



BÖLÜM 63

Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri

Abdulkhakim İbrahim ULUSOY¹

ÖZET

Nöroendokrin tümörler (NET) nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan, geliştikleri bölgeye özgü ve bölgeden bağımsız klinik ve patolojik özellikler gösterebilirler. İyi ve kötü diferansiye olarak iki ana gruba ayrılırlar. Adacık hücre tümörleri olarak da bilinen pankreas NET'leri, pankreasın endokrin dokularında ortaya çıkan nadir neoplazmlardır. İnsülin, gastrin, glukagon ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) dahil olmak üzere çeşitli peptit hormonları salgılayarak birçok klinik sendroma neden olabilirler. Ancak büyük bir kısmı herhangi bir hormon salgılamazlar. İnsidansı yılda 100.000 kişide ≤ 1 vakadır ve tüm pankreas tümörlerinin yüzde 1 ile 2'sini oluştururlar. Çoğunlukla yaşamın dördüncü ila altıncı dekatlarında ortaya çıkarlar. Fonksiyonel tümörler baskın hormon üretme durumuna göre adlandırılmakta olup klinik semptomları da ürettikleri hormona özgü değişmektedir. Fonksiyonel olmayan pankreas NET'leri, kromograninler, nörona özgü enolaz, pankreas polipeptidi ve grelin gibi bir dizi madde salgılasa da, işlevsel benzerleriyle karşılaştırıldığında klinik olarak hormonal bir sendrom göstermezler. Çoğu hasta için radyoaktif olarak işaretlenmiş somatostatin analoglarının kullanıldığı tanısal görüntüleme önerilir. Metastatik veya metastatik olmayan hastalığı olan hastalarda, çok fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi kesitsel görüntüleme çalışmaları endikedir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan tümörlerde endoskopik ultrasonografiyi veya arteriyel stimülasyonu sonrası venöz örnekleme kullanılabilir. Kromogranin A, Nöron spesifik enolaz, Progastrin salan peptit, pankreatik polipeptid gibi nonspesifik biyobelirteçler yanında ürettikleri hormonların kanda tesbiti tanıya yardımcı olabilir. Pankreatik NET'i tedavisinde en etkili tedavi yaklaşımı cerrahidir. Ek olarak, lokal kitle etkisine veya aşırı hormon seviyelerine bağlı semptomları hafifletmek için de cerrahi rezeksiyon kullanılabilir. Cerrahi tedavi uygulanamayacak ileri, tekrarlayan veya metastatik pankreatik NET'leri olan birçok hastada tıbbi tedavi gereklidir. Bu tıbbi tedavi, hormon fazlalığını kontrol etmek ve semptomları hafifletmek için ve tümör büyümesini kontrol etmek için kullanılabilir.

¹ Uzm. Dr. Abdulkhakim İbrahim ULUSOY, İstanbul Avcılar Murat Kölük Devlet Hastanesi, ulusoydr@gmail.com

resyon ve nefrotoksisite bulunur. Diğer birkaç çalışmada, pankreatik NET'li hastalarda PRRT uygulamasını takiben yüksek tümör kontrol oranları bildirmiştir (44). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, PRRT'nin güvenliği ve etkinliği, insülinomalar, VIPomalar, gastrinomalar ve glukagonomalar dahil olmak üzere metastatik pankreatik NET'leri (G1-G2) üzerinde araştırıldı ve hastaların %59'unda kısmi veya tam yanıt, %78'inde hastalık kontrolü ve %80'den fazlasında semptomlarda azalma ile sonuçlandı.

Karaciğere Yönelik Tedaviler

Karaciğer baskın hastalığı olan hastalarda karaciğere yönelik tedaviler düşünülebilir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, mikrodalga ablasyon, hepatic arter embolizasyonu, kemoembolizasyon veya radyoembolizasyon yer alır.

Fonksiyonel pankreatik NET'leri olan hastalarda, karaciğere yönelik tüm tedaviler, somatostatın analoglarının veya diğer spesifik semptom kontrol önlemlerinin önceden başlatılmasını gerektirir. Lokorejyonel tedaviler, somatostatın analog tedavisini takiben erken dönemde önerilmektedir ve bunlar, karaciğer ile sınırlı hastalık durumlarında sistemik tedavilere alternatif bir seçenek olabilir.

Karaciğer metastazlarının cerrahi rezeksiyonu, yaygın bilobar tutulumu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, ekstrahepatik metastazlar veya yüksek dereceli nöroendokrin karsinomu olmayan hastalarda bir seçenektir. Fonksiyonel pankreatik NET'leri ve karaciğer metastazları olan hastalarda, majör tümör yükü karaciğerdeyse cerrahi geçerli bir seçenek olabilir (26).

Ablasyon genellikle cerrahi için aday olmayan hastalarda küçük nöroendokrin karaciğer metastazları (<3 cm) için kullanılmaktadır. Birçok vakada olduğu gibi, karaciğer hastalığı çok odaklı ve iki taraflıdır, yaygın hepatektomiye önlemek için genellikle cerrahi rezeksiyona ek olarak ablasyon kullanılır. Semptom kontrolü için hepatic arter embolizasyonu, kemoembolizasyon veya radyoembolizasyon kullanılabilir, ancak bu müdahalelerin sağkalım üzerine yararı net değildir. Bu teknikler, hormon fazlalığının başka önlemlerle kontrol edilemediği pankreatik NET'li hastalar için özellikle önemlidir. Çeşitli embolizasyon tekniklerini karşılaştıran sınırlı veri vardır; bu nedenle, optimal yaklaşım belirsizdir. Karaciğere yönelik tedaviler, artmış perihepatik sepsis ve karaciğer apsesi riski taşımaktadır (45).

Kaynaklar

1. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-86.
2. Klimstra DS. Noductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol.* 2007;20 Suppl 1:S94-112.
3. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469-92.
4. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2633-42.
5. 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(10):682-9.
6. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2932-6.
7. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Pancreas.* 2009;38(3):255-8.
8. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):588-96.
9. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008;247(1):165-72.
10. 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(4):691-6.
11. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, et al. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology.* 2000;214(2):483-90.
12. Hellman P, Hennings J, Akerstrom G, et al. Endoscopic ultrasonography for evaluation of pancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg.* 2005;92(12):1508-12.
13. Cadiot G, Lebtahi R, Sarda L, et al. Preoperative detec-

- tion of duodenal gastrinomas and peripancreatic lymph nodes by somatostatin receptor scintigraphy. *Groupe D'étude Du Syndrome De Zollinger-Ellison. Gastroenterology*. 1996;111(4):845-54.
14. King CM, Reznick RH, Dacie JE, et al. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol*. 1994;49(5):295-303.
 15. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas*. 2010;39(6):735-52.
 16. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2305-22.
 17. Korse CM, Taal BG, Vincent A, et al. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastatin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):662-71.
 18. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, et al. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1766-73.
 19. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med*. 1999;106(3):307-10.
 20. Soga J, Yakuwa Y. Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998;5(3):312-9.
 21. Bloom SR. Vasoactive intestinal peptide, the major mediator of the WDHA (pancreatic cholera) syndrome: value of measurement in diagnosis and treatment. *Am J Dig Dis*. 1978;23(4):373-6.
 22. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85(6):295-330.
 23. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, et al. 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):331-64.
 24. Stelmachowska-Banas M, Glogowski M, Vasiljevic A, et al. Ectopic acromegaly due to growth hormone-releasing hormone secretion from bronchial carcinoid causing somatotroph hyperplasia and partial pituitary insufficiency. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(3):208-10.
 25. Khan MS, Kirkwood A, Tsigani T, et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):365-72.
 26. Pavel M, Jann H, Prasad V, et al. NET Blood Transcript Analysis Defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease Becomes Progressive. *Neuroendocrinology*. 2017;104(2):170-82.
 27. Thorns C, Schurmann C, Gebauer N, et al. Global microRNA profiling of pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Anticancer Res*. 2014;34(5):2249-54.
 28. Zurita AJ, Khajavi M, Wu HK, et al. Circulating cytokines and monocyte subpopulations as biomarkers of outcome and biological activity in sunitinib-treated patients with advanced neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2015;112(7):1199-205.
 29. Hussain F, Wang J, Ahmed R, et al. The expression of IL-8 and IL-8 receptors in pancreatic adenocarcinomas and pancreatic neuroendocrine tumours. *Cytokine*. 2010;49(2):134-40.
 30. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
 31. You Y, Jang JY, Kim SC, et al. Validation of the 8th AJCC Cancer Staging System for Pancreas Neuroendocrine Tumors Using Korean Nationwide Surgery Database. *Cancer Res Treat*. 2019;51(4):1639-52.
 32. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, et al. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6).
 33. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(6):693-702.
 34. Souche R, Hobeika C, Hain E, et al. Surgical Management of Neuroendocrine Tumours of the Pancreas. *J Clin Med*. 2020;9(9).
 35. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based Guidelines for the Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency After Pancreatic Surgery. *Ann Surg*. 2016;264(6):949-58.
 36. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. 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.
 37. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):210-8.
 38. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, et al. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2020;271(1):54-66.
 39. Butturini G, Damoli I, Crepaz L, et al. A prospective non-randomised single-center study comparing laparoscopic and robotic distal pancreatectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(11):3163-70.
 40. Brown KM, Shoup M, Abodeely A, et al. Central pancreatectomy for benign pancreatic lesions. *HPB (Oxford)*. 2006;8(2):142-7.
 41. Pitt SC, Pitt HA, Baker MS, et al. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: resect or enucleate? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(9):1692-8.
 42. Sciuto A, Abete R, Reggio S, et al. Laparoscopic spleen-preserving distal pancreatectomy for insulinoma: experience of a single center. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl

1:S152-5.

43. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
44. Costa R, Costa R, Bacchi CE, et al. Metastatic insulino-ma managed with radiolabeled somatostatin analog. *Case Rep Endocrinol*. 2013;2013:252159.
45. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)*. 2015;17(1):29-37.