

SUMMARY OF SPEAKERS' PRESENTATIONS

Pankreasın Nöroendokrin Tümörlerinde Tanı

Y. Doç. Dr. Birol BAYSAL*Bezmialem Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul**Tel: 0505 775 85 85, babbaysal@gmail.com*

Pankreasın nöroendokrin tümörleri (PNET) pankreasın adacık hücrelerinden kaynaklanır ve nöroendokrin tümörlerin (NET) bir alt grubudur. Tüm pankreas tümörleri içinde %1.3 oranında saptanır. PNET'ler hormon üretimine, biyolojik etkilerine ve semptomlarına bağlı olarak fonksiyonel veya fonksiyonel olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrılır. PNET'lerinin yaklaşık %10-30'u fonksiyoneldir. İnsülinomalar, gastrinomalar, VIPomalar, somatostatinomalar, glukagonomalar ve büyüme hormonu salgılayan tümörler (GRFomalar) sık olarak saptanan fonksiyonel pankreatik nöroendokrin tümörlerdir (F-PNET) (Tablo-1). Daha nadir olarak saptanan F-PNET'ler ise: ACTH sekresyonu yapan ve Cushing sendromuna neden olan ACTHomalar, karsinoid sendroma neden olan PNET'ler, hiperkalsemiye neden olan PNET'ler ve çok seyrek olmakla birlikte luteinizan hormon, renin ya da eritropoetin salgılayan PNET'lerdir. Fonksiyonel olmayan pankreatik nöroendokrin tümörler (NF-PNET) tüm PNET'lerin %30-50'si oluşturur. Karakteristik olarak, NF-PNET'ler büyük boyutludur ve %60-85'inde tanı konduğu sırada karaciğer metastazı vardır. NF-PNET'ler %60-90 oranlarındaki malign seyirleri nedeni ile F-PNET'ler den farklıdırlar ve genellikle NF-PNET'lerde tümör boyutu malign seyirle ilişkilidir. Fonksiyonel PNET'ler ve NF-PNET'ler sıklıkla başka kimyasal maddeler de salgılayabilirler (kromagranin, nöron spesifik enolaz, nörotensin, ghrelin). PNET'ler sporadik saptanabileceği gibi, çeşitli kalıtsal hastalıklar veya sendromlara eşlik edebilirler (Tablo 2). Multipl endokrinoplazi tip 1'li (MEN1) hastaların %80-100'ünde; von Hippel-Lindau sendromlu hastaların %10-17'sinde; von Recklinghausen hastalarının yaklaşık %10'unda (nörofibromatoz 1) ve nadiren tübero sklerozisli hastalarda PNET'ler saptanır. Otozomal dominant MEN1 ve PNET birlikteliği en sık rastlanan tablodur. MEN1'li hastaların çoğunda (%80-100) NF-PNET saptanır ve çoğu küçük, multifokal ve mikroskobik olup, hastaların sadece %0-13'ünde semptomlara yol açmaktadır. MEN1'li hastaların %54'ünde gastrinomalar

(>%80 duodenal), %18'inde insülinomalar ve daha nadir olarak (<%5) glukagonomalar, VIPomalar, GRFomalar ve somatostatinomalar gelişir.

Tablo 1. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler ve Özellikleri

Tümör tipi ve sendrom	Pankreas lokalizasyonu	Bulgu ve semptomlar	Dolaşımdaki biyomarkırlar
Insulinoma (Whipple triadı)	Baş, gövde, kuyruk (eşit dağılım gösterir)	Hipoglisemi, baş dönmesi, terleme, taşikardi, titreme, konfüzyon, nöbet	CgA ve CgB, kan glukoz düzeyi için uygunsuz insülin, proinsülin, C-peptid
Gastrinoma (Zollinger–Ellison)	Gastrinoma üçgeni. Sıklıkla ekstrapankreatiktir (duodenal); pankreas üzerinde herhangi bir yerde olabilir.	Aşırı gastrik asit sekresyonu, peptik ülser, diyare, özofajit, epigastrik ağrı	CgA, gastrin, PP (%35)
VIPoma (Verner–Morrison sendromu, WDHA)	Distal pankreas (gövde ve kuyruk) Sıklıkla pankreas dışına yayılır	Sulu diyare, hipokalemi, aklorhidri (veya asidoz)	CgA, VIP
Glukagonoma	Gövde ve kuyruk. Genellikle büyük boyutludur ve pankreas dışına yayılım gösterir	Diyabet (hiperglisemi), nekrotik migratuar eritem, stomatit, glosit,	CgA, glukagon, glisentin
Somatostatinoma	Pankreatoduodenal alan, ampuller, periampuller	Safra taşı, diyabet (hiperglisemi), steatore	CgA, somatostatin

CgA, kromogranin A; CgB, kromogranin B, PP, pankreatik polipeptid; VIP, vazoaaktif intestinal peptid; WDHA, sulu diyare, hipokalemi ve aklorhidri.

PNET'li hastaların tanısında klasik görüntüleme yöntemleri (BT, MR, ultrason, anjiyografi) yanı sıra endoskopik ultrason (EUS), intraoperatif ultrason ve son zamanlarda pozitron emisyon tomografisi sık kullanılmaya başlanılmıştır. EUS pankreasın görüntülenmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre özellikle 2 cm den küçük lezyonların saptanmasında oldukça üstündür. 2-3 mm boyutundaki lezyonları dahil görüntülemek mümkün olabilmektedir ve PNET tesbitinde yüksek sensitiviteye sahiptir. Ancak bu tekniğin başarısı endoskopiste bağlıdır ve özellikle pankreasın kuyruk kısmındaki lezyonları görüntülemeye yetersiz kalabilir. EUS ve EUS-ince iğne aspirasyon biyopsisi özellikle NF-PNET'in adenokarsinomlardan veya diğer pankreatik kitleye yol açan sebeplerden ayırt edilmesinde çok önemlidir. Genellikle klinik, hormon ve biyomarkerların tayinleri F-PNET varlığını düşündürmesine karşın

tümörün lokalizasyonun belirlenmesi özellikle tedavinin planlanmasında önemli bir yer tutar. Ancak F-PNET'ler (özellikle insülinomalar, duodenal gastrinomalar) genellikle küçük boyutlu olduğundan görüntülenmeleri güç olabilmektedir. EUS, duodenal gastrinomalar veya somatostatinomalar gibi ekstrapankreatik PNET'lere kıyasla pankreatik PNET'lerin yerinin belirlenmesinde çok daha etkilidir. Özellikle küçük, hemen hemen her zaman intrapankreatik ve sıklıkla klasik görüntüleme çalışmalarında saptanmayan insülinomaların tesbit edilmesinde yararlıdır. EUS ile olguların yaklaşık %90'ında intrapankreatik PNET tespit edilebilir. EUS ayrıca MEN1 ve von Hippel-Lindau hastalarında saptanan, genellikle küçük boyutlu ve tedavileri konusunda kesin fikir birliği saptanmamış NF-PNET'lerin tanı ve takibinde oldukça önemli role sahiptir.

Tablo 2. Pankreatik nöroendokrin tümörlerle ilişkilendirilen kalıtsal bozukluklar

Sendromlar	İlişkilendirilen klinik özellikler	Pankreatik nöroendokrin tümör tipi
MEN1	Primer hiperparatiroidizm Hipofiz tümörleri Daha az yaygın: - Adrenokortikal tümörler - Karsinoid tümörler - Non-medüller tiroid tümörleri	NF-PNET Gastrinoma İnsülinoma Çeşitli
Von Hippel-Lindau hastalığı (VHL)	Feokromositoma (genellikle çift yönlü) Retinal ve serebellar hemanjiyoblastomalar Renal hücreli karsinomlar	NF-PNET Kistik tümörler dahil çeşitli
Nörofibromatozis 1 (von Recklinghausen hastalığı)	Nörofibromalar Cafe au lait lekeleri Feokromastoma	
Tübero sklerozis	Kardiyak rabdomyomalar Renal kistler Angiomyolipomalar	

Tablo 3. Sindirim sisteminin nöroendokrin tümörlerinde ENETS/WHO isimlendirmeleri ve sınıflandırması

Farklılaşma	Grade	Mitotik sayı*	Ki-67 indeksi	Tümör	ENETS, WHO
İyi differansiye	Düşük grade (G1)	10 HPF başına <2	<%3	Karsinoid, adacık hücreli, pankreatik (nöro)endokrin tümör	Nöroendokrin tümör, grade 1
	Orta grade (G2)	10 HPF başına 2-20 arasında	%3-20	Karsinoid, atipik karsinoid, adacık hücreli, pankreatik (nöro) endokrin tümör	Nöroendokrin tümör, grade 2
Kötü differansiye	Yüksek grade (G3)	10 HPF başına >20	>%20	Küçük hücreli karsinom	Nöroendokrin karsinom, grade 3, küçük hücreli
				Büyük hücreli nöroendokrin karsinom	Nöroendokrin karsinom, grade 3, büyük hücreli

ENETS: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu; WHO: Dünya Sağlık Örgütü

*10 büyük büyütme sahasında sayılmış (HPF). 10 HPF = 2 mm², en yüksek mitotik yoğunluğa sahip alanlarda en az 40 saha (400x büyütme ile) değerlendirilmiş.

Referanslar

1. Vinik A, Casellini C, Perry RR, Feliberti E, MD HV. Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETS). 2014; 14. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Koch C, McLachlan R, New M, Rebar R, Singer F, Vinik A, Weickert MO, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com
2. Metz DC, Jensen RT: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008; 135:1469-92.
3. Kloppel G, Anlauf M: Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 507-17.
4. Oberg K, Eriksson B: Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 753-81.
5. Liakakos T, Roukos DH: Everolimus and sunitinib: from mouse models to treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. Future Oncol. 2011; 7: 1025-29.
6. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY: Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. Neuroendocrinology 2006; 84: 196-211.
7. Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O: Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. World J Surg. 2004; 28: 1248-60.
8. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK, Langer P: Surgical management of pancreatic endocrine tumors. Nat Rev Clin Oncol. 2009; 6: 419-28.
9. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M:

- Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150: 75-82.
10. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA: Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 2008; 113:1807-43.
 11. Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT: Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 43-83.
 12. Rockall AG, Reznick RH: Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21: 43-68.
 13. McLean AM, Fairclough PD: Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 177-93.
 14. Shin LK, Brant-Zawadzki G, Kamaya A, Jeffrey RB: Intraoperative ultrasound of the pancreas. *Ultrasound Q* 2009; 25: 39-48.
 15. Eriksson B, Orlefors H, Oberg K, Sundin A, Bergstrom M, Langstrom B: Developments in PET for the detection of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19:311-24.
 16. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC: Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19: 195-211.
 17. Libutti SK, Choyke PL, Bartlett DL, Vargas H, Walther M, Lubensky I, Glenn G, Linehan WM, Alexander HR: Pancreatic neuroendocrine tumors associated with von Hippel Lindau disease: diagnostic and management recommendations. *Surgery* 1998; 124:1153-59.
 18. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Richter G, Diehl S, Rothmund M, Bartsch DK: Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 2004; 28:1317-22.

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ