







Pankreas Nöroendokrin Tümörlerinin Cerrahi Tedavisinde 11 Yıllık Tek Merkez Deneyimi

11-Year Single Center Experience in The Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Ramazan GÜNDOĞDU¹ , Serkan ERKAN¹ , Hakan YABANOĞLU¹ ,
Eda Melek ERTÖRER² , Esra Zeynep COŞKUNOĞLU³ , Fatma ÖZARSLAN¹ 

¹Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

²Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

³Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma Merkezi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: Pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) nadir görülen hastalıklardır ve cerrahi ön planlı tedavi yüz güldürücüdür. Bu çalışmada hastanemizde son 11 yılda pankreatik nöroendokrin tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış hastaların geriye dönük inceleyerek; bulgularımızı literatüre sunmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Ocak 2011 ile Mart 2022 tarihleri arasında pNET nedeniyle başvuran hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Çoklu veri eksikliği olan, operasyon yapılmamış ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, operasyon türü, tümör boyutu, tipi ve histolojik özellikleri, hastanede kalış, nüks hastalık ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Bulgular: alışıma alınan 33 hastanın 13'ü kadın 20'si erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Fonksiyonel tümörü olan 8 hasta vardı ve biri somatostatinoma olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi yapıldı. Ana lezyonu adenokanser ve seröz kistadenom olup rezeksiyon uygulanan ve spesmen patolojisinde insidental pNET saptanan üç hasta vardı. Tümörü grade 1, 2 ve 3 olan sırasıyla 23, 7 ve 3 hastamız vardı. Tümör çapı ortanca değeri 24 (3-80) mm idi. Hastanede yatış süresi ortanca değeri 7 (2-50) gündü. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay; hastalısız sağ kalım 14 (1-71) aydı.

Sonuç: pNET'ler nadir görülen ve insidental olarak da saptanabilen, titizlikle yönetilmesi gereken hastalıklardır. pNET'in cerrahi ve konservatif tedavisinde fikir birliği sağlanabilmesi için daha geniş serileri içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, Pankreas, İnsülinoma, Enükleasyon

Abstract

Background: Pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) are rare diseases and surgical treatment is promising. In this study, we retrospectively analyzed the patients who underwent surgical treatment for pancreatic neuroendocrine tumor in our hospital in the last 11 years; We aimed to present our findings to the literature.

Materials and Methods: The files of the patients who applied for pNET between January 2011 and March 2022 were retrospectively analyzed. Patients with multiple data deficiencies, who did not undergo surgery, and who were younger than 18 years of age were excluded from the study. The patients were evaluated in terms of age, gender, type of operation, tumor size, type and histological features, hospital stay, recurrent disease and survival.

Results: Of the 33 patients included in the study, 13 were female and 20 were male, and the median age was 56 (18-86). There were 8 patients with functional tumors, one was somatostatinoma and the others were insulinomas. Enucleation in 7 of the patients; Pancreatectomy was performed in 26 of them. There were three patients whose main lesion was adenocarcinoma and serous cystadenoma, who underwent resection and whose specimen pathology had incidental pNET. We had 23, 7 and 3 patients with grade 1, 2 and 3 tumors, respectively. The median value of tumor diameter was 24 (3-80) mm. The median value for hospital stay was 7 (2-50) days. The median value of follow-up was 24 (1-71) months; disease-free survival was 14 (1-71) months.

Conclusions: pNETs are a rare disease that can be detected incidentally and should be carefully managed. Studies with larger series are needed to reach a consensus on the surgical and conservative treatment of pNET.

Keywords: Neuroendocrine tumor, Pancreas, Insulinoma, Enucleation

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Ramazan GÜNDOĞDU
Başkent Üniversitesi Dr.
Turgut Noyan Eğitim ve Araştırma
Merkezi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Adana, TÜRKİYE

E-mail: dramazang@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 06.06.2022

Kabul tarihi / Accepted: 28.06.2022

DOI: 10.35440/hutfd.1126786

Bu çalışma 20. Medikal Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu'nda sunulmak üzere sözel bildiri olarak kabul edilmiştir

Giriş

Nöroendokrin tümörler nöroendokrin hücrelerden köken alan tümörlerdir. En sık gastrointestinal sistemde görülürler (1). Kan şekeri başta olmak üzere çeşitli vücut fonksiyonlarını düzenleme amacıyla insülin, glukagon, somatostatin, amilin, pankreas peptidi, gastrin, inkretin ve sekretin gibi çeşitli hormonları salgılayan pankreas adacık hücrelerinin tümörleri olduğunda ise bunlar pankreatik nöroendokrin tümörler (pNET) olarak adlandırılırlar (2). İnsidansı 1-5 milyon/yıl olan pNET'ler tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturur (3). Sıklıkla yavaş ilerlemekle beraber, lokal invazivden agresif metastaz yapabilenlere kadar çok farklı malignite potansiyellerine sahip olabilen tümörlerdir (4,5). Tümör lokalizasyonu belirlenebildiğinde cerrahi tedavi önerilmektedir (1). Büyük tümör, yüksek malignite şüphesi veya metastaz varlığında pankreatektomi önerilmektedir (6). Cerrahinin ön planda olduğu radikal tedavinin pNET'de uzun dönem sağ kalımı arttırabildiği bildirilmiştir (7). Bu çalışmada hastanemizde son 11 yılda pankreatik nöroendokrin tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış hastaları geriye dönük inceleyerek; bulgularımızı literatüre sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan (Proje no: KA22/145-22.03.2022) alındı. Hastanemize Ocak 2011 ile Mart 2022 tarihleri arasında pNET nedeniyle başvuran hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Cerrahi tedavi uygulanan ve veri eksikliği olmayan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı. Çoklu veri eksikliği olan, operasyon yapılmamış ve 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tümör yerleşimleri bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografi (EUS) ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastalar yaş, cinsiyet, operasyon türü, tümör boyutu, tipi ve histolojik özellikleri, hastanede kalış, nüks hastalık ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde ortanca (minimum-maksimum) değerleri dikkate alındı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 33 hastanın 13'ü kadın 20'si erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Fonksiyonel tümörü olan 8 hasta vardı ve biri somatostatinoma olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi (total, distal, whipple) yapıldı ve tümünde cerrahi sınırlar negatifti. Whipple prosedürü uygulanan 55 yaşında kadın hastada adenokansere ek; distal pankreatektomi uygulanan 57 ve 72 yaşında erkek hastalara sırasıyla adenokanser ve seröz kistadenoma ek insidental pNET saptandı. Tümör çapı ortanca değeri 24 (3-80) mm idi. Tümör en sık pankreas baş kısmında (%40) yerleşim göstermekteydi. Ki-

67% <3, mitoz (10 BBA) <2 ve tümörü grade 1 olan 23 hasta vardı. Ki-67% 3-20, mitoz (10 BBA) 2-20 ve tümörü grade 2 olan 7; Ki-67% >20, mitoz (10 BBA) >20 ve tümörü grade 3 olan 3 hasta vardı. Kromogranin A pozitifliği olan 23 (%70), sinaptofizin pozitifliği olan 28 (%85) hasta vardı. Tümör; 13 hastada lenfovasküler invazyon içermekteydi. Hastanede yatış süresi ortanca değeri 7 (2-50) gündü. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay; hastaliksız sağ kalım 14 (1-71) aydı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların tanımlayıcı verileri

		n (%), Median (min-max)	
Cinsiyet	Kadın	13	39
	Erkek	20	61
Yaş		56	(18-86)
Operasyon	Enükleasyon	7	22
	Distal pankreatektomi^^	12	36
	Whipple prosedürü*	12	36
	Total pankreatektomi	2	6
Tümör tipi	Afonksiyonel	25	76
	Fonksiyonel	8	24
Tümör boyutu (mm)		24	(3-80)
Yerleşim yeri	Baş	13	40
	Uncinat	2	6
	Gövde	9	27
	Kuyruk	9	27
Ki 67 (%)	<3	23	70
	3-20	7	21
	>20	3	9
Mitoz (10 BBA)	<2	23	70
	2-20	7	21
	>20	3	9
Tümör grade	I	23	70
	II	7	21
	III	3	9
Kromogranin A	Negatif	10	30
	Pozitif	23	70
Sinaptofizin	Negatif	5	15
	Pozitif	28	85
Lenfovasküler invazyon	Yok	20	61
	Var	13	39
Lenf nodu	Reaktif	2	(0-31)
	Pozitif	0	(0-31)
Yatış süresi		7	(2-50)
Takip süresi		24	(1-71)
Hastaliksız sağkalım		14	(1-71)

*Adenokanser+insidental pNET

^^Adenokanser+i insidental pNET ve Seröz kistadenom+ insidental pNET

Tartışma

Pankreatik nöroendokrin tümörlerin çoğunluğu 4-6. dekalarda ortaya çıkmaktadır (3). Çalışmamızda hastaların çoğu erkekti ve yaş ortanca değeri 56 (18-86) idi. Spesmen patolojik incelemelerinde pNET'lere insidental olarak rastlanabilmektedir. Retrospektif 1074 pankreatektomi materyalinin incelendiği bir çalışmada; ana lezyonu pNET olmayanlar

arasında insidental pNET saptanma oranı %4 olarak bildirilmiştir (8). Otopsi çalışmalarında ise pNET saptanma oranı % 0.5-1,5'dur (3). Çalışmamızda ana lezyonu adenokanser ve seröz kistadenom olup rezeksiyon uygulanan ve spesmen patolojisinde insidental pNET saptanan üç hasta vardı. Pankreatik nöroendokrin tümörler fonksiyonel olan ve fonksiyonel olmayanlar olarak sınıflandırılır (6). Çoğu (%50-75) nonfonksiyonel olan pNET'lerin üçte bir kadarı insülin, gastrin, glukagon, vazoaaktif intestinal peptit, somatostatin dahil olmak üzere çeşitli peptid hormonlarını salgılayabilirler (3). İnsülinomalar en sık görülen pNET'lerdir. Sıklıkla benign olup iyi diferansiyedir ve malignite oranları %5-10'dur (6). İnsülinomada yönetim, insülinin neden olduğu hipoglisemiye hedefleyen ilaçlarla konservatif tedaviyi, ameliyatsız invaziv prosedürleri ve ayrıca küratif açık veya laparoskopik tümör rezeksiyonunu içerir (6). Malign lezyon olduğunda (>2 cm, >2 mitoz, >2% Ki-67, anjioinvasyon varlığı) pankreatektomi önerilmektedir. Potansiyel iyi huylu <2 cm lezyonlar için en ideal yaklaşım konusunda tartışma devam etmektedir (9). Enükleasyon özellikle küçük (<2,5 cm), benign, uniloküler, yüzeysel yerleşimli insülinomalarda tercih edilir. Benign olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilmez (6). Boyutu <2 cm, non fonksiyonel olup rezeksiyon yapılanlar ile enükleasyon yapılan pNET'li hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada; enükleasyon sadece %11'inde yapılmış ve rezeksiyon ile karşılaştırılığında daha az transfüzyon, daha az morbidite ve daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuştur (9). Farklı bir retrospektif bir çalışmada hastaların %31'ine enükleasyonu yapılmış, tümör enükleasyonundan sonra %19'unda tekrarlayan hastalık geliştiği bildirilmiştir (10). Çalışmamızda fonksiyonel tümörü olan 8 hastamız vardı ve biri somatostatina olup diğerleri insülinomaydı. Hastaların 7'sine enükleasyon; 26'sına pankreatektomi (total, distal, whipple) yapıldı. Ki-67 sadece aktif bölünen hücreleri boyar ve daha fazla bölünen hücreler daha agresif hastalığı işaret eder. Bu bağlamda iyi diferansiyeli pNET Grade 1 (low grade), Grade 2 (ara grade) ve Grade 3 (yüksek grade) olarak ayrılır ve sırasıyla < 2%, 2%-20% ve > 20% Ki-67 indeksine ve < 2, 2-20 ve > 20 mitoz (10BBA) sahiptirler (2,11). Uygun patolojik tanı için Kromogranin A ve sinaptofizin boyamalarının bildirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (12). Tümörü Grade 1,2 ve 3 olan sırasıyla 23, 7 ve 3 hastamız vardı. Kromogranin A pozitifliği olan 23 (%70), sinaptofizin pozitifliği olan 28 (%85) hasta vardı. Sıklıkla solid lezyonlar olan pNET'ler nadiren kistik olabilmektedirler. Kontrastlanma paternlerinin tayini ve lokalizasyon belirlenebilmesi amacıyla hem BT ve hem de MRG tetkikleri değerlidir (13). Karaciğer, pankreas, beyin ve kemik lezyonlarının tespiti için BT'ye kıyasla MRG; akciğerlerin görüntülenmesi için BT tercih edilmelidir (12) R0/R1 rezeksiyon edilmiş G1-G2'li hastalarda, görüntülenmenin 3-6 ayda bir (BT veya MRG) ve G3'te 2-3 ayda bir yapılması önerilir. Artan takip süresi ile evreleme aralıkları 1-2 yıla kadar uzayabilse de, takip ömür boyu olmalıdır (12). Çalışmamızda tümör lokalizasyonu belirleme ve nüks tayini amacıyla BT ve

MRG kullanıldı. Hastalarımızın tümünde rezeksiyon R0 idi. Takip süresi ortanca değeri 24 (1-71) ay ve hastaliksız sağ kalım 14 (1-71) aydı.

Çalışmamız; retrospektif olması ve kontrol grubu içermemesi gibi çeşitli kısıtlılıklar içermektedir.

Sonuç

pNET'ler nadir görülen ve insidental olarak da saptanabilen titizlikle yönetilmesi gereken bir hastalıktır. pNET'in cerrahi ve konservatif tedavisinde fikir birliği sağlanabilmesi için daha geniş serileri içeren çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Etik onam: Bu çalışmanın etik kurul onayı Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan (Proje no: KA22/145-22.03.2022) alındı.

Yazar Katkıları:

Konsept: R.G., H.Y.

Literatür Tarama: R.G., S.E.

Tasarım: H.Y., R.G.

Veri toplama: E.Z.C., F.Ö.

Analiz ve yorum: E.M.E.

Makale yazımı: R.G., F.Ö.

Eleştirel incelenmesi: H.Y., E.M.E., E.Z.C.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansal Destek: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA22/145) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Maralcan G. Pancreatic Neuroendocrin Tumors.Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics. 2016;9(3):87-90.
2. Mpilla GB, Philip PA, El-Rayes B, Azmi AS. Pancreatic neuroendocrine tumors: Therapeutic challenges and research limitations. World J Gastroenterol. 2020;26(28):4036-54.
3. Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015;22(8):578-85.
4. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 2008;135:1469-92.
5. Parbhu SK, & Adler, DG. Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management. Hospital practice, 2016;44(3),109-19.
6. Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras DI, Karaolani G, Papalampros A, Felekouras E. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. J BUON. 2020;25(3):1302-14.
7. Serin KR, Büyük M, Güllüoğlu M, İbiş C, Tekan Y, Özden İ. "Pankreas nöroendokrin tümörlerinin cerrahi tedavisinin uzun dönem sonuçları" . Hitit Medical Journal 2 2020:20-1.
8. Partelli S, Giannone F, Schiavo Lena M, Muffatti F, Andreasi V, et. al. Is the Real Prevalence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Underestimated? A Retrospective Study on a Large Series of Pancreatic Specimens. Neuroendocrinology. 2019;109:165-70.
9. Beane JD, Borrebach JD, Bildlerback A, Onuma AE, Adam MA, Zureikat AH, Pitt HA. Small pancreatic neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? Am J Surg. 2021;222(1):29-34.

10. Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016;40(3):715-28.
11. Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et. al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2009;90:162-6.
12. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60.
13. Lo GC, Kambadakone A. MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018;26(3):391-403.