



## BÖLÜM 54

### Non Fonksiyonel Nöroendokrin Tümörler

Savaş Volkan KİŞİOĞLU<sup>1</sup>

#### ÖZET

Non Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Neoplaziler artan görüntüleme yöntemleriyle günümüzde daha fazla tanı almaktadır. Bu yönüyle üzerinde daha fazla durulması ve yönetiminin öğrenilmesi gereken tümörlerden olmuşlardır.

2 cm'den küçük, G1, preoperatif lenf nodu ve uzak metastaz saptanmamış tümörler için parankim koruyucu cerrahi uygun bir seçenek olarak gözükmektedir.

Metastatik lenf nodu mevcudiyeti durumunda, parankim koruyucu cerrahi ile lenf nodu örnekleme yapılsa bile uygun lenfadenektomi sağlamakta zorluk çekileceğinden, total lenfadenektomiye sağlamak için majör pankreatektomi yapılması potansiyel kür açısından da faydalı olabilir.

#### Epidemiyoloji

Pankreatik Nöroendokrin Neoplaziler (PanNEN)'in Non Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Neoplazi (NF-PanNEN) olduğunu kanıtlamak için bakılması gereken birçok parametre mevcuttur. Öncelikle hasta semptomlar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Bu semptomlar: hipoglisemiye bağlı terleme, titreme, şekerli yiyecekler sonrası semptomların düzelmesi (insulinoma); hiperglisemi, cilt lezyonları (gluka-

gonoma); kabızlık, safra taşı, kan şekeri yüksekliği (somatostatinoma); ishal, karın ağrısı, flushing, tansiyon düşmesi veya yükselmesi (gastrin - histamin - serotonin - kalsitonin salgılayan PanNEN) olabilir. Semptom ve bulgular eşliğinde laboratuvar araştırmaları yapılmalıdır (Açlık kan şekeri, açlık insülini, c-peptit düzeyi, gastrin düzeyi [proton pompa inhibitörü kullanımına dikkat edilmelidir], glukagon, histamin, serotonin, 5-hidroksi indolasetik düzeyi, somatostatin ve kalsitonin düzeyleri).

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Savaş Volkan KİŞİOĞLU, Trabzon Yıldızlı Medikal Park Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü volkankisioglu@yahoo.com

de lenf nodu metastazı oranı %11,2 düzeyinde olup, benzer şekilde boyuttan bağımsız olarak G1 NF-PanNEN de %10,3 düzeyindedir [18]. Son yapılan çalışmada, preoperatif görüntüleme de belirgin lenf nodu metastazı olmayan ve <2 cm'den küçük NF-PanNEN'li hastalarda organ koruyucu cerrahi tercih edilmiş ve ortalama 37 aylık takipte herhangi bir bölgesel lenf nodu metastazı saptanmamıştır ancak bu çalışmada da intra operatif lenf nodu görülmesi durumunda da yine bölgesel lenf nodu diseksiyonu yapmıştır [19]. 2 cm'den küçük, G1, preoperatif lenf nodu ve uzak metastaz saptanmamış tümörler için parankim koruyucu cerrahi uygun bir seçenek olarak gözükmektedir. Bununla birlikte Partelli ve arkadaşları, çalışma kohortlarına dahil edilen aktif sürveyans stratejisi altındaki hastaların yaklaşık %75'inin (77 hastanın 55'i) tümör boyutu açısından ilerleme göstermediğini, medyan takip süresinin 44 aylık olduğunu ve bu süreçte karaciğer metastazı görülmediği ve cerrahi müdahale ihtiyacı duyulmadığı belirtmişlerdir [20]. Barthet ve arkadaşları, 14 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, G1, 2 cm'den küçük PanNEN'lerde endoskopik USG eşliğinde radyofrekans ablasyon tedavisi ile 3 yıllık takipte %85,7 başarı elde etmişlerdir ancak 1 hastada nüks, 1 hastada ise hepatik metastaz saptanmıştır [21].

Yüksek hacimli merkezlerde laparoskopik distal pankreatektomi, standart yaklaşımla karşılaştırıldığında, post operatif konforun yanında benzer sağkalım ve takip sonuçlarını sahiptir, seçilmiş hastalarda güvenli ve uygulanabilir olarak kabul edilmektedir [22,19].

Metastatik lenf nodu mevcudiyeti durumunda, parankim koruyucu cerrahi ile lenf nodu örnekleme yapılsa bile uygun lenfadenektomi sağlamak zorluk çekileceğinden, tam lenfadenektomiye sağlamak için majör pankreatektomi yapılması potansiyel kür açısından da faydalı olabilir [23]. Buna rağmen düşük gradeli tümörlerde majör pankreatektomi + lenf nodu diseksiyonu komplikasyon riskini arttıracaktır. Hata ve ark. yaptığı derlemede "pankreatikoduodenektomi" ye bağlı mortalite %6,2 olarak saptanmıştır.

İyi diferansiye PanNEN G3'ün (PanNET G3) radikal cerrahi rezeksiyonu, mevcut çalışmalar geriye dönük ve küçük serilere dayalı olmasına rağmen, özellikle Ki67 değeri <%55 olduğunda daha iyi sağkalım ile ilişkilidir [13, 24].

Karaciğer metastazlarının (KM) 3 dağılım modeli tanımlanmıştır:

Tip 1: Tek bir KM,

Tip 2: İzole metastatik yığına eşlik eden küçük depositler yayılmış metastatik tutulum,

Tip 3: Her iki karaciğer lobunun her zaman dahil olduğu, yaygın metastatik tutulum [25].

Tip 1 ve 2 metastazlar potansiyel olarak rezektabel iken Tip 3 metastaz varlığı unrezektabel kabul edilir. Rezeke edilemeyen KM varlığında, sistemik tedavi seçenekleri ana tedavi olarak durmasına rağmen kemoterapi öncesi operasyon tartışmalıdır. Buna rağmen yapılan az sayıda çalışmada Primer NF-PanNEN rezeksiyonunun, tek başına sistemik tedavilere kıyasla daha iyi bir sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [13,26]. Yine bu hastalarda karaciğer nakli yaşam süresini uzatması açısından diğer bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir ancak yüksek rekürrens riski nedeniyle hastalar çok dikkatli seçilmelidir [27].

## Kaynaklar

1. Patel N, Barbieri A, Gibson J (2019) Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Surg Pathol Clin* 12:1021–1044.
2. Partelli S, Andreasi V, Muffatti F, et al. Circulating Neuroendocrine Gene Transcripts (NETest): a postoperative strategy for early identification of the efficacy of radical surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):3928–36.
3. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine and hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212–44.
4. Francesca M, Stefano P, Roberto C et al. Combined 68Ga-DOTA-peptides and 18F-FDG PET in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms (NEN). *Clin Transl Imaging*. 2019; 7:181–87.
5. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M et al. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2011;40(1):111–34.
6. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G et al. ENETS con-

- sensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201–11.
7. Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the  $\alpha$ -subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2622–8.
  8. Lloyd RV, Osamura YR, Kloppel G, et al. WHO classification of tumours of endocrine organs: WHO Press; 2017.
  9. Klöppel G, Rindi G, Perren A, et al. The ENETS and UICC TNM classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: comment. *Pathologe*. 2010;31(5):353–4.
  10. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours – 8th edition. Union for International. *Cancer Control*. 2017
  11. Partelli S, Javed AA, Andreasi V, et al. The number of positive nodes accurately predicts recurrence after pancreaticoduodenectomy for nonfunctioning neuroendocrine neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(6):778–83.
  12. Parekh JR, Wang SC, Bergsland EK, et al. Lymph node sampling rates and predictors of nodal metastasis in pancreatic neuroendocrine tumor resections: the UCSF experience with 149 patients. *Pancreas*. 2012;41(6):840–4.
  13. Partelli S, Cirocchi R, Rancoita PMV, et al. A systematic review and meta-analysis on the role of palliative primary resection for pancreatic neuroendocrine neoplasm with liver metastases. *HPB*. 2018;20(3):197–203.
  14. Hüttner FJ, Koessler-Ebs J, Hackert T, et al. Meta-analysis of surgical outcome after enucleation versus standard resection for pancreatic neoplasms. *Br J Surg*. 2015;102(9):1026–36.
  15. Chua TC, Yang TX, Gill AJ, et al. Systematic review and meta-analysis of enucleation versus standardized resection for small pancreatic lesions. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):592–9.
  16. Heeger K, Falconi M, Partelli S, et al. Increased rate of clinically relevant pancreatic fistula after deep enucleation of small pancreatic tumors. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014;399(3):315–21.
  17. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):255–65.
  18. Tanaka M, Heckler M, Mihaljevic AL et al. Systematic Review and Metaanalysis of Lymph Node Metastases of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg Oncol*. 2021 Mar;28(3):1614–1624.
  19. Tsuchikawa, T., Tanaka, K., Nakanishi, Y., Asano, T., Noji, T., Nakamura, T. Et al. Clinical Impact of Organ-Preserving Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Single-Center Experience. *Pancreas*, 2021; 50(2), 196-200.
  20. Partelli S, Mazza M, Andreasi V, et al. Management of small asymptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: Limitations to apply guidelines into real life. *Surgery*. 2019 Aug;166(2):157–163.
  21. Barthet M, Giovannini M, Gasmi M et al. Long-term outcome after EUS-guided radiofrequency ablation: Prospective results in pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms. *Endosc Int Open*. 2021 Aug;9(8): E1178-E1185. doi: 10.1055/a-1479-2199. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34447860; PMCID: PMC8383082.
  22. American neuroendocrine tumor society consensus paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020;49(1):1–33.
  23. Ausania F, Senra Del Rio P. Lymphadenectomy in pancreatic neuroendocrine neoplasms: Why are we still debating? *Pancreatology*. 2018; 18:855–61.
  24. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):372–79.
  25. Frilling A, Li J, Malamutmann E, et al. Treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours in relation to the extent of hepatic disease. *Br J Surg*. 2009;96(2):175–84.
  26. Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Assessing the role of primary tumour resection in patients with synchronous unresectable liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumour of the body and tail. A propensity score survival evaluation. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):372–79.
  27. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery*. 2017 Sep;162(3):525–536.