

# ZOLLINGER-ELLISON SENDROMU (GASTRİNOMA)

## 10. BÖLÜM

Ahmet Suat DEMİR<sup>1</sup>

### ÖZET

Zollinger-Ellison Sendromu (ZES), nöroendokrin tümörler (NET) içerisinde yer alan fonksiyonel tümörlerdendir. Pankreasın en sık görülen malign endokrin tümörüdür. Oldukça nadir görülen tümörlerdir. Aşırı gastrin salınımına bağlı hiperasiditenin oluşturduğu semptom ve klinik bulgularla (peptik ülser, karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı vb.) karakterizedir. Tanısı konulduktan sonra tümör lokalize edilmeli ve evreleme yapılmalıdır. Tek küratif olabilecek tedavisi cerrahi tedavi olarak görülmektedir. Cerrahi tedavi dışında tedavi seçenekleri de vardır. Olguların, yeterli bilgi ve donanıma sahip, deneyimli merkezlerde takibi hastalık ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasında kritik öneme sahiptir.

### GİRİŞ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), gastrointestinal sistem (GİS) ve pankreasın nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan heterojen neoplazi grubudur. Bu tümörler fonksiyonel ve non-fonksiyonel olabilir. Gastrinomalarda bu grupta yer alan fonksiyonel tümörlerdendir.

Zollinger-Ellison Sendromu; aşırı yüksek gastrin seviyelerine bağlı gelişen, yüksek gastrik asit, peptik ülserler ve ishalle karakterize bir sendromdur. İlk kez 1955 yılında Zollinger ve Ellison tarafından pankreasın non-beta adacık hücre tümörleri olarak tariflenmiştir. (1,2)

### EPİDEMİYOLOJİ

Hastaların çoğu 20 ile 50 yaş arasında tanı almaktadır. Erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. E/K oranı 2:1 civarındadır.(3) Yıllık insidansı milyonda 0,5-2'dir.(4,5) Gelişen tanı yöntemleri ile birlikte benign ve insidental olarak saptanmış lezyonların tanısında artış olmuştur. 1973-2007 yılları arasında bu artışın 3,6 kat olduğu gösterilmiştir.(6) Gastrinomaların %75-80'i sporadik; ancak %20-25'i multipl endokrin neoplazi-1 (MEN-1) ile ilişkili olarak ortaya çıkar. (7)

Gastrinomalar başlıca duodenumda (%60-80) ve pankreasta (%10-40) bulunur. (8) Sporadik ZES'li hastaların %50-88'i ve MEN-1 ile ilişkili ZES'li hastaların %70-100'ü duodenal yerleşim-

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Ahmet Suat DEMİR, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü, drahmetsuatdemir@gmail.com

(BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ile lokalizasyon çalışmalarına başlanabilir. Eğer imkan varsa daha yüksek duyarlılığı nedeni ile Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC PET görüntüleme geleneksel SRS'ye tercih edilebilir. (20,21) BT/MRI ve SRS ile tespit edilemeyen küçük tümörler için endoskopik ultrason (EUS) yapılmalıdır. EUS ile ince iğne aspirasyonu yapılarak histolojik tanı için örnek de alınabilir.

Bunların dışında anjiyografi, sekretin stimülasyonu ile venöz örnekleme, laparotomide direk palpasyon, duodenal transillüminasyon ve intraoperatif ultrason tümörü lokalize etmede kullanılabilir. Gastrinoma gibi pankreatik NET'ler için 2 evreleme sistemi vardır:

1. American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control (UICC).
2. European Neuroendocrine Tumor Society.

Her iki evreleme sistemi hastalısız sağkalım için prognostik öneme sahiptir.

## TEDAVİ

ZES tedavisinde tümörün kendisinin kontrolü ve hipergastrinemiye bağlı komplikasyonların kontrolü olmak üzere 2 hedef vardır. Bu amaçla genel olarak cerrahi ve cerrahi dışı tedavi seçenekleri mevcuttur.

H-2 antagonistleri ve PPI'lar tedavide kullanılmaya başlamadan önce ZES'li hastalarda peptik ülser ciddi komplikasyonlarla giden bir hastalıktı. Hastaları bu komplikasyonlardan korumak için gastrektomi neredeyse tek tedavi seçeneğiydi. Bu asit baskılayıcı ilaçlarla tedavi ülserle ilgili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde düşürdü ve gastrektomi ihtiyacını ortadan kaldırdı. (22,23)

MEN-1'in bir parçası olan gastrinomalarda medikal tedavi tercih edilirken; sporadik vakalar daha çok cerrahi olarak tedavi edilir. Gastrinomayı potansiyel olarak iyileştirdiği gösterilen tek tedavi cerrahidir. Sporadik gastrinomalarda

cerrahi ile biyokimyasal kür (gastrin seviyelerinde düşme) hastaların %30-50'sinde bildirilmiştir. (24) Bununla birlikte, hastaların 1/3'ünde nüks olmaktadır. Ortalama nüks süresi 5-10 yıldır. Biyokimyasal iyileşmenin sağlanmasına bakılmaksızın, tüm tümörlerin tam rezeksiyonu sağkalımın artması ile ilişkilidir. Sporadik gastrinomalarda 10 yıllık hastalığa özgü sağkalım; tam rezeksiyonu olanlar için %85, inkomplet rezeksiyonda %40, rezeksiyonu olmayanlarda %25 oranındadır. Tedavi amacı ile ameliyat edilen MEN-1 hastalarının sadece %6'sında iyileşme sağlanmıştır. Tam rezeksiyonu olan MEN-1'li hastalarda 10 yıllık sağ kalım %90 iken, rezeksiyonu olmayanlarda bu oran %45'tir. Tam rezeksiyonu yapılamayan hastalarda, hastalığa bağlı sağkalım artmadığından, metastatik hastalığı olanlarda ve lokal yayılım nedeni ile cerrahiden çok az fayda görecektir MEN-1'li hastalarda ameliyat önerilmemektedir.

Cerrahi tedavi seçeneği dışında tümör kitlesini ve kan gastrin düzeylerini azaltmaya yardımcı olmak için çoğunlukla küratif olmayan tedavileri içeren seçenekler de mevcuttur. Bunlar içerisinde; Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), radyonüklid yüklü küreler (Yttrium-90), lokal ablatif terapi (radyofrekans veya mikrodalga ablasyon) gibi karaciğere metastaz yapmış tümörlere uygulanan lokal tedaviler gibi, sistemik tedavi amacı ile kullanılan; somatostatin analogları (octreotide/lanreotide), kemoterapötik ajanlar (streptozosin, doksorubisin, temozolomid, kapasitabin) ve hedefe yönelik (everolimus, sunitinib, rapamisin (mTor)) tedavilerde bulunmaktadır. (25,27)

## KAYNAKLAR

1. ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142:709.
2. Ellison EC, Johnson JA. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg* 2009; 46:13.
3. Berna MJ, Hoffmann KM, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Pros-

- pective 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..
4. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39:735.
  5. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135:1469.
  6. M Fraenkel <sup>1</sup>, M Kim, A Faggiano, W W de Herder, G D Valk, Knowledge NETWORK. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(3):153-63.
  7. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 1994; 31:77.
  8. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, Ramage JK, Steinmuller T, Lewington V. et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006;84(3):173-82
  9. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Katsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95:98.
  10. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: Medical or Surgical Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47:577.
  11. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:379.
  12. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H et al. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med* 2015; 162:682.
  13. Jensen RT. Endocrine tumors of the pancreas. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, et al, eds. *Textbook of Gastroenterology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2009. p. 1875-920.
  14. Poitras P, Gingras MH, Rehfeld JF. The Zollinger-Ellison syndrome: dangers and consequences of interrupting antisecretory treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:199.
  15. Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. 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; 85:331.
  16. 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.
  17. McGuigan JE, Wolfe MM. Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma. *Gastroenterology* 1980; 79:1324.
  18. Shah P, Singh MH, Yang YX, Metz DC. Hypochlorhydria and achlorhydria are associated with false-positive secretin stimulation testing for Zollinger-Ellison syndrome. *Pancreas* 2013; 42:932.
  19. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2427.
  20. Srirajakanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51:875.
  21. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, Graham M, Heaney AP, Herrmann K et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 2018; 59:66.
  22. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46:395.
  23. Quatrini M, Castoldi L, Rossi G, Cesana BM, Peracchi M, Bardella MT. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:376.
  24. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244:410.
  25. Guarnotta V, Martini C, Davi MV, Pizza G, Colao A, Faggiano A et al. The Zollinger-Ellison syndrome: is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma? *Endocrine* 2018; 60:15.
  26. Prakash L, Bhosale P, Cloyd J, Kim M, Parker N, Yao J, et al. Role of Fluorouracil, Doxorubicin, and Streptozocin Therapy in the Preoperative Treatment of Localized Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg* 2017; 21:155.
  27. Cives M, Ghayouri M, Morse B, Brelsford M, Black M, Rizzo A, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:759.