tümöre iletilen radyoaktif izotopları (örneğin, itriyum-90 [90-Y]) kullanır. Hormonal sekresyonda bir azalma veya radyografik gerileme ile ölçüldüğü üzere embolizasyonla yanıt oranları genellikle %50'nin üzerindedir (24-25).

Radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon – Ablasyon, nöroendokrin karaciğer metastazları için birincil tedavi yöntemi olarak veya cerrahi rezeksiyona ek olarak kullanılabilir. Ablasyon eruktan veya laparoskopik olarak yapılabilir ve hepatik rezeksiyon veya hepatik arter embolizasyonundan daha az invazivdir. Bununla birlikte, ablasyon sadece daha küçük lezyonlara (tipik olarak <3 cm) uygulanabilir ve uzun vadeli etkinliği belirsizdir (26-28).

Karaciğer transplantasyonu – Karaciğer transplantasyonu, glukagonoma dahil olmak üzere metastatik pankreas nöroendokrin tümörleri için araştırma amaçlı bir yaklaşım olarak kabul edilir, çünkü ortotopik karaciğer transplantasyonuna teşebbüs edilen karaciğer izole metastatik hastalığı olan hasta sayısı azdır ve takip verileri yargılamak için yetersizdir (27-29).

Somatostatin analogları — Hormon salgısını azaltmanın ve semptom kontrolünü iyileştirmenin yanı sıra, somatostatin analoglarının, diğer iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerdeki çalışmalarından yola çıkarak bu hastalıkta sitostatik aktiviteye sahip olmaları muhtemeldir (30-31).

Moleküler olarak hedeflenen oral tedavi — Moleküler olarak hedeflenen ajanlar (örn. Everolimus, sunitinib) ilerleyici ilerlemiş glukagonumlu hastaların yönetiminde bir role sahiptir ve başka yerlerde tartışılmaktadır (32-33).

Peptit reseptör radyoligand tedavisi (PRRT) — Radyo etiketli bir somatostatin analogu (Lu177 dotatate) ile bir peptit reseptörü radyoligand tedavisi şekli de panNET'lerde kullanım için onaylanmıştır ve glukagonoma hastalarında etkinlik göstermiştir (34-35).

Sitotoksik kemoterapi – Tümör kütlesi nedeniyle yüksek derecede semptomatik olan veya hızla genişleyen metastazları olan hastalar için kemoterapi, bir somatostatin analogu ile birlikte başlangıç tedavisi olarak kullanılmıştır. Tedavi seçenekleri tipik olarak streptozosin bazlı bir kombinasyon veya temozolomid içeren bir rejim içerir. Bununla birlikte, özellikle glukagonumlu hastalarda sistemik kemoterapi ile ilgili deneyim sınırlıdır ve modern klinik serilere az sayıda hasta dahil edilmiştir (34-38).

Prognoz

Glukagonomlar genellikle yavaş büyür, ancak genellikle tanı anında ilerlemektedir. En yaygın metastaz yeri karaciğerdir, bunu bölgesel lenf düğümleri, kemik, adrenal bez, böbrek ve akciğer izlemektedir. Yaş, derece ve uzak metastazlar hayatta kalmanın en önemli belirleyicileridir. Tümör metastatik hale geldiğinde, iyileşme nadiren sağlanmaktadır. Bununla birlikte, vaka serileri metastatik hastalığı olan hastaların daha uzun bir sağ kalım olduğunu düşündürmektedir. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin (hem pankreatik nöroendokrin hem de karsinoid tümörlerin) rezeksiyonu uygulanan hastalar için sunum sırasında evreye göre beş ve 10 yıllık sağkalım oranları tabloda sunulmaktadır (tablo 2) (3,26,36-39).

Kaynaklar

1. Klein S, Jahoor F, Baba H, et al. In vivo assessment of the metabolic alterations in glucagonoma syndrome. *Metabolism* 1992; 41:1171.
2. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed, Klimstra DS, Kloppel G, La Rosa S, Rindi G, the WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), the WHO classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system, p.16.
3. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:53.
4. Song X, Zheng S, Yang G, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *Oncol Lett* 2018; 15:2749.
5. Eldor R, Glaser B, Fraenkel M, et al. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome - cumulative experience with an elusive endocrine tumour. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:593.
6. Wilkinson DS. Necrolytic migratory erythema with carcinoma of the pancreas. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1973; 59:244.

7. Kitamura Y, Sato M, Hatamochi A, Yamazaki S. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma associated with hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15:49.
8. Kindmark H, Sundin A, Granberg D, et al. Endocrine pancreatic tumors with glucagon hypersecretion: a retrospective study of 23 cases during 20 years. *Med Oncol* 2007; 24:330.
9. de Mestier L, Hentic O, Cros J, et al. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162:682.
10. Lévy-Bohbot N, Merle C, Goudet P, et al. Prevalence, characteristics and prognosis of MEN 1-associated glucagonomas, VIPomas, and somatostatinomas: study from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines) registry. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:1075.
11. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature* 2017; 543:65.
12. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017; 105:212.
13. Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2016; 57:708.
14. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol* 2016; 34:588.
15. Dromain C, de Baere T, Baudin E, et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:121.
16. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:691.
17. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York Vol 2010, p.241.
18. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29:3044.
19. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 2007; 205:558.
20. Bergsland EK, Woltering EA, Rindo G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.407. Corrected at 4th printing, 2018.
21. Boden G, Ryan IG, Eisenschmid BL, et al. Treatment of inoperable glucagonoma with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1986; 314:1686.
22. Smith AP, Doolas A, Staren ED. Rapid resolution of necrolytic migratory erythema after glucagonoma resection. *J Surg Oncol* 1996; 61:306.
23. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 2010; 12:427.
24. Tran CG, Sherman SK, Chandrasekharan C, Howe JR. Surgical Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2021; 30:39.
25. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, et al. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2020; 9:440.
26. Qu Y, Li H, Wang X, et al. Clinical Characteristics and Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single Institution 20-Year Experience with 286 Patients. *Int J Endocrinol* 2020; 2020:1030518.
27. Barat M, Cottreau AS, Kedra A, et al. The Role of Interventional Radiology for the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumor: An Updated Review. *J Clin Med* 2020; 9.
28. Pickens RC, Sulzer JK, Passeri MJ, et al. Operative Microwave Ablation for the Multimodal Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 31:917.
29. Radny P, Eigentler TK, Soennichsen K, et al. Metastatic glucagonoma: treatment with liver transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:344.
30. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:4656.
31. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371:224.
32. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514.
33. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501.
34. Makis W, McCann K, Riauka TA, McEwan AJ. Glucagonoma Pancreatic Neuroendocrine Tumor Treated With 177Lu DOTATATE Induction and Maintenance Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Clin Nucl Med* 2015; 40:877.
35. Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Symptomatic and Radiological Response to 177Lu-DOTATATE for the Treatment of Functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104:1336.
36. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22:4762.
37. Nitter-Hauge S, Frøysaker T, Hall KV, Enge I. Influence of aorto-coronary saphenous vein bypass surgery on left ventricular function. Comparison before and one year after surgery in 80 patients. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 12:241.
38. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:759.
39. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (Accessed on May 22, 2020).