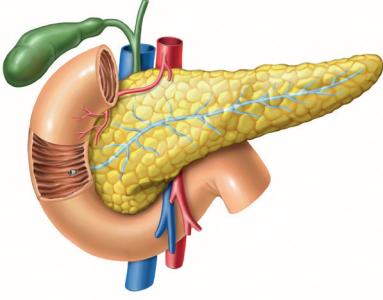


BÖLÜM 25

PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Sercan KİREMİTÇİ¹



GİRİŞ

Nöroendokrin neoplazmlar (NEN), nöroendokrin hücrelerden köken alan tümörler olup, özellikle pankreas, akciğer ve sindirim sisteminde lokalize olmuşlardır¹. Pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) ilk olarak 1869 yılında tanımlanan, pankreas adenokarsinomlarından nispeten farklı biyolojik özelliklere sahip NEN'lerin bir alt grubudur. Pankreatik nöroendokrin tümörlerin insidansı yaklaşık olarak 1/100000 olmasına ve tüm pankreatik neoplazmların %1-2'sini oluşturmasına rağmen özellikle görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılmaya başlanması ile insidansı artmaktadır². Pankreatik nöroendokrin tümörler davranış paternlerine göre non-fonksiyone ve hormon spesifik semptom ile prezente olan fonksiyone nöroendokrin tümörler olarak iki gruba ayrılırlar. PNET'ler büyük oranda spesifik semptomu neden olmayan ve çoğunlukla daha büyük boyutlarda tanı alan non-fonksiyone tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Fonksiyone pNET'ler daha nadir rastlanan ve hormon spesifik semptomu neden olan tümörler olup; özellikle insülin, glukagon, vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), somatostatin, serotonin, büyüme hormonu gibi hormonlar salgılayarak klinikte tanı alırlar. PNET'lerin evreleme ve klasifikasyonu için kabul gören kı-

lavuzlar, Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS), Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) ve Dünya Sağlık örgütü (DSÖ) 2017 Pankreatik Nöroendokrin Neoplazi sınıflamalarıdır. Ayrıca pNET'lerin tanısında ve biyolojik davranış paternlerinin belirlenmesinde birçok biyobelirteç kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler fonksiyone ve non-fonksiyone tümörler için genel ve fonksiyone pNET'ler için spesifik biyobelirteçler olarak iki gruba ayrılır. Genel biyobelirteçler arasında yaygın klinik kullanımda olanlar, kromogranin A, nöron spesifik enolaz (NSE) ve pankreatik polipeptiddir. Fonksiyone pNET'ler için spesifik belirteçler ise, insülin, glukagon, gastrin, somatostatin, VIP ve adrenokortikotropik hormon (ACTH), büyüme hormonu gibi ek-topik hormonlardır. PNET'ler ile ilgili güvenilir histolojik karakteristik veriler ve biyolojik mekanizmalar; tanı, evreleme, tedavi ve prognoz için olmazsa olmaz ön koşuldur.

EVRELEME VE SINIFLANDIRMA

Evreleme

pNET'lerin evrelemesi ile ilgili şu anda güncel olarak kullanılan iki evreleme sistemi olup; bunlar, Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi

¹ Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, kiremitcisercan@gmail.com

rülen normokrom normositer anemidir. Ayrıca, glukagonomlu hastalarda gastrin, somatostatin, VIP, serotonin, ACTH ve pankreatik polipeptid gibi ikincil hormonlarda da küçük yükselmeler olabilir³⁷. Glukagonomada görüntüleme de diğer fonksiyonel NET'lerde olduğu gibi benzer prensiplere dayanır.

Yukarıda bahsi geçen ve görece sık görülen fonksiyone NET'ler dışında; somatostatinoma, ACTHoma, GRHoma ve pNET kökenli karsinoid sendromda nadir de olsa görülen nöroendokrin tümörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
2. Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121:589-97.
3. 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;17:1471-4.
4. Li X, Gou S, Liu Z, et al. Assessment of the American Joint Commission on Cancer 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer Med* 2018;7:626-634.
5. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol* 2020;26:2305-2322.
6. Luo G, Javed A, Strosberg JR, et al. Modified Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors on the Basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems. *J Clin Oncol* 2017;35:274-280.
7. Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:463-470.
8. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors with a Morphologically Apparent High-Grade Component: A Pathway Distinct from Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2016;22:1011-7.
9. La Rosa S, Sessa F. High-grade poorly differentiated neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: from morphology to proliferation and back. *Endocr Pathol* 2014;25:193-8.
10. Pulvirenti A, Rao D, McIntyre CA, et al. Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)* 2019;21:612-618.
11. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39:735-52.
12. Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, et al. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 2012;95:71-3.
13. Giusti M, Sidoti M, Augeri C, et al. Effect of short-term treatment with low dosages of the proton-pump inhibitor omeprazole on serum chromogranin A levels in man. *Eur J Endocrinol* 2004;150:299-303.
14. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:125-43.
15. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-10.
16. Kanakis G, Kaltsas G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:791-802.
17. Rehfeld JF. Gastrin and the Moderate Hypergastrinemias. *Int J Mol Sci* 2021;22.
18. Schubert ML, Rehfeld JF. Gastric Peptides-Gastrin and Somatostatin. *Compr Physiol* 2019;10:197-228.
19. 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;85:295-330.

20. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 2019;20.
21. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, non-functioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152:965-74.
22. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
23. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727-33.
24. Cheslyn-Curtis S, Sitaram V, Williamson RC. Management of non-functioning neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg* 1993;80:625-7.
25. Chu QD, Hill HC, Douglass HO, Jr., et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2002;9:855-62.
26. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34.
27. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J buon* 2020;25:1302-1314.
28. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829-37.
29. Low SK, Giannis D, Bahaie NS, et al. Competing Mortality in Patients With Neuroendocrine Tumors. *Am J Clin Oncol* 2019;42:668-674.
30. 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;247:165-72.
31. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
32. Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456-67.
33. Balci NC, Semelka RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. *Eur J Radiol* 2001;38:113-9.
34. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, et al. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007;31:238-41.
35. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, et al. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol* 2017;4:167-185.
36. Mendelson AH, Donowitz M. Catching the Zebra: Clinical Pearls and Pitfalls for the Successful Diagnosis of Zollinger-Ellison Syndrome. *Dig Dis Sci* 2017;62:2258-2265.
37. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG, et al. The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:53-63.
38. Stacpoole PW. The glucagonoma syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev* 1981;2:347-61.