

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE
TÜMÖR EVRESİ, DERECEİ, HASTANIN
LABORATUVAR VERİLERİ
İLE SAĞ KALIM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR.DERYA SOYLU

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MESUT AKARSU

**PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE
TÜMÖR EVRESİ, DERECEİ, HASTANIN
LABORATUVAR VERİLERİ İLE SAĞ KALIM
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.DERYA SOYLU

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü ilgi ve emeği esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Mesut Akarsu'ya,

Eğitim sürecimde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini aktaran anabilim dalı başkanlarından Prof. Dr. Fatoş Önen, Prof. Dr. Fırat Bayraktar ve Prof. Dr. Fatih Demirkan'a,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Bütün tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı Sekteri Mustafa Yarıcı'ya,

Başta eşkıdemim olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, Uzm. Dr. Şerife Çoskun , Uzm.Dr. Neslihan Cantimur ve Uzm.Dr. Ömer komaç'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her an her koşulda yanımda olan, beni karşılıksız koşulsuz seven canımdan kıymetli ; annem Zahide Soylu, babam Yücel Soylu ve kardeşim Murat Soylu'ya teşekkür ederim.

Dr.Derya Soylu

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TABLolar DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3.İnsidans ve Epidemiyoloji	5
2.2. Fonksiyon durumlarına göre Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	6
2.2.1. Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler.....	7
2.2.1.1. İnsülinoma	8
2.2.1.2. Gastrinoma	9
2.2.1.3. Glukoganoma.....	10
2.2.1.4. VIPoma	10
2.2.1.5. Somatostatinoma	11

2.2.1.6 Nadir Görülen Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler	11
2.2.2. Non-fonksiyonel Nöroendokrin Tümörler.....	12
2.3. Genel Klinik Bulgular	13
2.4.Tanı	16
2.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme	17
2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri ile Değerlendirme.....	19
2.4.3. Patolojik Değerlendirme, Sınıflandırma ve Derecelendirme	22
2.5. Evrelendirme	24
2.6. Prognoz ve Sağ kalım.....	27
2.7. Tedavi	28
2.7.1. Cerrahi Tedavi	29
2.7.2. Medikal Tedavi.....	31
2.7.2.1. Semptomlara Yönelik Tedavi.....	31
2.7.2.2. Tümör Büyümesinin Kontrolü	32
2.7.3 Radyoaktif Tedaviler	35
2.7.4. Karaciğer Metastazlarına Yaklaşım.....	37
3. MATERYAL METOD.....	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Pankreas Nöroendokrin Tümörlerin Sınıflandırılması	4
Tablo 2. Sendromlara Eşlik Eden PNET'ler.....	6
Tablo 3. PNET'lerin Klinik Özellikleri	7
Tablo 4. PNET'ler ve PNEC'lerin Klinikopatolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	14
Tablo 5. WHO 2017 PNEN'lerin Sınıflandırma ve Derecelendirme Kriterleri	24
Tablo 6. Amerika Ortak Kanser Komitesi (AJCC) Ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği PNET Evreleme Tanımları	26
Tablo 7. AJCC, ENETS ve Değiştirilmiş ENETS PNET Evrelemesi.....	26
Tablo 8. ENETS Klavuzlarına Ve ¹⁷⁷ Lu Prospektüs Bilgilerine Göre PRRT İçin Hasta Uygunluk Kriterleri Ve Kontrendikasyonları.....	36
Tablo 9. PNET'lerin Yönetim Algoritması	39
Tablo 10. Hasta Özellikleri	44
Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Parametreleri.....	46
Tablo 12. Hastaların Takipte Sağ Kalım Durumları.....	47
Tablo 13. İki Yıllık Sağ Kalım Durumuna Göre Hasta Özellikleri	48
Tablo 14. İki Yıllık Sağ Kalım Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri.....	49
Tablo 15. Beş Yıllık Sağ Kalım Durumuna Göre Hasta Özellikleri	51
Tablo 16. Beş Yıllık Sağ Kalım Durumuna Göre Hastaların Laboratuvar Parametreleri	52
Tablo 17. Hastaların Patolojik Ve Radyolojik Verilerine Göre Sağ Kalım Süreleri	53
Tablo 18. Genel Sağ Kalım İle İlişkili Faktörler	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: CRP Düzeyine Göre Hastaların Sağ Kalım Oranları..... 55

Şekil 2: mortaliteyi belirlemede CRP için ROC eğrisi 56



KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi
ALB	: Kan Albümin Düzeyi
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CgA	: Kromogranin A
CRP	: C-Reaktif Protein
ECL	: Enterokromaffin Benzeri
ENETS	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu
EUS	: Endoskopik Ultrasonografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
FNA/FNB	: İnce iğne aspirasyonu/ ince iğne biyopisi
5-HIAA	: 5-hidroksiindolasetik asit
HSP	: Heat Shock Protein
KC	: Karaciğer
MEN-I	: Multiple Endokrin Neoplazi Tip I
MIBG	: Metiliodobenzilguanidin
MMT-14	: Matrix metaloproteinaz-14
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	: National comprehensive cancer network
NEN	: Nöroendokrin Neoplazi
NET	: Nöroendokrin Tümör

NEC	: Nöroendokrin Karsinom
NME	: Nekrotizan Migratuar Eritem
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
OS	: Ortalama Sağ kalım
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PNEC	: Pankreatik Nöroendokrin Karsinom
PNET	: Pankreatik Nöroendokrin Tümör
PRRT	: Peptit Reseptör Radyonüklit Tedavi
SPECT	: Single Photon emission Computed Tomography
SRS	: Somatostatin Reseptör Sintigrafisi
SSA	: Somatostatin Analogları
SSTR	: Somatostatin Reseptörleri
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
USG	: Ultrasonografik Görüntüleme
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VHL	: Von Hippel-Lindau Hastalığı
VIP	: Vasoaktif İntestinal Peptit
VIPOMA	: Verner Morisen Sendromu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ZES	: Zollinger Ellison Sendromu

ÖZET

Pankreas Nöroendokrin Tümörleri (PNET'ler) giderek artan insidanslarıyla son yıllarda modern onkolojik endokrinolojideki en karmaşık ve ilgi çeken konulardan biridir. PNET'ler geniş klinik prezantasyon yelpazeleri, farklı biyolojik davranışları ve değişken prognozlarıyla multidisipliner olarak değerlendirilmesi gereğini beraberinde getirmektedir. Moleküler biyolojisinde gelişmeler sebebiyle tanı ve tedavisi konusunda gelişmeler kaydedilmiş olsa da PNET'lerin yönetimi karmaşıklığını korumakta ve bu konuda arayışlar sürmektedir.

Biz çalışmamızda PNET'lerin biyolojik davranışlarında ve buna bağlı olarak prognostik ön görülerde bizlere yol göstereceğini umduğumuz incelemeler yapmak istedik. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Haziran 2006 ve Eylül 2019 tarihleri arasında PNET tanısı alan hastalardaki 6 aylık, 1, 2 ve 5 yıllık sağ kalımı belirlemeyi; bu durumun tanı anındaki yaş, cinsiyet, klinik prezentasyon, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, tümör evresi, cerrahi rezeksiyon ya da cerrahi dışı örneklem elde edilme durumu, karaciğer ve/veya uzak metastaz varlığı, Ki-67 indeks ve mitotik sayım ile elde edilmiş tümör derecesi, tanı anındaki hemoglobin, beyaz küre sayısı, serum albümini, serum amilaz düzeyi, CRP düzeyi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Belirtilen dönem içerisinde hastane bilgi sistemi üzerinden PNET tanısı alan 18 yaşından büyük 68 hasta tespit edildi. Dört hasta hastanemizde patoloji örneklerinin olmaması nedeniyle , dokuz hasta da ikinci bir primer malignite tanıları olmaları sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 55 hastanın verileri taranarak izlem sonlanma tarihi bu dönemde hayatını kaybetmiş hastalar için ölüm tarihleri, diğer hastalar için çalışma veri toplama sürecinin bittiği 31.05.2021 olarak belirlendi. PNET'lerde evreleme ve derecelendirme sistemlerinde 2017' de güncellemeler olması sebebiyle hastaların patoloji ve radyoloji raporları üzerinden tanı anındaki tümör evresi mENETS Kriterlerine göre, tümör derecesi WHO 2017 kriterlerine göre yeniden belirlendi. Bağımsız değişkenlerin 2 ve 5 yıllık sağ kalım durumu ve hesaplanan takip süreleri (ay) ile arasındaki ilişki değerlendirildi. Ayrıca bağımsız değişkenlerin kendi aralarındaki ilişki de incelendi. Analizleri yapmak için SPSS 23 programı kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact test kullanıldı. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki bağımsız grubun

ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t-testi kullanıldı, göreceli risk skorları ise Cox regresyon analiz yöntemi ile yapıldı.

2 ve 5 yıllık sağ kalım durumu ile karşılaştırdığımızda; tanı anındaki yaş, tümör evresi, karaciğer ve/veya uzak metastaz varlığı, biyokimyasal verilerden ise CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışma grubunun medyan sağ kalımı süresi 149 (%95 GA: 85,8-212,2) ay olarak tespit edildi. 6 ay, 1, 2 ve 5 yıllık sağ kalım yüzdeleri ise sırasıyla 92.7, 89.1, 85.5, 80 olarak saptandı.

ABSTRACT

In Pancreatic Neuroendocrine Tumors evaluation Of The Relationship Between Survival And Tumor Stage, Tumor Grade, Patient's Laboratory Data

The increasing incidence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs) is one of the most complex and interesting topics in modern oncological endocrinology in recent years. PNETs bring with it the need to be evaluated multidisciplinary With their wide clinical presentation range, different biological behaviors and variable prognoses. Although advances have been made in the diagnosis and treatment of PNETs due to developments in molecular biology, the management of PNETs maintains its complexity and the search for this issue continues. In our study, we wanted to make studies that we hope will guide us in the biological behavior of PNETs and, accordingly, in prognostic predictions.

We determined the 6-month, 1, 2 and 5-year survival in patients diagnosed with PNET between January June 2006 and September 2019 at Dokuz Eylül University Hospital; age at diagnosis, gender, clinical presentation, tumor localization, tumor size, tumor stage, obtaining surgical resection or non-surgical sample, presence of liver and/or distant metastases, tumor obtained by Ki-67 index and mitotic count We aimed to evaluate the relationship between the degree of hemoglobin at the time of diagnosis, white blood cell count, serum albumin, serum amylase level, and CRP level.

During the specified period, 68 patients over the age of 18 who were diagnosed with PNET through the hospital information system were identified. Four patients were not included in the study due to the lack of pathology samples in our hospital, and nine patients because they were diagnosed with a second primary malignancy.

The data of the remaining 55 patients were scanned, and the end date of the follow-up was determined as the date of death for the patients who died during this period, and as 31.05.2021, when the data collection process for the other patients ended.

Due to the updates in the staging and grading systems of PNETs in 2017, the tumor stage at the time of diagnosis was re-determined according to the WHO 2017 criteria, according to the mENETS Criteria, based on the pathology and radiology reports of the patients.

The relationship between the independent variables' survival at 2 and 5 years and the calculated follow-up periods (months) were evaluated. In addition, the relationship between independent variables was also examined. SPSS 23 program was used to perform the analyses. Fisher's Exact test was used to analyze the relationships between categorical variables. The assumption of normal distribution was checked with the Shapiro Wilk test. In the analysis of the difference between the measurement values of the two independent groups, the Mann-Whitney U test was used when it did not comply with the normal distribution, and the Student's t-test was used when it did, and the relative risk scores were calculated using the Cox regression analysis method.

When we compare it with 2 and 5 year survival; A statistical relationship was found between age at diagnosis, tumor stage, presence of liver and/or distant metastases, and CRP level from biochemical data.

The median survival time of the study group was 149 (95% CI: 85.8-212.2) months. The 6-month, 1, 2, and 5-year survival rates were found to be 92.7, 89.1, 85.5, and 80, respectively.

Key words: Pancreatic Neuroendocrine Tumors, Survival, CRP

1.GİRİŞ VE AMAC

Pankreas Nöroendokrin Tümörleri (PNET' ler) geniş klinik çeşitliliğe sahip, nadir fakat görülme sıklığı giderek artan heterojen bir neoplazi grubudur [1][2][3][4]. Nadir rastlanmaları, çeşitli klinik ve biyolojik davranışa sahip olmaları nedeniyle, tedavilerini iyileştirmedeki ilerleme yavaş olmuştur. Gastrointestinal NET' ler ile histolojik yönler dahil olmak üzere bir çok ortak özellikler taşısa da farklı bir patogeneze sahip olmanın yanı sıra tedavi yaklaşımında da farklılıklar barındırmaktadır [5][6]. Köken aldıkları hücre, salgıladığı hormonlar, peptidler, aminlere göre farklı biyolojik davranışlar sergilerler. Tümör sekresyonlarının klinik olarak ilgili semptomları ortaya çıkarmalarına göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel PNET' ler olarak gruplandırılırlar. Muhtemel, endoskopik girişimlerin ve görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artmasıyla orantılı olarak PNET' ler görülme sıklığındaki artış ile klinisyenlerin ve araştırmacıların merakını cezbetmiştir [7][8]. PNET' ler konusunda yapılan çalışmalar son 10 yılda ivme kazanmıştır. Her ne kadar PNET gelişimine ve biyolojik davranışlarına dair bilgilerimiz artsa da moleküler patogeneze, sınıflandırma, tanı, tedavi ve takip konularında hala bir çok belirsizlikler varlığını sürdürmektedir [9]. NET' lerin yönetimi karmaşıktır, ilk önemli adım, lezyonun histolojik derecelendirilmesi ve evrelendirilmesidir. Özellikle non-fonksiyonel PNET tedavisinde tümörün malignite potansiyelinin bilinmesi önemlidir.

PNET'lerin büyüme paternleri hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Örneğin, gastrinomali hastaların %75'i yavaş büyüme gösterip veya büyüme göstermezken %25'i hızlı büyüme gösterir. Ayrıca, karaciğer metastazı olan hastalarda bile, hastaların yarısından azında hızlı büyüme gözlenir. Bu nedenle, prognostik faktörleri belirlemek PNET' leri olan hastalarda özellikle önemlidir [6][10][11].

PNET' lerin prognozunu etkileyen faktörler için standart bir kuralın halen olmaması tartışılırken yapılan son meta-analizde pozitif cerrahi sınır ve lenf nodu, ilerlemiş derecesi ve TNM evresi, mevcut organ metastazı, vasküler invazyon ve örneklerin nekroz içermesi prognoz üzerine etkili esas ve faktörler olarak değerlendirilmiştir [12].

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Haziran 2006 ve Eylül 2019 tarihleri arasında PNET tanısı alan hastaların verilerine inceledik. Hastaların 6 aylık, 1, 2 ve 5 yıllık sağ kalımını belirlemeyi; bu durumun tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, tümör evresi, karaciğer ve/veya uzak metastaz varlığı, lenf nodu tutulumu varlığı, Ki-67 indeks ve mitotik sayım ile elde edilmiş tümör derecesi gibi son yapılan çalışmalarda üzerine fikir birliği kurulmuş prognostik faktörleri, klinik prezentasyon, cerrahi rezeksiyon ya da cerrahi dışı örneklem elde edilme durumu, tanı anındaki hemoglobin, beyaz küre sayısı, serum albümini, serum amilaz, CRP düzeyi ile sağ kalım arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

2.1.1.Tanım

Nöroendokrin tümörler (NET) vücutta herhangi bir lokalizasyondaki nöroendokrin hücrelerden köken alan; lokasyonları, salgıladıkları hormonlar, sebep olduğu klinik sonuçlar ve farklı seyirleri nedeniyle heterojenite gösteren tümörlerdir (**Tablo 1**). Yaygın olarak gastrointestinal sistemde (GIS), akciğerde ve pankreasta ortaya çıkarlar. İlk tanımlandıklarında, GIS'in NET' leri ve Pankreas Nöroendokrin Tümörleri (PNET'ler) aynı kategoriye yerleştirilmiştir, ancak Gastrointestinal NET' ler ile histolojik yönler dahil olmak üzere bir çok ortak özellikler taşıyalar da farklı bir patogeneze sahip olmanın yanı sıra tedavi yaklaşımında da farklılıklar barındırmasın nedeniyle bağımsız bir grup olarak ele alınmaktadır [6][13].

PNET'ler pankreas duktal/asiner [14] epitelindeki multipotent kök hücrelerden köken alan; farklı klinik belirtileri, patolojik özellikleri, biyolojik davranışları ve uzun vadeli prognozu olan oldukça heterojen bir tümör grubudur [15]. Nöroendokrin tümörler denilmesinin sebebi, tümör hücrelerinin nöral kökenli hücrelere ait özellikler gösterip salgı yapmalarıdır [16].

PNET' ler karakteristik olarak insülin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid (VIP), glukagon ve somatostatin dahil olmak üzere farklı hormonlar üretme ve salgılama kapasitesine sahiptirler. Sekresyonları ile klinik durum oluşturabilen PNET'ler 'Fonksiyonel PNET' ler olarak adlandırılırken, ürettikleri maddeler herhangi bir klinik sonuç oluşturmayanlar ise 'non-fonksiyonel PNET'ler olarak adlandırılırlar. Non-fonksiyonel PNET'ler (NF-PNET) en büyük PNET grubunu oluşturur ve daha ziyade normal dokuyu işgal ederek ve metastaz yaparak morbidite ve mortaliteye neden olurlar [17].

Klasik PNET' lerin yanında farklı biyolojik aktif maddeleri üreten PNET' ler tanımlanmış fakat hasta sayıları az olması sebebiyle sınıflandırmada yer alamamışlardır. LH sekresyonu ile maskülinizasyona sebep olan bir vaka, renin üretimiyle polisitemiye yol açan bir vaka literatürde yerini almıştır [18][19] .

Tablo 1. Pankreas Nöroendokrin Tümörlerin Sınıflandırılması *
İyi Diferansiye Nöroendokrin Tümörler
Fonksiyonel Nöroendokrin Tümörler
Non-Fonksiyonel Nöroendokrin Tümörler
Sendrom ilişkili Nöroendokrin Tümörler
Kötü Diferansiye Nöroendokrin Neoplazi(Pankreas Nöroendokrin Karsinomları)
Mix Nöroendokrin-non Nöroendokrin Karsinom

** WHO 2017 Endokrin Organ Tümörleri Sınıflaması'na göre hazırlanmıştır.*

2.1.2. Tarihçe

Nöroendokrin hücreler ile ilgili ilk bilgiler; bağırsak mukozasında gümüş ve krom içeren boyalarla boyandığında stoplazmik depositler içeren, dağınık halde yerleşim gösteren, normal mukoza hücrelerinden morfolojik ve fonksiyonel olarak farklı hücrelerin saptanmasıyla ortaya konulmuştur. Bu hücelere enterokromaffin hücreler, argentaaffin hücreler, şeffaf/berrak hücreler veya Kultschitsky hücreleri isimleri verilmiştir.

'Karsinom benzeri' anlamına gelen 'karsinoid' terimi, ilk olarak 1907'de Oberndorfer tarafından kansere benzeyen, ancak olağandışı klinik davranışları olan tümörleri tanımlamak için kullanıldı. Kökeninin enterokromafin hücreler olduğu bulundu. Mason 1928'de karsinoidlerin endokrin tümörler olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmiştir. Başlangıçta iyi huylu olarak nitelendirilmesine rağmen bu tümörlerin kötü huylu olabilecekleri ve metastaz yapabilecekleri keşfedildi. 1953 yılında Lembeck bu hücrelerin güçlü bir biyoaktif amin olan serotonin salgıladıklarını tespit ederek 'Karsinoid Sendrom' u tanımladı [20].

Pankreastaki endokrin tümörlerin başlangıçta Langerhans adacıklarından, türediği düşünülüyordu, yeni kanıtların elde edilmesiyle bunların aslında duktal epiteldeki öncüllerden türediğini gösterdi, sonları asiner hücrelerinden de kaynaklanabileceği bildirildi. 'Endokrin tümörler' olarak terminoloji kabul edildi. Bu tümörlerde nörona özgü enolaz (NSE), protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5), kromogranin A, B , C ve sinaptofizin gibi nöronal antijenlerin ifade edildiğinin[16] anlaşılmasının ardından 'nöroendokrin tümörler' terimi yaygınlaşıp Dünya Sağlık Örgütü tarafından 'Pankreas Nöroendokrin Tümörleri' terimi kabul görmüştür [21] .

2.1.3. İnsidans ve Epidemiyoloji

PNET' ler 1-2/100.000 insidansa sahip olup primer pankreas neoplazilerinin %1- 2' sini ve pankreas malignitelerinin % 2 ila % 3'ünü oluşturmaktadır, 1/1000 den daha az oranda klinik sendrom oluşturmaları [5][7] [22] [23][24]. Irk, cinsiyet, coğrafi bölge veya sosyoekonomik duruma dayalı PNET' lerin epidemiyolojisinde net farklılıklar yoktur [25]. Son zamanlarda erkekleri daha çok etkilemeye başladığına dair sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Ortalama tanı yaşı 57-58'dir ve en yüksek prevalans yedinci on yıldır [24] [26]. PNET' lerin prevalansına ilişkin ihtiyatlı bir tahmin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 nüfus başına yaklaşık 25-30'dur ve PNET' lerin görülme sıklığı, tanı ve vaka bulmadaki gelişmeler nedeniyle artmaktadır. Muhtemelen PNET' ler konusunda bilgilerin artmasıyla farkındalık ivme kazandı ve görüntüleme yöntemlerindeki çeşitlerin ve teknik ilerlemelerin de katkısıyla [27] insidansında en fazla artış izlenen grup histolojik sınıflamaya göre G1 grubu oldu [24]. PNET'lerin sıklığı, son raporlarda değişiyor görünmektedir. Daha eski çalışmalarda insülinomlar ve NF-PNET'ler yaklaşık olarak tüm PNET' lerin 1 / 3'ünü oluşturuyordu ve bunları gastrinomlar izliyordu [6]. Son zamanlarda ise NF-PNET' lerin görülme sıklığında artış iki katından fazla orandı izlen, sıklıkla asemptomatikken ve hastalık ilerlemeden tanı almaktadırlar [23]. Oysa daha önceleri hemen hepsi hastalık seyrinin sonlarında, büyük çaplara ulaştıklarında, karaciğer metastazı geliştiklerinde tespit ediliyordu [6][28].

PNET' lerin çoğu sporadikken yaklaşık % 10-20'si Multiple Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1), von Hippel-Lindau (VHL), Tüberoskleroz (TS), Nörofibromatozis tip 1(NF1), Cowden sendromu gibi kalıtsal sendromların bir parçası (**Tablo 2**) olarak ortaya çıkar [29][30][31]. PNET'ler en çok MEN1'de yaygındır ve hemen hemen tüm bireylerde otopside çok sayıda işlevsel olmayan adenom, baskın olarak mikroadenomlar (çapı <5 mm) vardır [32]. MEN1' deki en yaygın PNET tipi fonksiyonel olmayan tümör olup ancak MEN1 hastalarının çoğunluğu semptomatik lezyonlar geliştirecek, yaklaşık % 50' si altta yatan bir gastrinomadan Zollinger-Ellison sendromu geliştirecek; kabaca % 20' sinde semptomlar geliştirecektir. Genel olarak, tüm gastrinomların % 25' i ve tüm insülinomların % 4'ü MEN1'le birlikte görülür. VHL' li hastaların sadece % 10-20' si gerçek bir PNET geliştirir ve neredeyse her zaman non-fonksiyoneldir. PNET'ler de TSC'de nadirdir, <% 1 insidansı genellikle TSC tip I ile ilişkilidir [6].

Tablo 2. Sendromlara Eşlik Eden PNET'ler [62][77] [78]			
Sendrom	Etkilenen gen	PNET'lerde görülme sıklığı	Özellik
Multiple Endokrin Neoplazi-1	MEN1	%20-70	Gastrinoma%50, İnsülinoma %20, VIPoma%3-5, Glukagonoma <5
Von Hippel-Lindau Sendromu	VHL	≤%20	Çoğunlukla Non-fonksiyonel PNET
Nörofibrinomatosis Tip 1	NF1	≤%10	Çoğunlukla Somatostatinoma
Tuberoskleroz	TSC1,TSC2	~1	Genelde malign
Mahvash Disease	GCCR	Nadir	Glukagon hücre hiperplazi ve neoplazisi

2.2. Fonksiyon Durumlarına Göre PNET' ler

PNET' ler neoplastik hücrelerin origin aldığı hücreye göre fonksiyonel ve non-fonksiyonel olarak kategorize edilebilirler (**Tablo 3**). Klinik sendromlara yol açacak düzeyde peptid hormon ve biyoaktif maddeleri yüksek miktarlarda sekrete edenler fonksiyonel grubu oluştururlar. Non-fonksiyonel grup ise bu maddeleri hiç sekrete etmez ya da klinik sonuç oluşturmayacak kadar az düzeyde sekrete edebilirler [15]. Fonksiyonel PNET' lerle ilişkili klinik sendromlar, NF-PNET' lere kıyasla daha erken teşhis edilirler. NF-PNET' ler, komşu yapılar tümör tarafından basıya uğradığında veya tutulduğunda (örneğin, pankreas / safra kanalının tıkanması) veya tesadüfen, farklı bir endikasyon için görüntüleme yapıldığında tespit edilebilir [28]. Çoğu hasta asemptomatik olacağından, tümörün fonksiyonel olmaması tümörün daha ileri bir aşamada tespit edilmesine yol açabilir.

Tablo 3. PNET'lerin Klinik Özellikleri*			
PNET	Salgıladıkları Hormon	Klinik Sendrom	Klinik Prezantasyon
Non-fonksiyonel PNET	Kromogranin A,nöron spesifik enolaz, Pankreas polipeptidi	Ppomas- NF PET(nonfonksiyone PNET)	Aseptomatik, Karın-sırt ağrısı, bulantı-kusma, pankreatit, kilo kaybı, tıkanma sarılığı
Fonksiyonel PNET			
İnsülinoma	İnsülin	insülinoma	Hipoglisemik semptomlar(titreme,terleme,çarpıntı,bilinç bozuklukları,)açlık hipoglisemisi,glukoz ile semptomların
Gastrinoma	Gastrin	Zollinger-Ellison Sendromu	Şiddetli/tıbbi tedaviye direçli peptik ülserler,ishal,gastroösofagial reflü
VIPoma	Vasoaktif intestinal Peptit	Verner-Morrison,pankreatik kolera, WDHA	Sulu ishal, hipoklaemi, aklorhidri
Glukagonoma	Glukagon	Glukagonama	Nekrolitik migratuar eritem, kilo kaybı, diabetes mellitus, ishal, venöz tromboz
Somatostatinoma	Somatostatin	Somatostatinoma	Diyabet, safra kesesi taşları, kilo kaybı,steatore
Pankreas karsionid	Serotonin ve taşikininler	Karsinoid sendrom	Kızarma, ishal, bronkospazm, kalp kapak hastalığı (karsinoid sendrom)
ACTHoma	ACTH	ACTHoma	Obezite, yüz bolluğu, yuvarlak yüz (ay yüzü), hirsutizm, hipertansiyon, morarma, yorgunluk, depresyon, sırt yağ yastığı, glikoz intoleransı, stria, proksimal zayıflık, adet düzensizlikleri, doğurganlıkta azalma (Cushing sendromu)
GRFoma	Growth Hormon Relaesing Hormon	GRFoma	Kaba yüz özellikleri, genişlemiş el ve ayaklar, makroglossi, derinleşen ses, cilt kalınlaşması, uyku apnesi, artrit, kardiyovasküler hastalık, insülin direnci, yorgunluk, halsizlik (Akromegali)
PTHrPoma	Parathormon related peptit	PTHrPoma	Nefrolitiyazis, halsizlik, kemik ağrısı, bulantı, kabızlık, poiüri, depresyon (hiperkalsemi)

*Tablo oluşturulurken faydalanılan kaynaklar ektedir. [5][13][17] [33][28]

2.2.1. Fonksiyonel PNET'ler

Fonksiyonel PNET' ler, tüm PNET' lerin yaklaşık % 10' unu temsil eder, çeşitli peptid hormonları salgılar ve hormonal düzensizliğin neden olduğu çeşitli klinik sendromlardan sorumludur [34]. Pankreas adacık hücrelerinin % 50' lik kısmını beta hücreleri oluşturup insülin salgırlarlar, %30' u olan alfa hücreleri glukagon, %10'u delta hücreleri somatostatin, %3-5 gama hücreleri pankreatik polipeptit, %1'den azını oluşturan epsilon hücreleri de ghrelin üretir [35]. Neoplastik hücreler çok çeşitli hormonları üretebilirler. Adacık hücrelerinin pankreasta dağılımıyla orantılı olarak en yaygın fonksiyonel PNET' ler, insülinomalar, gastrinomalar, VIPomalar, glukagonomalar ve somatostatinomalardır [13]. Fakat nadir olarak tespit edilmiş normalde

pankreasista üretilmeyen hormonların üretildiği PNET vakaları bulunmaktadır. Bu vakalardaki sekresyonlar; gastrin, vazoaaktif bağırsak peptidi (VIP), serotonin, adrenokortikotropin (ACTH), kortikotropin salınım hormonu (CRH), paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrp), paratiroid hormonu (PTH), büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH), büyüme hormonu, kalsitonin, grelin, renin ve eritropoetindir [28].

Metastatik PNET'leri olan hastaların %3-10' unda çoklu ve ikincil hormon salgılanması bulunabilir, zamanla PNET'ler başka bir hormon salgılayabilir. Ayrıca başlangıçta non-fonksiyonel olan tümör zamanla biyolojik olarak aktif hormon üretmeye başlayabilir. Buna 'metakron salgı' denilmektedir. İkincil hormon salgılanması hastalığın ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir[36][37].

2.2.1.1. İnsülinoma

İnsülinomalar %35-40 oranıyla fonksiyonel PNET' ler arasında en sık görülenidir. Genellikle 30-70 yaş grubunda, sıklıkla soliter ve kadınlarda daha sık görülür[13][38]. β hücrelerin epizodik olarak aşırı miktarda insülin salgılanmasıyla hipoglisemik semptomlara (halsizlik, çarpıntı, terleme, bulanık görme, vb.) yol açan hiperinsülinemi durumu ile karakterizedir. Bu tümörler sıklıkla; epizodik hipoglisemi, hipoglisemiye bağlı merkezi sinir sistemi(CNS) disfonksiyonu ve glukoz tedavisiyle CNS disfonksiyonunun düzelmesinden oluşan 'whipple üçlüsü' ile kendini gösterirler. Hipoglisemi sıklıkla açlıkta gözlenirken hastaların %10 [39] kadarı toklukta da semptom bildirmişlerdir. Semptom olduğu sırada kan glukoz düzeyi <40 mg/dl ila 50 mg/dl arasında saptanmıştır [6][32][38]. İnsülinoma tanısı koyabilmek için uzamış açlıkta (72 saat) 2-4 saatlik aralıklarla kan glukoz seviyesi, C-peptid, serum insülin ve proinsülin seviyelerinin ölçülmesi gerekmektedir. İnsülinomalı hastalarda tipik olarak kan glukoz düzeyi <55mg/dl olduğunda insulin>3 microU/mL, C-peptide>0.2 nmol/L, proinsulin>5 pmol/L düzeyinde ölçülür [40][41][42]. İnsülinomaların çoğu (>%90) benign olup cerrahi rezeksiyon sonrası kür sağlanır [32]. Çapları <2cm olan insülinomaların 10 yıllık sağ kalımları neredeyse %100 iken çapı 2cm üzerine çıktığında yaklaşık %30 azalır. Hastaların %10' undan daha azında tanı anında karaciğer metastazı vardır [43].

2.2.1.2.Gastrinoma

Gastrinomalar %20 lik oranla ikinci sıklıkta görülen fonksiyonel PNET' ler olup ektopik olarak gastrin salgırlar. Çoğu gastrinom sporadiktir, hastaların % 20-25'i MEN-1 Sendromu'nun bir komponenti olarak ortaya çıkarak MEN1'in en sık PNET grubunu oluşturmaktadırlar. Genelde 'gastrinoma üçgeni' denilen, pankreas boyun-korpus bileşkesi, duodenum ikinci-üçüncü segmentinin birleştiği kısım ve ana safra kanalı ile sistik kanalın birleştiği yer arasında kalan bölgede kendini gösterirler. Yaklaşık % 0-45'i pankreas kaynaklı olup sıklıkla lezyonlar birden fazladır. Ortalama tanı alma yaşı 48 olup erkeklerde daha fazla görülür, çoğunluğu (% 60-90) maligndir, tanıda çoğu karaciğer ve/veya bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmıştır [44][45] .

Gastrin hipersekresyonu ciddi gastro-özofageal peptik hastalığa neden olan mide asidinin belirgin aşırı salgılanmasına bağlı olarak ortaya çıkan Zollinger-Ellison sendromuna (ZES) neden olur. En sık duodenal ülserin varlığından kaynaklanan karın ağrısı en belirgin semptom olmakla birlikte, ishal, epigastrik bölgede yanma, bulantı ve kanama gibi semptomlar da sık görülmektedir. Hastaların yarısından fazlasında önceden kanıtlanmış peptik ülser öyküsü vardır. ZES' ten şüphelenildiğinde bazal açlık gastrin düzeyi (FSG) tespiti ilk adımdır. FSG normalin üst sınırının (1000 pg / mL) 10 katı üzerinde artış sergilemişse ve mide pH ≤ 2 ise tanı koyulur. Mide pH ≤ 2 fakat FSG 10 kat artmamışsa ZES şüphesini doğrulamak için sekretin stimülasyon testine ihtiyaç duyulur. Stimülasyon sonrası serum gastrin düzeyinde 200 pg/ml üzerinde artış olması tanıyı desteklemektedir. ZES' i tedavi ederken artmış asit sekresyonu ve gastrinomanın kendisi hedef alınır [45][39][46].

2.2.1.3. Glukagonoma

Aşırı glukagon üretimi ile karakterize olup fonksiyonel PNET'lerin %10'undan daha azını temsil eder. Erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta olup sıklıkla 5. dekatta tanı alırlar [39]. Çoğu sporadik olmasına rağmen %3 MEN1 ile ilişkilidir. Glukagonoma'nın en sık görülen semptomu, nekrotik

ve pigmentli skar geliştiren eritemli lezyonlardan oluşan, nekrolitik migratuar eritem (NME) adı verilen bir dermatittir [47]. Cilt lezyonları daha çok yüzde, pelvis gibi kıvrım yerlerinde, ekstremitelerde görülür. Angular stomatit, atrofik glossit ile ilişkilendirilebilir. Diğerk yaygın semptomlar arasında glikoz intoleransı, kilo kaybı, ishal ve derin ven trombozu (DVT), depresyon bulunur. Birlikte bu semptomlar bazen 4D sendromu (dermatit, diyabet, ishal, DVT) olarak adlandırılır. Boyutları 2 cm'den 25 cm'ye kadar değışmekle birlikte sıklıkla (70%- 90%) maligndirler. oğuhastada tanı anında tümör boyu 5 cm'den büyük ve karaciğerk metastazı tespit edilir. Grntlenmiş kitle varlığında serum glukagon seviyelerinin (normal 50-150 pg/ml) > 500-1000 pg/ml tespit edilmesi ile tanı koyulur [32][43][44]. Malign olmasıyla bilinmesine rağmen 5 yıllık sağ kalım %70' lere kadar çıkmaktadır [15].

2.2.1.4. VIPoma

Yükselmiş VIP seviyeleri ile karakterize nadir (<%10) grlen nöroendokrin tümördür. %85' ten fazlası pankreasta lokalizasyon gösterip hastaların yaklaşık %80' i tanıda metastatiktir. Verner Morison Sendromu, sulu diyare-hipokalemi-aklorhidri sendromu (WDHA), pankreatik kolera olarak da adlandırılabilir. Hacmi günlük 10-15 lt.'yi açan sulu diyare, hiperglisemi, hipokalemi, paralitik ileus ve elektrolit imbalansları klinik sonuçlarıdır. Radyolojik olarak görüntülenebilir tümör varlığında, yüksek serum VIP seviyesi (>500 pg/mL veya >80 pmol/L) ve anlamlı klinik bulgular varlığında tanı koyulabilir. VIPoma'lar genelde ileri evrede tespit edilse de 5 yıllık sağ kalımın %94 e kadar bildirildiğı vakalar vardır. Metastatik olması durumunda 5 yıllık sağ kalım %68' in altındadır [15][39][48].

2.2.1.5. Somatostatinoma

Somatostatimo'lar PNET' li hastaların %5'inden azında tespit edilir. Yıllık insidansı 40 milyon nüfusta bir ile nadir grlen tümör grubunda yer alıp, kontrolsüz miktarda somatostatin üretilip salgılayan D hücrelerinden köken alırlar. Oldukça nadir görülmeleri sebebiyle

Somatostatinoma'lar konusunda gerçek bilgiye yeterince ulaşılmadığı düşünülmektedir. Olguların yaklaşık yarısı pankreastan kaynaklanırken geri kalanı duodenum ve jejunumdan kaynaklanır. Hem pankreas hem de duodenumda eş zamanlı tespit edilen vakalar da az değildir. Bu tümörler MEN1 ve VHL ile birlikte oldukça nadir görülürken NF1' li hastaların %10'undan fazlasında tespit edilmiştir. Yaklaşık %60 ila 70'i malign olmakla beraber pankreasta bulunanlar duodenumdakilere kıyasla daha maligndir, çoğunda tanı anında lenf nodu veya karaciğer metastazı bulunur. 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %75 olarak tahmin edilse de uzak metastaz varlığında %15' lere kadar düşüyor [39] [43][44] [49].

PNET'li hastaların %60-90' ında somatostatin üretiminin arttığı görülmüş olup herhangi bir klinik sendrom oluşturmazlar. Somatostatin sendromu ise Diyabetes Mellitus'tan (DM), diyare, steatore, kolelitiyazis, anemi, kilo kaybı, hipokloridiye varan geniş bulgularla prezente olabilirler. DM somatostatin hipersekresyonunun insülin üzerinde inhibitör etkili olmasından kaynaklanmaktadır. Serum somatostatin seviyesinin normalin üç katından fazla arttığının tespit edilmesiyle tanı koyulur. Hormon seviyesindeki artış üç katından az ise sekretin veya kalsiyum stimülasyon testi yapılabilir [39][50].

2.2.1.6. Nadir Görülen Fonksiyonel Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

Serotonin üreten PNET'ler; oldukça nadir görülmektedir. Serotonoma olarak da adlandırılan tümörde tanı, pozitif serotonin immünoaktivitesi gösterilmesi, yükselmiş serum serotonin seviyesi veya idrar artmış metabolitlerinin(5-hidroksiindolasetik asit) saptanmasıyla koyulur. Serotonin hipersekresyonun sebep olduğu karsinoid sendrom; flushing, ishal ve valvüler kalp hastalıkları ile kendini belli eder. Astım, karın ağrısı, kilo kaybı semptomlar da eşlik edebilir, sekretuar hızdaki dalgalanmalar nedeniyle belirsiz, nonspesifik, epizodik olabilir veya hatta atipik olabilir ve bu nedenle klinik saptamadan kaçabilir [43][51][52][53].

ACTH üreten tümörler; literatürde bildirilmiş 150'nin altında vaka sayısıyla nadir görülen bir tümör grubudur. Neoplastik hücrelerin aşırı ACTH üretmesi sonucu Cushing Sendromu gelişmekte

olup ektojik Cushing Sendromu'nun yaklaşık %10' luk grubunu oluştururlar. Kadınlarda görölme oranı erkeklerden fazla olup ortalama tanı yaşı 42' dir [54][55][56][57].

GFRoma' lar çok nadir göröldüklerinden insidansları tam olarak bilinmemekte ve bildirilen vakaların %30-50' si malign niteliktedir. Growth Hormon üretimi sonucu akromegali ile prezente olurlar. Akromegali olguların < %1'lik grubunu oluştururlar. MEN1'li hastaların pankreatik komponentini oluşturan GFRoma vakaları da bildirilmiştir [58][59][60].

PTHrPoma, paratiorid hormon ilişkili peptid üreterek hiperkalsemi kliniği gelişmesine sebep olan nadir bir grup tümördür[61][62].

Luteinize hormon, renin, glukagon like peptid-1(GLP-1), insülin benzeri büyüme faktörü -2 (IGF-2), eritropoetin, enteroglukon, ghrelin, CCK üreten son derece nadir vakalar literatürde göze çarpmaktadır [5][44][63][64].

2.2.2. Non-Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler

Non-Fonksiyonel Pankreatik Nöroendokrin Tümörler (NF-PNET) kromogranin (CgA), nöron spesifik enolaz, pankreatik polipeptid, ghrelin, motilin ve nörotensin gibi çeşitli maddeler salgılamasına rağmen, fonksiyonel benzerlerine kıyasla klinik olarak hormonal bir sendroma yol açmazlar[6][44]. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerin tanısında artışta önemli role sahip olan PNET' lerin görölme sıklığı çalışmalara göre %70 ila %90 arasında değişmektedir [65][66][67][68]. Çoğu sporadik olan bu tümörlerin yaklaşık %10 kadar genetik sendromlarla birlikte görölebilmektedir [69][70][71]. Genellikle 4. ve 5. dekatta saptanırlar.

Daha önceleri hastalığın ilerleyen dönemlerinde kitle etkisine bağlı veya metastatik hastalığın oluşturduğu semptomlarla ortaya ıkarılarken son yıllarda kesitsel görüntülemelerin tesadüfen saptanmaktadır [43], tanı anında %60' dan fazlasında tanıda karaciğer metastazı vardır[6]. Semptomatik olduğuunda, en yaygın görölen semptomları karın ağrısı, kilo kaybı ve anoreksi ve bulantıdır. Daha az sıklıkta görölen belirtiler arasında tıkanma sarılığı, intraabdominal kanama

veya ele gelen kitle bulunur [72]. NF-PNET' den şüphelenildiğinde serumda CgA seviyeleri ölçümü yapılamaktadır. PNET'li hastaların %88 ila %100 ünde yüksek saptanmakla birlikte metastatik hastalarda sensitivitesi %60-100, spesifitesi %80 dir [73][74][75]. Fakat lokalize hastalığı olanlarda sensitivitesi %50' den azdır [49]. Metastaz öncelikle karaciğere olmakla birlikte kemik, periton, beyin, adrenal bez ve dalağa olabilir.

NF-PNET 'lerin malign potansiyel yelpazesi, yavaş büyüyen ve infiltratif olmayan tümörlerden lokal olarak invazif ve hızlı metastaz yapan tümörlere kadar genişir [15].

2.3. Genel Klinik Bulgular

PNET' lerin çoğu üçüncü ila altıncı dekatlarda ortaya çıkmakta olup biyolojik ve klinik olarak heterojendirler. WHO 2017 sınıflandırması, PNET' leri farklı klinik sunumlar, prognozlar ve tedavilerle genetik olarak farklılık gösteren PNET' lere ve PNEC' lere ayırır[76](**Tablo 4**). PNET' lerin çoğu sporadiktir, ancak vakaların yaklaşık % 10 - % 20'si kalıtsal sendromlarla ilişkilidir [43]. MEN1 olan hastaların % 20 ila % 70'inde, VHL sendromlu hastaların % 20' sine kadar, TS' li hastalarının yaklaşık %1' inde ve NF1 hastalarının yaklaşık %10' unda mevcuttur. Yüksek dereceli PNET'lerin %81'inde, düşük dereceli PNET'lerin %34'ünde metastaz görülmektedir. PNET'leri olan hastaların % 50 ila % 100'ünde serum kromogranin A (CgA) seviyeleri yüksek tespit edilmiş olup tümör yükü ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmişse[72] de özgüllüğü ve duyarlılığı düşük olması sebebiyle tedavi takibinde kullanımı sınırlıdır[38][77].

Klinik prezantasyonları tümörün yeri ve fonksiyonuna bağlıdır; örneğin pankreasın baş kısmında yer alan tümörün tıkanma sarılığına, pankreatite sebep olması ya da tümörün spesifik hormon hipersekresyonu yapması gibi. PNET'ler fonksiyonel ve non-fonksiyonel tümörlere ayrılır ve yaklaşık % 90'ı non-fonksiyoneldir. NF-PNET' ler genelde tıkanma ikteri, bulantı-kusma, pakreatit, karın ağrısı, kilo kaybı, ele gelen kitle gibi tümörün kitle etkisinden kaynaklanan semptomlarla, başka bir amaçla yapılan görüntülemeler esnasında tesadüfen asemptomatik olarak veya metastazının neden olduğu semptomlarla prezente olabilirler. Son birkaç on yıldır PNET'ler konusunda bilgilerin artmasıyla ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sebebiyle NF-PNET'lerin hem görülme sıklığında artış hem de erken evrede tespit oranlarında artış izlenmiştir.

Daha önceleri genellikle metastazı ile veya çok büyük boyutlara ulaştığından bası semptomları ile tanı alırken artık çoğunluğu insidental olarak tespit edilmektedir [90].

Tablo 4. PNET' ler ve PNEC' lerin Klinikopatolojik Karşılaştırması		
	PNET	PNEC
Yaş	50-56	59-65
Cinsiyet (E/K)	E:1 K:1	E:7 K:5
Yerleşim yeri	Kuyruk>gövde	Baş
Pozitif Nükleer Görüntüleme	Somatostatin Reseptör Sintigrafisi	Pozitron Emisyon Tomografisi
Serum Belirteci	CgA (kromogranin A)	NSE(nörona özgü enolaz)
Metastaz	34% (G1-2)- %81 (G3)	%95-100
Klinik	Yavaş seyirli	Agresif
Farklılaşma	İyi	Kötü
Nekroz	Nadir	Sık
Apoptotik hücre	Az	Çok sık
Non-Nöroendokrin komponent	Yok	Bazen
İmmünohistokimyasal Boyanma	DAXX/ATRX kaybı	Anormal Ekspresyonlar
Genetik Mutasyonlar	MEN1, DAXX/ATRX, mTOR	TP53, RB1, KRAS, SMAD4
Tedavi	Somatostatin analogları,sunitinib/everolim	Alkilleyici ajanlar, anti-metabolitler,Platinum bazlı KT

*KT: Kemoterapi, DAXX: Death Domain-Associated Protein, ATRX: A-Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked, G1: Grade 1, G2: Grade 2, G3:Grade 3, KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin, RB: Retinoblastoma Protein, SMAD4: Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4, TP53:Tumor Protein 53, MEN1:Multiple Endokrin Neoplazi

Fonksiyonel tümörlerin mevcut semptomları, aşırı üretilen belirli hormona bağlıdır. En yaygın fonksiyonel PNET'ler, insülinomalar, gastrinomalar, VIPomalar, glukagonomalar ve somatostatinomalardır[78].

İnsülinomalar hiperinsülinemik-hipoglisemik bir durum oluşturur, otonomik ve nöroglükopenik semptomlarla sonuçlanır. Otonom semptomlar, çarpıntı ve titreme gibi adrenerjik ve terleme, açlık gibi kolinerjik semptomlardan oluşmaktadır. Nöroglükopenik semptomlar sayısız psikiyatrik ve

nörolojik belirtilerden oluşur; en yaygın olarak halsizlik, konfüzyon, ajitasyon veya tepkilerde yavaşlama, bulanık görme, nöbetler, geçici bilinç kaybından hipoglisemik komaya kadar geniş bir spektruma sahiptir. Hipoglisemik koma derin ve uzun süreli olabilir ve bu nedenle nörolojik, kognitif bozukluklara hatta bazen beyin ölümüne neden olabilir. Semptomlar tipik olarak açlıkta, yemekten birkaç saat sonra veya fiziksel egzersizden sonra ortaya çıkar. Bununla birlikte, bazen hipoglisemi bir yemekten sonraki saatler içinde veya hatta yemek saatleriyle herhangi bir ilişki olmaksızın ortaya çıkabildiğinden, açlıkla ilişkili olmayan semptomlar insülinoma tanısını ekarte etmek için yetersiz kalabilir. İnsülinomalı gebe hastalarda semptomlar gebeliğin erken dönemindeki kusmaları taklit edebilir, gebeliki ilerledikçe insülin direncine bağlı olarak kaybolabilir, ardından doğumdan sonra tekrarlayabilir [79][80].

Gastrinomalar, gastrin üreterek histamin salgılayan enterokromaffin benzeri (ECL) hücreler üzerinde trofik etkiye sahip olduğundan, paryetal hücreleri histamin salımı yolu vasıtasıyla uyarak yüksek mide asidi üretimine neden olur. Gastrinomalar, MEN-1 hastalarında en sık saptanan fonksiyonel PNET' lerdir ve Gastrinoma'lı hastaların yaklaşık % 20' si MEN-1 sendromuna eşlik eder, belirgin mide asidi sekresyonu, tekrarlayan ve şiddetli ZES ile ilişkilidir ve genellikle tanıda metastatiktir [38].

Glukagonoma'ların en yaygın semptomu, nekrotik migratuar eritemli (NME) dermatittir. Diğer semptomlar arasında glukoz intoleransı, ishal ve derin ven trombozu bulunur. NME bazen sistemik semptomlardan önce çıkabilir, fakat genellikle NME hastaların çoğunda diyabet, kilo kaybı, ishal, mental değişiklikler, halsizlik ve ağız yaralarına eşlik eder [49]. NME tipik olarak papül veya plak olarak başlar, büllöz forma ilerleme eğiliminde olup pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Lezyonlardan biyopsi yapıldığında Ödem, bazal hücre hiperplazisi, düzensiz akantoz, lenfositler zengin perivasküler infiltrasyon, yüzeysel nekroz gösteren vakuollü epidermal hücreler ve parakeratoz görülebilir[44][81].

VIPoma'lar büyük hacimlerde sulu diyare ve hipokalemi ile kendinin gösterirken, Somatostatinoma'lar karın ağrısı, kilo kaybı gibi semptomlarla prezente olurlar[82].

Karsinoid sendrom(CS), tümörün serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), histamin, bradikinin-taşikininler, kallikrein ve prostaglandinler salgılaması sonucu kızarıklık, hırıltılı solunum, ishal

gibi semptomlarla ortaya çıkan, lokal ya da tümörden uzakta fibrozis gelişimi ile sonuçlanan bir klinikdir. Bu hormonlar karaciğer tarafından metabolize edildiğinden, CS semptomları genellikle tümör lokalizasyonları portal ven drenaj sisteminin dışında olduğunda veya bu sistemi baypass ettiğinde ortaya çıkar. PNET’lerde son derece nadir olup literatürde yaklaşık olarak 50 hasta kayda geçmiştir [83][84][85]. Serotoninin metaboliti, idrarla atılan 5-hidroksiindoleasetik asittir (5-HIAA). Serotoninin vücutta çeşitli işlevleri olmakla beraber CS de öne çıkanlar, bağırsak motilitesinde artış, lümene sıvı sekresyonu ve fibrozis etkisidir. CS’nin başlıca bulguları olan ishal ve valvüler kalp hastalığı bu etkilerin sonucunda ortaya çıkmaktadır.

2.4. Tanı

Ayrıntılı öykü alma ve fizik muayenesi tanıda temel basamaktır. Öyküde spesifik bir hormonun hipersekresyonun yol açacağı semptomlar, kitle etkisinin sonuçları, genetik sendromlara eşlik eden tümörler açısından aile öyküsü, sendromların diğer komponentlerine dair belirti ve bulgular sorgulanmalıdır. Fizik muayenede sarılık, ele gelen kitle, spesifik cilt lezyonlarının olup olmadığı araştırılmalıdır. Serum belirteçleri ve görüntülemeler PNET tanısında önemli rol oynasa da nihayi tanı için tümör dokusunun immunohistokimyasal incelemesi gerekmektedir. Tanıda kullanılacak yöntemlerin sıralaması tümörün doğası gereği çeşitli prezentasyonlar söz konusu olduğundan hastadan hastaya değişebilmektedir. Örneğin; spesifik hormonlara özgü semptomlarla başvuran hastalara öncelikli olarak serum testleri ardından görüntüleme tetkikleri yapılması veya görüntülemelerde tesadüfen kitle saptanmasıyla başvuran hastanın serum testlerinin sonradan yapılması gibi. Tanı da izleyeceğimiz sıra nasıl olursa olsun sonuçta histokimyasal konfirmasyon tüm hastalarda gerekmektedir.

2.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Serum belirteçleri hem tüm PNET’ ler için ortak biyobelirteçleri hem de fonksiyonel PNET’ lerde klinik sendrom oluşmasına sebep olan spesifik hormonlardan oluşmaktadır. Bu belirteçler hastalığın teşhisinde yardımcı olmakla birlikte, hastalık progresyonu, tedaviye yanıtı takip etme ve prognozu öngörmede kullanılabilmektedir.

İnsülinoma tanısında 72 saatlik açlık testi; semptom geliştiği zaman ve 4-6 saat aralıklarla serum glukoz, insülin ve dışardan insülin alımını dışlamak için c-peptid düzeylerinin tespiti yaklaşık % 100 duyarlılık ve özgüllükle altın standarttır [86][87]. Hipoglisemi semptomları spesifik değildir bu yüzden hipoglisemiyi tek bir değer ile tanımlamak mutlak olmayabilir. Whipple triadı hipogliseminin sağlıklı kategorize edilmesini sağlamaktadır. Uyumlu klinik prezentasyon varlığında; kan glukozu ≤ 40 mg/dl, insülin ≥ 36 pmol/l (5 mIU/l), C-peptid ≥ 200 pmol/l, proinsülin ≥ 5 pmol/l, β -hidroksibutirat ≤ 2.7 mmol/l ve plazma veya idrar sülfonilüre metabolitlerinin yokluğu ile tanı koyulmaktadır [88]. Kan glukoz düzeyi ≤ 45 mg/dl olduğunda 72 saat dolmamış olsa bile test sonlandırılır. Test sırasında, insülinomalı hastaların 1 / 3'ü 12 saatte,% 80'i 24 saatte,% 90'ı 48 saatte ve% 100'ü 72 saatte semptom geliştirir [6].

Gastrinomadan şüphelenildiğinde, açlık serum gastrin seviyeleri değerlendirilir; mide pH'sı <2 olmak üzere normal aralığın üst sınırından 10 kat daha büyük bir serum gastrin seviyesi gastrinom için tanısaldır. Mide pH'sı > 2 ise, proton pompası inhibitörü uygulaması, atrofik gastrit ve vagotomi sonrası ortaya çıkabilen sekonder hipergastrinemiden şüphelenilir. Proton pompa inhibitörleri, açlık serum gastrin ölçümünden 1-2 hafta önce kesilmelidir. Bu sırada histamin tip 2 blokerleri ile asit baskılama sağlanabilir. ZES genellikle bir sekretin stimülasyon testi ile doğrulanır, ancak bazen mide asidi sekresyon çalışmaları gerekebilir [13][17] [38]. Glukoganoma tanısı, NME varlığında 10 kattan fazla artmış plazma glukagon düzeyi ile konfirme edilir (normal plazma glukagon düzeyi <50 pg / mL). VIPoma ve somatostatinoma tanısı, şüpheli semptomları olan hastalarda VIP ve somatostatin açlık seviyesi ile doğrulanır [38].

Nöroendokrin hücreler ve bu hücrelerden köken alan tümörler, sistemik dolaşıma çok çeşitli aminler ve polipeptit hormonları salgılayabilir. Bu özellik, NET'lerin teşhisi ve tümör hücrelerinin biyolojik davranışının tahmini için dolaşımdaki biyobelirteçler hakkında geniş çaplı araştırmaları tetiklemiştir. Fonksiyonel ve NF-PNET'ler için kromogranin A(CgA), nörona özgü enolaz(NSE), pankreas polipeptidi, pankreatatin ve insan koryonik gonadotropini gibi çeşitli tümör belirteçleri tespit edilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı, nöroendokrin hücrelerin salgı granüllerinde bulunan asitte çözünür bir protein olan CgA, kromogranin ailesinin bir üyesi olup PNET'li hastaların serumunda sıklıkla yüksek miktarda saptanır. Muhtemelen tümör farklılaşmasının

derecesi, karaciğer metastazı, hastalığın ilerlemesi ve tedavi etkinliği ile plazma konsantrasyonu değişiklik gösteren CgA % 66 duyarlılık,% 95 özgüllük ve PNET' lerde % 71 genel doğruluk ile NET' lerin en iyi tanımlanmış klinik biyobelirteçlerinden biridir [13][89][90][91]. Fakat küçük ve lokalize PNET'lerde, işlev görmeyen tümörlerde, insülinomlarda ve çoklu endokrin neoplazi tip 1'de (MEN-1) CgA normal olabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca CgA'nın hem progresyonsuz hem de genel sağ kalım için bir prognostik belirteç olarak faydalı olabileceğini ve terapötik yanıtın izlenmesinde faydalı bir klinik araç olabileceği ileri sürülmüştür[89].

Bununla birlikte CgA seviyeleri, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik gastrit, böbrek veya karaciğer yetmezliği, prostat ve tiroid kanseri ve pankreatit gibi diğer tümör ve tümörle ilişkili olmayan durumlarda, Proton pompa inhibitörleri (PPI'ler), steroidler ve somatostatin analogları (SSA'lar) ile tedavi durumlarında da yükselebilmesi sebebiyle standart tanı testi olarak kabul görmemektedir [92]. CgA, PNET'ler için yararlı bir belirteç olmasına rağmen, özellikle küçük hücreli karsinom olmak üzere; büyük yoğun çekirdekli granüllerin sayısının düşük olması ve CgA salımının azalmasıyla ilişkili olarak PNEC' ler için daha az faydalıdır[93][94].

NSE, nöronlarda ve nöroendokrin ve paranöronal hücrelerde ifade edilen glikolitik bir enzimdir, %31' lik tanısal duyarlılığı nedeniyle klinik uygulamada tek başına yaygın olarak kullanılmamakla birlikte özgüllüğü neredeyse % 100' dür [95]. CgA ve NSE' nin kombinasyonunun kullanılması NET' ler için duyarlılığı artırır [96]. Başlangıç CgA / NSE seviyeleri, PNET' li hastalarda tedavi sonuçları için potansiyel prognostik belirteçlerdir [92].

Progastrin salgılayan peptid (ProGRP), sıklıkla küçük hücreli akciğer kanserinin teşhisi ve izlenmesinde kullanılan GRP adlı nöropeptid hormonunun öncüsüdür. Serum ProGRP seviyesinin NEN' lerde tümör derecesinin ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır [94].

Pankreasın baş ve unsinat bölgesindeki adacık hücreleri tarafından üretilen Pankreas polipeptidi (PP), sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle genellikle ikincil bir PNET belirtici olarak kabul edilir. PP için PNET' ler için % 41 ila % 68 arasında değişen bir tanısal duyarlılık bildirmiştir [97].

2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri İle Değerlendirme

PNET' leri tespit etmek için kullanılan görüntüleme teknikleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopik ultrasonografi (EUS), somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) bulunur. Transabdominal ultrasonografi bazı pankreatik lezyonları tespit edebilir ancak PNET' lerin değerlendirilmesi veya saptanmasında kontrastlı BT daha çok fayda sağlamaktadır. Ancak, görüntüleme çalışmaları ile görselleştirilemeyen fonksiyonel tümörlerin lokalizasyonu için seçici arteriyel stimülasyonlu anjiyografi ve spesifik hormonlar için venöz örnekleme kullanılabilir. Tümör ameliyattan önce tespit edilemezse, intraoperatif ultrasonografi ile bimanual palpasyonla sıklıkla lezyon son çare olarak tespit edilebilir [38][13].

BT / MRI, özellikle NF-PNET tanısı için kullanılan en yaygın teknikler olup duyarlılığı ve özgüllüğü > % 90'dır [98]. CT / MRI, ameliyat öncesi evreleme, takip ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için de kullanılabilir.

BT en yaygın kullanılan yöntemdir ve diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında birçok olumlu özelliğe sahiptir: hızlıdır, yaygın olarak bulunur ve pankreas ile lenf nodu veya karaciğer metastazlarının mükemmel anatomik tanımını sağlar. Primer tümörün evrelendirilmesi için en iyi görüntüleme yöntemi, birincil tümörün vasküler tutulumunun karakterizasyonu ve evrelemesine bağlı olarak bir pankreas protokolü BT' dir. Tipik bir pankreas protokollü BT, intravenöz kontrast uygulamasından 45-50 saniye sonra edinilen bir arteriyel fazı ve kontrast uygulamasından 70 saniye sonra edinilen bir portal venöz fazı kullanır [99]. Sarmal (spiral) üç fazlı kontrastlı BT' de, yüksek derecede vaskülarize PNET' ler ve karaciğer metastazın tipik olarak erken arteriyel fazda ve portal venöz fazda washout ile kendini gösteren, kontrastlı BT' de yuvarlak, katı ve hipervasküler bir kitle olarak izlenmektedir. Bununla birlikte, yaklaşık % 10 oranında düzgün kenarlı ve periferik kontrastlı kistik lezyonlar olarak mevcuttur [100] [101]. BT 2 cm'den büyük PNET' lerin tespitinde % 63-% 82' lik bir duyarlılık aralığına ve % 83-% 100 özgüllük aralığına sahiptir 2 cm'den küçük tümörlerde duyarlılık azalır. Bununla birlikte, hormon sendromlu semptomatik fonksiyonel olmayan ve fonksiyonel tümörler genellikle başvuru sırasında 2-3 cm'den

büyüktür [38]. Bilgisayarlı tomografi ayrıca anormal arter anatomisi, safra ve pankreas kanalı anormalliklerinin yanı sıra çevre organlara invazyonu karakterize etmek için de faydalıdır.

MRI, tümörü normal pankreastan ayırmak için çok sayıda farklı sekans dahil olmak üzere PNET'lerin görselleştirilmesi için çeşitli avantajlar sunar. MRI'nin bildirilen duyarlılığı % 75 ile % 100 özgüllüğü ise % 85 ile % 100 arasında değişmektedir [102][103][104]. MRI'da T1 ağırlıklı görüntülemelerde normal pankreas dokusu hiperintensdir. PNET varlığında hipointens izlenebilmektedir. PNET'ler genellikle arteriyel faz görüntülemelerinde hipervasküler olmakla birlikte bazıları yalnızca venöz fazda ya da kontrastsız olarak görülebilir. MRI incelemesinin bir parçası olarak kullanımı giderek artan difüzyon ağırlıklı görüntüleme su difüzyonunu yansıtan sinyal dizilerini kullanarak hücresellliği yüksek dokularda sınırlı tümörler daha iyi tanımlanabilmektedir. MRI, görüntüleme teknikleri ile özellikle BT tarafından görülemeyecek kadar küçük lezyonların tespiti, MRI'nin BT'den üstün olduğu gösterilen karaciğer metastatik hastalığının belirlenmesi ve takibi için faydalıdır. Karaciğer metastazlarının değerlendirilmesi için en iyi görüntüleme yöntemi, hem artan tespit duyarlılığı hem de ölçümdeki tutarlılığı nedeniyle gadoksetate disodyum kullanan hepatobiliyer faz MRI'dır [105][106][107]. Karaciğere pankreas nöroendokrin tümör metastazları tipik olarak portal venlerden ziyade hepatik arterlerden beslenir ve bu nedenle genellikle en iyi arteriyel fazda görülür. MRI'nin sınırlamaları, hareket artefaktlarının daha sık olması ve BT'ye kıyasla daha uzun görüntüleme süresini içermesidir.

Endoskopik ultrasonografi (EUS) yüksek uzaysal çözünürlüğü ile çok küçük lezyonların tespitine ve bunların hassas anatomik lokalizasyonuna imkan sağlaması nedeniyle PNET'lerin değerlendirilmesinde kullanılan en hassas tekniktir [108][109]. PNET'lerin tespitinde % 94 gibi yüksek duyarlılığa sahip olan ve özellikle BT'de tespit edilemeyen lezyonları %82 duyarlılıkla saptayan ve biyopsi alınmasına imkan sağlayan EUS tanıda kendine önemli bir yer edinmiştir. EUS eşliğinde ince iğne aspirasyon-biyopsisi (FNA/FNB) PNET'ler için % 87- 90,1 tanısal doğruluğa sahiptir [110][111][112][113][114]. EUS'un sınırlamaları operatörün becerisine ve deneyimine bağlı olması, sedasyon gerektirmesi, tekniğin nispeten invaziv olması ve distal pankreas alanı için daha düşük duyarlılığa sahiptir [115][116]. EUS İnsülinoma'ların tespitinde

özellikle değerlidir. Çünkü İnsülinoma'lar genelde çok küçüktür ve somatostatin reseptör yoğunluğu çok düşük olduğu için somatostatin reseptör tarama görüntülemelerinde gözden kaçabilirler [102].

Somatostatin, insan vücudunda iki ana alt formda bulunan: somatostatin-14 (14 amino asitten oluşur) ve somatostatin-28 (28 amino asit), çoğu NET' te aşırı eksprese edilen bir reseptör olan SSTR' ye bağlanarak etki gösteren bir hormondur. SSTR' nin 5 baskın alt tipi(1,2A,2B,3,4,5) olup, çeşitli endokrin organlar tarafından hormon salınımının inhibe edilebildiği G proteinine bağlı reseptörlerdir. Tip 2 ve tip 5 en yaygın olarak ifade edilenleridir [33].

SSTR görüntüleme bir gama kamerası kullanılarak sintigrafi ile veya PET ile gerçekleştirilebilir. SRS için standart yöntem; bir somatostatin analogu olan ve tip2/5 reseptörlerine bağlanan Octreotide'in indiyum-111 ile etiketlenmesi ile yapılan SPECT (3D tek fotonlu bilgisayarlı emisyon tomografisi) görüntülemesidir. PNET için ¹¹¹In-oktreotid görüntülemenin duyarlılığı tümör tipine göre değişmekle ve özellikle bir santimetre'den küçük lezyonlar için azalmakla birlikte yaklaşık % 70-90' dır, Tipik olarak reseptör tip 3'ü ifade eden İnsülinoma için duyarlılık %50-70 ile önemli ölçüde sınırlıdır [116]. ¹¹¹In-oktreotid kullanan SRS, uzun yıllar boyunca kullanılmasına rağmen son zamanlarda yerini tespit oranı daha yüksek olması, daha kısa zamanda yapılabilmesi sebebiyle Galyum-68 (⁶⁸Ga) kullanan SSTR PET/BT' ye bırakmıştır [117]. PNET' lerin hedeflenen SSTR radyonüklid görüntülemesi için klinik uygulamalarda ⁶⁸Ga-DOTATATE, ⁶⁸Ga-DOTANOC ve ⁶⁸Ga-DOTATOC olmak üzere üç radyo etiketli somatostatin analogu kullanılmaktadır. ⁶⁸Ga- kullanan SSTR-PET/BT görüntüleme; PNET' lerin tanısında, takibinde ve yeniden evrelendirilmesinde kullanılan oldukça duyarlı ve yararlı bir görüntüleme yöntem olup % 93 duyarlılık ve % 95 özgüllük göstermektedir [116]. Tanı anında PNET' li hastalarda metastatik hastalığın saptanması için en iyi görüntüleme yöntemidir [118][119]. Sonuç olarak, SSTR-PET / BT, birincil lezyon ve PNET' lerin ilk evrelendirilmesi için yüksek tespit oranı ve tanısal performanslara sahiptir. SSTR-PET' in diğer bir önemli rolü, metastatik nöroendokrin tümörü olan hastalarda birincil bir tümörü lokalize etmesidir[120]. Fizyolojik olarak pankreasta tutulumun olabilmesi, adrenal adenomlarda tutulumun olması gibi sebeplerden yanlış pozitiflik potansiyeli olduğu gerçeği göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Şüpheli uyandıran durumlarda kontrastlı BT/MRI ile lezyonlar aydınlatılmalıdır [99].

¹⁸ F-DOPA-PET uygun maliyetli ve gittikçe yaygınlaşan, nöroendokrin hücrelerin amin öncü alımı ve dekarboksilasyon özelliğinden yararlanarak amino asit metabolizmasını yansıtan bir tekniktir.

¹⁸ F-FDG PET görüntüleme: Kanser hücreleri, metabolizmaları için aerobik glikoliz kullanır. Bir glikoz analogu olarak ¹⁸ F-FDG, glikoz taşıyıcıları yoluyla hücrelere taşınır, glikolize girerek hücreler içinde birikim gösterir. Ki-67 >% 20 olan G3 NET' ler ve NEC' ler için önerilen yöntem Ki-67 > % 15 olan ile NET' lerin % 92' sini tespit eder [117].

2.4.3. Patolojik Değerlendirme, Sınıflandırma ve Derecelendirme

PNET' lerin kesin tanısı histolojik ve immünohistopatolojik olarak koyulmaktadır. Şüphelenilen tüm hastalarda histoloji biyopsi veya rezeksiyon ile elde edilmelidir. Tümörün immünohistokimyasal(IHC) incelemesi, kromogranin ve sinaptofizin gibi genel belirteçleri, karaciğer metastazından örnek elde edildiyse primeri belirlemek için kaynak yeri belirteçlerini içermelidir [17]. Bu amaç için kullanılan IHC markerları arasında PAX6, PAX8, ISL1 , CDX2 ve TTF1 bulunur. Bunlardan PAX6, PAX8 ve ISL1 pankreas belirteçleri olarak görev yapmaktadır. Ek olarak, immünohistokimya, prognostik ve terapötik belirteçleri tanımlamak için de yararlıdır [121]. KRAS gibi adenokarsinom için tipik gen mutasyonları PNET'lerde bulunmamaktadır [122][123]. PNET' lerin MEN1, ATRX/DAXX, ARX/ PDX1 ve mTOR yolağı genlerinden farklı mutasyonları içerdiği görülmektedir [123].

PNET' lerin boyutu 0,5 ila 30 cm arasında değişir ve genellikle bitişikteki normal pankreastan daha yumuşaktır. Boyutu <0,5 cm olan tamamen şişmiş tümörler 'mikroadenomlar' olarak kabul edilir, 3 cm' den büyük tümörler daha agresif olma eğilimindedir. PNET' ler, bol miktarda mikro damar sistemini yansıtan kırmızı ila ten rengi veya bazen yüksek lipid içeriği nedeniyle sarı görünen, bazen sert ve sklerotik olabilen lezyonlardır. Tümörlerin yaklaşık % 5'i kistik olup daha büyük olma eğilimindedir. Tümöral hücrelerin boyutu değişkendir fakat sinaptofizin ve CgA gibi nöroendokrin markerları içeren nörosekretuar granüller sebebiyle sitoplazmaları benzerdir, çekirdeklerinin kaba oluşuyla " tuz-biber" görüntüsü oluşturmaktadırlar. PNEC' ler ise tipik olarak katı, nispeten sınırlı ve lobüle, ten rengi ila sarı arasında değişen renklerde ve genellikle hemorajik

ve bazen nekrotik olabilen lezyonlardır [72]. Küçük hücreye karşı büyük hücre olarak sınıflandırılırlar; bu bir derecelendirme değil, bir sınıflandırma şemasıdır, ancak küçük hücreli vakalar daha agresif olabilir [124]. PNET' ler ve PNEC' lerin farklı kökenlere ve farklı biyolojilere sahip tamamen bağımsız iki kategori olduğu kabul edilmektedir. PNEC' ler özünde kötü farklılaşmış karsinomların / adenokarsinomların nöroendokrin karşılıklarıdır, neredeyse hiç bir zaman iyi farklılaşmış PNET' lerden kaynaklanmazlar. Hücre zarları üzerindeki somatostatin reseptörünün ekspresyonu, PNET'lerin tipik bir özelliğidir, bu arada PNEC'ler bu molekülü eksprese etmez [125].

Mitotik hız, PNET' lerde saldırganlığın önemli bir ölçüsüdür. Farklılaşma bir pankreas nöroendokrin neoplazisinin Langerhans adacıklarına morfolojik benzerliğini ifade eder. Son birkaç on yıldır PNET' lerin sınıflandırılmasında önemli değişiklikler olmuştur. 2017 yılında Dünya Sağlık Örgütü' nin (WHO) yayınladığı yeni derecelendirme sistemi en güncel olanıdır. Önemli değişikliklerden birisi iyi farklılaşmış fakat yüksek dereceli NET' lerin NEC' lerden ayrılarak G3 PNET' ler olarak sınıflandırılması olmuştur [126].

İyi farklılaşmış PNET' ler, Ki-67 ve mitotik hız ile gösterildiği gibi neoplastik hücrelerin proliferatif aktivitesine göre 3 grupta derecelendirilir. Nekroz, potansiyel bir olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmesine rağmen, derecelendirme parametrelerine dahil edilmemiştir. 10 BBA(büyük büyütme alanı)' da 20 den az mitotik oranları ve %20' den az ki-67 indeksleri ile proliferasyon oranları düşüktür . Yalnızca G3 PNET 'lerde her ikisi de %20 den büyüktür. Nekroz nadir olmakla birlikte görülebilir. Kötü diferansiye PNEC'ler Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom ve Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom olmak üzere iki subtipi barındırmaktadır. Her iki alt tipte de abondan apoptotik hücreler, 10 BBA' da 20 den fazla mitoz ve Ki-67 indeksi %20'den fazla gözlenmektedir (**Tablo 5**) [15].

Tablo 5. WHO 2017 PNEN'lerin Sınıflandırma ve Derecelendirme Kriterleri				
İsimlendirme	Farklılaşma	Derece	Mitotik Hız (mitoz/10HPF)	Ki-67 İndeksi(%)
G1 NET	İyi Farklılaşmış	Düşük (G1)	<2	<3
G2 NET	İyi Farklılaşmış	Orta (G2)	2 ila 20	3 ila 20
G3 NET	İyi Farklılaşmış	Yüksek (G3)	>20	>20
Küçük Hücre Tipi NEC (SCNEC)	Kötü Farklılaşmış	Yüksek (G3)	>20	>20
Büyük Hücre Tipi NEC (LCNEC)	Kötü Farklılaşmış	Yüksek (G3)	>20	>20
MiNEN	İyi veya Kötü Farklılaşmış	Değişken	Değişken	Değişken

*MiNEN; karışık nöroendokrin-nöroendokrin olmayan neoplazi **HPF: Büyük Büyütme Alanı, 10HPF=2mm² ***[15][127][128][126]

Tümör içi heterojenite nedeniyle, derecenin doğru saptanabilmesi için Ki-67 indeksi hesaplarken WHO kriterlerine göre, “sıcak nokta” ları içeren, mitotik sayım için minimum 50 HPF ve Ki67 indeksi için 500-2000 neoplastik hücre değerlendirilmesi önemlidir [76][127]. Mitotik sayım ve Ki-67 indeksi arasında uyumsuzluk olması halinde yüksek olan baz alınarak gradeleme yapılması önerilmektedir.

2.5. Evrelendirme

PNET varlığından klinik ya da biyokimyasal bulgular ile şüphelenilmesi durumunda ilk yapılacak adım olası lezyon görüntülenmesidir. Tümörün boyutuna göre görüntüleme yöntemleri ile saptanabilme ihtimali de değişmektedir. Bir cm'den küçük PNET' lerin %20' sinden azı, 1-3 cm olanların %30-40, 3cm'den büyük olan tümörlerin %75'ten fazlası görüntülemelerde saptanmaktadır [129].

Tüm malignitelere olduğu gibi, tanıdaki evre PNEN' ler için sonucun en önemli belirleyicilerinden biridir. Evreleme prognozu ve tedaviyi şekillendireceği için lenf nodu pozitifliği ve uzak metastaz

varlığını saptamak için uygun görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır. Şu anda, PNET'ler için evrensel kabul edilebilir tek bir evreleme sistemi yoktur; Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği (ENETS) sistemi Avrupa'da yaygın olarak kullanılırken, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan sistem Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak uygulanmaktadır. Önceleri evreleme yönünden Pankreas Adenokanser'leri ile aynı sistemle değerlendirilen PNET'ler, yapılan yeni revizyonlarla kendine özgü evreleme sistemine sahip oldu. T kategorisi, tümör boyutunun sınıflandırılmasının vurgulanmasında daha ayrıntılıydı ve peripankreatik invazyon varlığı dışlandı. Majör vasküler invazyon dahil bitişik yapılar T4 kategorisine ait olarak kategorize edildi. M1 kategorisi metastatik bölgelere göre belirlendi[130][131]. Ancak, bu yeni evreleme sistemi olan AJCC 8'de bazı evre I ve evre IIA hastalığı tanısı konan hastalar arasında benzer bir OS bulundu, evre IIIB hastalığı (TxN1M0) olan hastalar, evre IIIA hastalığı olan hastalara (T4N0M0) göre daha düşük bir ölüm risk oranına sahipti [132]. Bu bulgular göz önüne alındığında, ENETS T, N ve M tanımlarını koruyarak, ancak yedinci AJCC baskısının evreleme tanımlarını benimseyerek değiştirilmiş bir ENETS (mENETS) evreleme sınıflandırması önerildi. İki büyük PNET kohortu ile teyit edilen mENETS evreleme sınıflandırmasının , PNET'ler için AJCC veya ENETS sistemine göre daha uygun olduğu savunulmaktadır[133] **(Tablo 6) (Tablo 7).**

Tablo 6. Amerika Ortak Kanser Komitesi(AJCC) Ve Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği PNET Evreleme Tanımları			
AJCC 7 Evreleme Sınıflaması		ENETS ve AJCC 8 Evreleme Sınıflaması	
T1	Pankreasta sınırlı, en büyük boyutu ≤ 2 cm	T1	Tümör pankreasla sınırlı, ≤ 2 cm
T2	Pankreasta sınırlı, > 2 cm	T2	Tümör pankreasla sınırlı, 2-4 cm
T3	Pankreas dışına taşmış, Süperior Mesenter Arter(SMA) tutulumu yok	T3	Tümör pankreasla sınırlı, > 4 cm veya duodenumu/ ortak safra kanalını invaze ediyor
T4	Çölyak aks veya SMA tutulumu var	T4	Tümör çevre dokuya invaze
N0	Bölgesel Lenf nodu metastazı yok	N0	Bölgesel Lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel Lenf nodu metastazı var	N1	Bölgesel Lenf nodu metastazı var
M0	Uzak metastaz yok	M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var	M1	Uzak metastaz var
		M1a	Karaciğere sınırlı metastaz
		M1b	En az bir ekstrahepatik bölgede metastaz
		M1c	Hepatik+ ekstrahepatik metastaz

Tablo 7. AJCC, ENETS ve Değiştirilmiş ENETS PNET Evrelemesi											
AJCC 7. Evreleme Sınıflaması				AJCC 8. ve ENETS Evreleme Sınıflaması				Modifiye ENETS			
Evre	T	N	M	Evre	T	N	M	Evre	T	N	M
IA	T1	N0	M0	I	T1	N0	M0	IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0	IIA	T2	N0	M0	IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0	IIB	T3	N0	M0	IIA	T3	N0	M0
IIB	T1-3	N1	M0	IIIA	T4	N0	M0	IIB	T1-3	N1	M0
III	T4	Herhangi bir N	M0	IIIB	Herhangi bir T	N1	M0	III	T4	Herhangi bir N	M0
IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IV	Herhangi bir T	Herhangi	M1	IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.6. Prognoz ve Sağ kalım

PNET' ler yavaş büyüyen neoplazilerdir ve düşük dereceli olanlar genellikle iyileştirilebilir. Öte yandan PNEC' ler çok agresif malignitelerdir. Bu nedenle, bir PNEN vakasının değerlendirilmesindeki prognostik çıkarımları olabilecek büyüme davranışının belirlenmesinde en önemli tespit, neoplazinin PNET veya PNEC olup olmadığının belirlenmesidir. PNET' lerin prognozu genel olarak daha iyidir, buna karşın PNEC' ler, duktal adenokarsinomlardan daha kötü olmasa da oldukça agresif ve mortalite hızı yüksek kanserlerdir[125].

Birincil tümörler için, tümörün boyutu sağ kalım için önemli bir faktördür. Sağ kalım tam rezeksiyonu olan hastalarda % 90-100, inkomplet rezeksiyonu olanlarda % 15-75 ve diffüz rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olanlarda % 25- 50' dir [46]. Pankreasta lokalize PNET' leri olan tüm hastalarda, nodal metastaz mevcut olduğunda 77 aya düşer. Bununla birlikte, hastaların % 64' ü uzak metastazlarla başvurur ve bu grupta medyan sağ kalım sadece 24 aydır (1-4 yıl) [99][134]. 5 yıllık sağ kalım oranları %33-64 arasında değişmektedir.

PNEC'ler, PNET G3'ten daha hızlı hastalık ilerlemesine ve daha kötü prognoza sahiptir. Palyatif kemoterapi ile tedavi edilen PNEC' li hastalarda medyan sağ kalım 11,2 ay iken tedavi edilmeyen hastalar için 1,7 aydır[135].

Karaciğer, lenf nodu metastazı veya uzak metastaz belki de en önemli prognostikatörlerdir. Neredeyse prognoz konusunda yapılan her çalışmada karaciğer metastaz varlığı ya da gelişimi önemli bir prognostik faktör olarak belirtilmiştir [11][136][137][138][139]. Bir çalışmada karaciğer metastazı olan hastalarda 15 yıllık sağ kalım % 26 iken, karaciğer metastazı olmayanlarda % 96 saptanmıştır [46]. İşlevsel PNET' lerde hastalığın ilk yıllarında daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiş olsa da uzun vadede sağ kalım açısından NF-PNET' lerle arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Genel olarak PNET' lerde altın standart tedavi olan cerrahi rezeksiyon, sağ kalım için güçlü bir pozitif faktördür[134].

Hızlı büyüyen bir tümörün ve agresif davranışın bir işareti olan nekroz, potansiyel bir olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmesine rağmen, derecelendirme parametrelerine dahil edilmemiştir. Pankreasta nekroz, PNEC' lerin ortak bir özelliğidir ve aslında genellikle tanı

özelliklerinden biridir. PNET' ler için nekrozun prognostik bir faktör olarak önemi tartışmalı olmakla beraber çok sayıda çalışma nekrozun iyi bir prognostikatör olduğu tespit edilmiştir[68][140]. Fakat henüz nekrozun yüksek proliferatif hızın göstergeleri olan Ki-67 ve mitotik aktiviteden bağımsız olup olmadığı açık değildir. Vasküler invazyon ve perinöral invazyonun agresif davranışın göstergeleri olduğu varsayılır ancak henüz kanıtlanmamıştır.

Yani PNET' lerde prognozu belirlemek için standartize edilmiş kriterler yoktur. Şu anda, prognostik faktörler olarak değerleri literatürdeki değişken sonuçlarla çoğunlukla sezgiseldir, Önemli bir prognostik belirleyici varsa altta yatan genetik hastalık olarak görünmektedir. [125]. PNEN'lerde yapılan prognostik çalışmaların çoğunun değerlendirildiği güncel meta analizlerde; tümörün ileri 'G' evresi, uzak organ metastazının negatif prognostik değeri kanıtlanmış olup, ileri TNM evresi, lenf nodu invazyonu, pozitif cerrahi sınır, vasküler invazyon ve nekroz varlığı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir [12][141].

2.7. Tedavi

PNET'de tedavi seçenekleri, tümörün bez içindeki konumuna, boyutuna, multifokalitesine, lokalize veya metastatik oluşuna , derecesine, komşu yapıların tutulumuna ve hasta komorbiditelerine bağlıdır. PNET'lerin doğru bir şekilde evrelendirilmesi tedavide uygun yaklaşımı belirlemek için gereken esas adımdır. Küratif tedavi potansiyeline sahip tek yöntem cerrahi olduğundan, rezeksiyonu mümkün olan tüm lokalize ve sınırlı metastatik hastalığı olan hastalar cerrahiye aday olmalıdır. Fakat ne var ki hastaların çoğu ilerlemiş metastatik hastalıkla ile başvurdıklarından bu hastalarda tedavi amacı; Tümör büyümesini kontrol etmek veya tümör yükünü azaltmak, kitle etkisinden ya da hipersekresyondan doğan semptomları gidermek ve sağ kalımı uzatmaktır.

2.7.1. Cerrahi Tedavi

PNET'i iyileştirebilecek tek tedavi yaklaşımı cerrahidir. Bununla birlikte, lokal kitle etkisine veya aşırı hormon seviyelerine sekonder semptomları hafifletmek için cerrahi rezeksiyon kullanılabilir. Tüm F-PNET'ler, tümör boyutu ne olursa olsun asemptomatik NF-PNET'ler ve > 2 cm semptomatik NF-PNET'lerde teknik olarak uygun olan her yerde tümörün cerrahi rezeksiyonu önerilmektedir[71][92][142]. Birincil tümör konumuna bağlı olarak değişmek üzere: enüklasyon, splenektomili veya splenektomisiz distal pankreatektomi, santral pankreatektomi, pankreatikoduodenektomi (Whipple operasyonu) ve total pankreatektomi yöntemleri uygulanmaktadır [143][144][145].

Fonksiyonel ve lokalize PNET'lerde cerrahi tedavi ilk basamaktır. Metastatik hastalıkta ise eğer tam rezeksiyon mümkünse primer tümör ve metastazı rezeke edilir, tam rezeksiyon mümkün değilse cerrahi tedaviye semptom durumuna göre karar verilir.

NF ve lokalize PNET'lerde tümör çapı 2 cm ve altında ise EUS eşliğinde biyopsi yapıp histolojisine göre karar vermek üzere gözlemlenebilmekte veya cerrahi yapılabilir. Çalışmalar, malignite potansiyelleri nedeniyle küçük WHO Derece 3 NF-PNET'lerin cerrahi[142] olarak tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Tümör çapı 2 cm'den büyükse cerrahi ile tedavi edilmektedir. Metastatik hastalıkta ise tıpkı fonksiyonel tümörlerde olduğu gibi NCCN kılavuzları, lokal ileri hastalık ve / veya uzak metastazların yönetiminin, primer tümörün rezeksiyonunun ve metastazların tam rezeksiyon mümkün olduğunda yapılmasını ve seçilmiş vakalarda küratif olmayan debulkingin dikkate alınmasını önermektedir.[92] [142] [146] [147][148].

Lokal ileri hastalık veya pozitif lenf nodu tutulumu olan 2 cm' den büyük NF-PNET'lerde ve insülinoma hariç tüm fonksiyonel PNET'lerde cerrahi bölgesel lenf nodu diseksiyonunu da içermelidir. 1-2 cm çapındaki NF-PNET'ler için de geçerlidir. NF-PNET'lerde <1 cm olan ancak herhangi bir yüksek risk faktörü olmayan hastalarda lenfadenektomi önerilmez [92] [99] [146][142].

Tartışmalı olmasına rağmen, metastatik PNET'ler için tedavinin temel dayanağı cerrahidir. Primer tümörün, bölgesel lenf düğümlerinin ve karaciğerin veya diğer metastazların küratif amaçlı veya palyatif debulking ile cerrahi rezeksiyonu genellikle tümör yükünün % 90' ından fazlası

çıkarılabildiğinde yapılır[144]. Karaciğer, PNET metastazların yaklaşık % 80'ini oluşturmakla birlikte kemige, uzak lenf düğümlerine metastaz ve periton invazyonu da sıktır [149]. Karaciğer metastazı olan PNET'ler için tek küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur [92]. Hepatektomi geçiren hastaların 1, 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının, hepatektomi olmayan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğunu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir[150][151][152] . Ekstra-karaciğer metastazları, hepatik debulking için bir kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir ve peritoneal tümör birikintileri aynı anda rezeke edilebilir[146].

Metastatik hastalarda pankreas kitlesinden kaynaklanan obstrüktif komplikasyonları ve daha fazla metastaz için kaynak olmayı önlemek için primer tümör rezeksiyonu düşünülmelidir. Hatta rezekte edilemeyen metastatik hastalık durumunda, sadece primer tümör rezeksiyon ile sağ kalımın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur[153].

Sitoredüktif cerrahi, metastatik hastalık lokalize olduğunda veya tümör yükünün >% 70' i rezeke edilebilir olduğunda, endokrin ve lokal semptomları azaltabilir ve sistemik tedaviyi iyileştirmeye yardımcı olabilir [145].

G3 pankreas NEC'i üzerinde, bu tümörlerin tanı anında çoğunun metastatik olmaları dolayısıyla cerrahi yapılmaması genel görüşdür[145]. Fakat lokalize PNEC'i olan hastalar radikal cerrahiden yararlanabilir [154]. Bu konuda yeterince kanıt bulunmamasına rağmen primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının, Evre IV PNEC hastalarında sağ kalımı uzattığını gösteren çalışmalar vardır [155] .

Cerrahi sonrası takip: Cerrahiden sonra hastaların 3. 6. Ve 12. aylarda, takip eden iki yıl yılda bir sonrasında 1-2 yılda bir en az 10 yıl süreyle izlenmesi, takiplerin üç fazlı BT veya MRI ve biyokimyasal belirteçler ile yapılması önerilmektedir[28][156]. Hızlı ilerleme veya yüksek dereceli hastalık, daha sık gözetim gerektirir[146].

Ki-67 indeksi %5' in üzerinde olan veya pozitif lenf nodu olan hastalar, yüksek bir nüks [157][158] riski altında olduklarından takip sıklığı artırılabilir. Grade 1, lenf nodu negatif ve tümör boyutu 2 cm'in altında olan hastalar; lenf pozitifliği olsun ya da olmasın, herhangi bir boyutta olan rezeke edilmiş İnsülinoma'lar için cerrahi sonrası takip önerilmemektedir [156].

2.7.2. Medikal Tedavi

Cerrahi yapılamayan, tekrarlayan veya metastatik PNET' leri olan birçok hastada gereken medikal tedavi(kemoterapi/SSA); sağ kalımı artırmak, hormon fazlalığını kontrol etmek, semptomları hafifletmek, tümöre bağlı komplikasyonları önlemek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve aynı zamanda tümör büyümesini kontrol etmek amaçlarıyla kullanılabilir.

2.7.2.1. Semptomlara Yönelik Tedavi

Cerrahi olarak çıkarılamayan F-PNET'e sahip olan hastalarda aşırı hormon üretimi önemli morbidite ve mortaliteye neden olabileceğinden medikal tedavi elzemdir. Kısa ve uzun etkili somatostatin analogları(SSA), çeşitli hormonların neden olabileceği ishal ve flushing gibi fonksiyonel tümörlerin semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir. SSA'lar Somatostatin reseptörünün (SSTR) aktivasyonu, adenilat siklazın ve kalsiyum akışının inhibisyonunu tetikleyerek, insülin ve glukagon dahil olmak üzere biyoaktif hormonların salınmasını azaltır. SSA genellikle ameliyattan önce ve sonra PNET ile ilişkili semptomları kontrol etmek için kullanılıp işlevsel tümörü olan hastaların% 60'ına kadar klinik semptomları kontrol edebilir [159]. Yaygın olarak kullanılan Oktreotid ve Lanreotid, semptom kontrolü için eşit derecede etkili kabul edilirken, 5 SSTR' nin 4' üne bağlanan Pasireotid yeni kullanıma kazandırılan bir somatostatin analogudur [160].

Gastrinoma'da asit hipersekresyonlu çoğu hasta için yüksek dozda proton pompası inhibitörleri yaygın olarak kullanılmakla birlikte H-2(histamin-2) reseptör antagonistleri de kullanılabilir. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda, aşırı asit sekresyonu devam edebilir ve çoğu genellikle daha düşük dozlarda olmak üzere, anti sekretuar ilaçlara devam edebilir [28].

İnsülinoma'lı hastalarda beslenme düzenlenmesi, diazoksit, somatostatin analogları, Evorolimus , kemoembolizasyon hipoglisemiyi kontrol altına almak için kullanılabilecek tedavi seçenekleridir [28].

Glukagonoma'lı hastalarda parenteral beslenmeye ek olarak, özellikle preoperatif dönemde artmış tromboembolizm riski nedeniyle antikoagülasyon kullanımı önerilmektedir.

VIPoma; hidrasyon, glukoz kontrolü ve somatostatin analogları ve bu hastaların semptomatik yönetiminde önemli faktörlerdir.

Somatostatinoma'lı hastalar, diyare ve steatoreyi azaltmak, diyabeti kontrol etmek için ilaç ve pankreas enzimi desteğinin yanı sıra hidrasyon ve parenteral destekteğe ihtiyaç duyabilirler. Somatostatin analogları, hipersekresyon kaynaklı semptomları kontrol etmede etkili olabilir.

Karsinoid Sendrom'da 5-hidroksiindol asetik asit seviyesini azalttığı bulunan bir triptofan hidroksilaz inhibitörü olan 'telotristat etil' kullanılmaktadır.

2.7.2.2. Tümör Büyümesinin Kontrolü

PNET' in geleneksel tıbbi tedavisi temelde kapesitabin, 5-florourasil, dakarbazin, oksaliptatin, streptozotosin ve temozolomid bazlı kemoterapiyi içermekle birlikte; Somatostatin analogları (oktreotid, lanreotid), moleküler hedefli tedavi (everolimus, sunitinib, diğerleri), ve radyoaktif elementler de büyüme kontrolü için başvuru alan ajanlardır.

Somatostatin Reseptör Analogları(SSA): SSA' lar, esas olarak Lanreotide, Oktreotid ve uzun etkili salınım gösteren formlarından(LAR) oluşan, terapötik etkilerini, tümör büyümesini yavaşlatan ve tümörle ilişkili hormon salgılanmasını inhibe eden somatostatin reseptör (SSTR1-5)'lerini aktive ederek gösterir. SSA'lar tümör hücrelerinin kendisine bağlanıp mitojenik sinyalleri engelleyerek ve apoptozu indükleyerek anti-proliferatif etki[161] gösterirler. Ayrıca tümörün nüks etmesinde, büyümesinde ve agresifliğinde rol oynadığı düşünülen insülin benzeri büyüme faktörü-I' in salgılanmasını da inhibe edebilirler[159].

Düşük proliferasyon indeksi (Ki-67 <% 10) ve SSTR' nin pozitif ekspresyonu olan PNET' ler için ilk tercihtir [92]. NF, metastatik ve Ki-67 <% 10 olan PNET' li hastalarda uzun süreli Lantreotid kullanımı progresyonsuz sağ kalım ortalama 29 ay uzatmaktadır[162][163]. Ki-67 ≥ %10 olan PNET' lerde de SSA' ların anti proliferatif etki ortaya çıkardığı ve bu etkinin Karaciğer tümör yükü az olanlarda daha belirgin olduğunu gösteren[164] bir çalışma yapılmış olsa da bu hasta grubunda henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Hedefe Yönelik Tedavi: Hedefe yönelik terapötik ajanlar, özellikle anjiogenez veya büyüme faktörü reseptörü ile ilgili sinyal yollarını içeren molekülleri inhibe ederler. Tümör sağ kalımının temel şartı olan vaskülarizasyonda görevli vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) eylemlerine müdahale eden ajanlar; PNET' ler gibi yoğun VEGF, VEGF reseptörü (VEGFR) ve PDGFR' eksprese eden tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır [165]. Bu ajanların bir kısmı sunitinib, everolimus, bevacizumab, imatinib, gefitinib, axitinib, sorafenib, pazoponib ve borteomib dahil olmak üzere PNET' te test edilmiş ve değerlendirilmiştir [50][92] [147][162] [166] [167]. Bu gruptan henüz sadece Everolimus ve Sunitinib PNET' lerin tedavisinde onay almış ajanlardır. Genellikle bu iki ajan tümör SSTR' nin pozitif ekspresyonu olan hastalarda SSA ve kemoterapinin ardından ikinci basamak tedavi olarak ve SSTR' nin negatif ekspresyonu olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [160]. Yapılan çalışmalarda Everolimus ve Sunitib'in progresyonsuz sağ kalımı iyileştirebileceği gösterilmiştir[168][169][170].

Sunitinib oral kullanılan çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür [165]. Rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalığı olanlarda progresif iyi diferansiye PNET tedavisi için onay almıştır[147] . Ayrıca refrakter semptomları ve PNET sendromları olan hastalarda hormon fazlalığını etkin bir şekilde kontrol ettiğinden semptom kontrolü için de kullanılabilir[166]. Sunitinib ile ilişkili yan etkiler arasında kan basıncında yükselme, tiroid disfonksiyonu, renal toksisite, arteriyel tromboembolizm, kalp yetmezliği, miyelosupresyon, el-ayak cilt reaksiyonu, gecikmiş yara iyileşmesi, kas kaybı ve hepatotoksisite sayılabilir [147]. Pazopanib, Sorafenib, Surafitinib ve Axitinib, cabozantinib için halen klinik çalışmalar devam etmektedir[92][171].

Everolimus, oral olarak progresif PNET'lerde kullanılan memeli rapamisin (mTOR) yolağı inhibitörüdür. Yukarıda da bahsedildiği gibi düşük dereceli ila orta dereceli PNET'leri olan hastalarda progresyonsuz sağ kalımda artışa katkıda bulunmaktadır. Başta hiperglisemi olmak üzere pnömoni, stomatit, dislipidemi, periferik ödem, artmış kan basıncı, baş ağrısı, uykusuzluk, kabızlık / ishal veya nöromusküler ağrı gibi yan etkilere sebep olabilir. Everolimus ile ilişkili hiperglisemi öncesinde diyabeti olan hastalarda daha sıktır [168][170]. Hipoglisemi kontrol etmede dirençli insülin üreten tümörlerin tedavisinde özellikle yararlıdır.

Başka bir mTOR inhibitörü olan Temisirolimus'un bir VEGF inhibitörü olan Bevacizumab ile kombinasyonu, progresif hastalık kanıtıyla birlikte lokal olarak ilerlemiş veya metastatik, iyi veya orta derecede farklılaşmış PNET' li hastalarda progresyonsuz sağ kalımı artırmıştır [147].

Sistemik Kemoterapi: Kemoterapi iyi diferansiye progresif ve/veya geniş hacimli kitleye sahip PNET' leri olan hastalar ve PNEC' leri olan hastalar için temel terapötik seçenek olmuştur. NET kemoterapisinin temelini alkilleyici ajanlar (streptozotosin (STZ), temozolomid) ve floropirimidinler (5-florourasil (5-FU), kapesitabin) oluşturur. Tek ajan ya da kombine şekilde kullanılabilir. Streptozosin veya temozolomid bazlı tedaviler, diğer yeni sistemik tedaviler ortaya çıkmadan önce birinci basamak kemoterapide yaygın olarak kullanılmıştır. Şu anda, PNET'ler için üç tür kemoterapi şeması önerilmektedir: Temozolomid bazlı ve streptozotosin bazlı kemoterapiler (streptozocin mono- veya plus 5-fluoracil) esas olarak iyi farklılaşma ve nispeten hızlı büyüme gösteren tümörler için kullanılırken platin bazlı şema (sisplatin artı etoposid) PNEC için kullanılır. İyi diferansiye tümörler arasında PNET'ler, tipik olarak 5-FU veya kapesitabin gibi floropirimidinlerle kombine edilmiş streptozosin veya temozolomide özellikle duyarlıdır[172]

STZ, F-PNET' lerin tedavisinde 50 yıldan uzun süredir kullanılan bir alkilleyici ajan ve doksorubisin ile kombinasyonundan, 5-FU ile kombinasyonundan alındığından dahi iyi yanıt alınmıştır. 5-FU, doksorubisin(DOX) ve streptozosin (FAS) kombinasyonu, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik PNET'li hastalarda daha uzun progresyonsuz ve genel sağ kalım oranı göstermektedir[147]. STZ ile ilgili olası yan etkiler, doza bağlı, kümülatif olan ve şiddetli veya ölümcül olabilen renal toksisitenin yanı sıra bulantı ve kusma, ishal, karaciğer toksisitesi ve hematolojik bozuklukları içermektedir.

Temozolomid, monoterapi olarak veya bevacizumab ve kapesitabin gibi diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmakta olup en yüksek yanıt oranları, temozolomid ile kapesitabin kombine eden çalışmalarda bildirilmiştir [172]. Temozolomid içeren kombinasyonlarda ortak önemli yan etkilerden en yaygın olaylar nötropeni, trombositopeni, bulantı-kusma, ishal, yorgunluk ve lenfopeni olarak tespit edilmiştir[147].

PNEC'lerde platin bazlı kemoterapiler birinci basamak tedavide standarttır [173]. Yaygın olarak kullanılan rejimler arasında cisplatin + etoposide, karboplatin + etoposid ve karboplatin +

paklitaksel olup sisplatin ve etoposidin birlikteliği ilk kemoterapötik seçenektir[135].Platin bazlı rejimlere yanıtlar NEC'li hastalarda hızlıdır, ancak remisyonlar genellikle kısa sürelidir[135]. PNEC'ler için birkaç ikinci basamak tedavi vardır. Hem FOLFIRI (folinik asit, 5-florourasil [5-FU] ve irinotekan) hem de FOLFIRINOX (FOLFIRI artı oksaliplatin), platin içeren rejimlerde ilerleme gösteren hastalarda kullanılabilmektedir[174][175].

2.7.3. Radyasyon Tedavisi

Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi (PRRT): Peptid reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT); SSA' larla birleştirilmiş radyoaktif ajanların, tümör küçülmesine neden olmak için somatostatin reseptörlerini eksprese eden malign nöroendokrin hücrelere bağlanması temeline dayanmaktadır ve genelde birinci basamak tıbbi tedavinin başarısız olduğu durumlarda devreye girer. Radyo-etiketli SSA'lar bir radyonüklid izotopundan, bir taşıyıcı molekülden (oktreotid türevi) ve bunları bağlayan ve kompleksi stabilize eden bir şelatörden oluşur. Hastalara uygulandıktan sonra ligand, tümör hücrelerinin zarı üzerindeki SSTR'lere bağlanır ve bu PRRT ajanlarının emisyonu etkin bir şekilde NET toksisitesini hedefler. PRRT'de kullanılan baskın izotoplar %10-30 yanıt oranları ile ¹¹¹Indium(¹¹¹ In), ¹⁷⁷ Lutetium (¹⁷⁷ Lu) ve ⁹⁰ Yttrium'dur. Renal toksisitesi daha az olması ve maksimum doku penetrasyonuna sahip olması sebebiyle ¹⁷⁷ Lu etiketli SSA'ların kullanımı daha yaygındır [160]. PNET içermeyen progresif midgut NET'leri olan hastalarda ¹⁷⁷ Lu tedavisinin yüksek doz oktreotid tedavisine göre daha uzun progresyonsuz sağ kalım sağladığı gösterilmiştir[176]. PNET'lerde PRRT'yi doğrudan inceleyen prospektif randomize çalışmalar olmamasına rağmen, bu hasta popülasyonunda faydalı olduğuna dair veriler vardır[177]. Çoğu raporlar düşük dereceli NET (ENETS G1-2) hastalarına odaklanmış olmasına rağmen SSTR ifadesi yeterliyse, yüksek derece NET ve NEC'li hastalarda etkili olabileceğine dair ortaya çıkan kanıtlar vardır. ENETS tarafından belirli hastalarda PRRT tedavisi kullanılması önerilmektedir [178](Tablo 8.).

Tablo 8. ENETS Klavuzlarına Ve ¹⁷⁷ Lu Prospektüs Bilgilerine Göre PRRT İçin Hasta Uygunluk Kriterleri Ve Kontrendikasyonları	
Uygunluk Kriterleri	Kontrendikasyonlar
İyi diferansiye G1-G2-G3 PNET	Gebelik ve Laktasyon dönemi
İnoperable/metastatik hastalık	Yeterli SSTR ekspresyonu olmayan hastalık
Tanısal görüntülemelerde yeterli tümör SSTR ifadesi	Bozulmuş hematolojik fonksiyon ($Hb < 5 \text{ mmol} / L$ ($8 \text{ g} / dL$); $PLT < 75 \times 10^9 / L$; $WBC < 2 \times 10^9 / L$)
Yeterli kemik iliği rezervi bulunması	Şiddetli böbrek hastalığı ($\text{Kreatinin klirensi} < 30 \text{ mL} / \text{dak}$)
Kreatinin klirensi $> 30 \text{ mL} / \text{dak}$ olması	Şiddetli karaciğer yetmezliği ($\text{total bilirubin} > 3 \text{ kat}$ artış; veya $\text{albümin} < 25 \text{ g} / L$ ve $\text{protrombin zamanı} > 1.5 \text{ kat}$ artış olması)
Karnofsky performans durumu $> \% 50$	Şiddetli kalp yetmezliği (AHA III veya IV) olması veya Orta ila şiddetli sağ kalp kapak hastalığı
Beklenen sağ kalımın 3 aydan uzun olması	

PRRT'ye olumlu bir yanıt verdikten sonra bile, hastaların çoğu hastalık ilerlemesi yaşayacaktır. Ekstra PRRT döngüleri ile yeniden tedavinin güvenliği ve etkinliği birkaç küçük retrospektif çalışmada değerlendirilerek PRRT ile yeniden tedavinin güvenilir olduğu ancak ilk tedaviye göre daha düşük tümör yanıtı ve PFS ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir.

PRRT'nin erken dönem yan etkileri mide bulantısı, kusmayı içerir. PRRT alan hastaların çok küçük bir azınlığında (% 1) karsinoid kriz bildirilmiştir ve genellikle metabolik olarak aktif aminlerin kitlesel salınımının bir sonucu olarak ilk infüzyondan itibaren 48 saat içinde gelişir. PRRT'nin

uzun vadeli yan etkileri, böbrek yetmezliği ve lösemi / miyelodisplastik sendromları (MDS) içerebilir[179].

2.7.4. Karaciğer Metastazlarına Yaklaşım

PNET'li hastaların % 30 ila % 85'inin karaciğer metastazı geliştirdiği tahmin edilmektedir ve bunların % 80'i beş yıl içinde ölmektedir [180]. Metastatik tümörün cerrahi rezeksiyonundan karaciğer transplantasyonuna kadar geniş bir yelpazede cerrahi yapılabilir. Karaciğer metastatik lezyonun, primer tümörün ve lokorejyonel LN metastaz rezeksiyonu sağ kalımı ve yaşam kalitesini artırmaktadır[150]. Karaciğer metastazlarının tam rezeksiyonu, rezeke edilmeyen gruba göre 2 ila 3 kat daha fazla oranda uzun vadeli sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir[146][151]. G1,G2 tümöre sahip, rezeke edilmeyen ekstra hepatik metastatik lezyon kanıtı bulunmayan ve rezeksiyon sonrası kalan karaciğer dokusunun en az %30 olması sağlanabilecek hastalar rezeksiyona uygun olurken yüksek dereceli tümörlerin hepatik metastazları genellikle rezeksiyon için; multiple, bilobar olabilmeleri ve rekürrens riski yüksek olmaları sebebiyle uygun değildir [150][181].

Potansiyel olarak iyileştirici tek tedavi cerrahi olmasına rağmen rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda lokal olarak lezyonun radyofrekans, kriyoaterapi veya embolizasyon yöntemleriyle ablasyonu da başvurulmuş tedavi seçenekleri arasındadır. Bu tedaviler perkütan, laparoskopik ya da açık cerrahi ile uygulanabilmektedir.

Hepatik arter embolizasyonu(HAE), kan akışının çoğunu portal venden alan normal karaciğer parankiminin aksine, karaciğer metastazlarının tercihen hepatik arter tarafından sağlanması gerçeğinden yararlanır. Bu sayede tümöral lezyon karaciğer parankim dokusuna göre daha fazla hipoksiye maruz kalmaktadır. embolizasyon sonrası sendrom ateş, karın ağrısı, bulantı ve kusma ile karakterize sendrom %90 a varan oranlarda ortaya çıkabilmektedir[146].

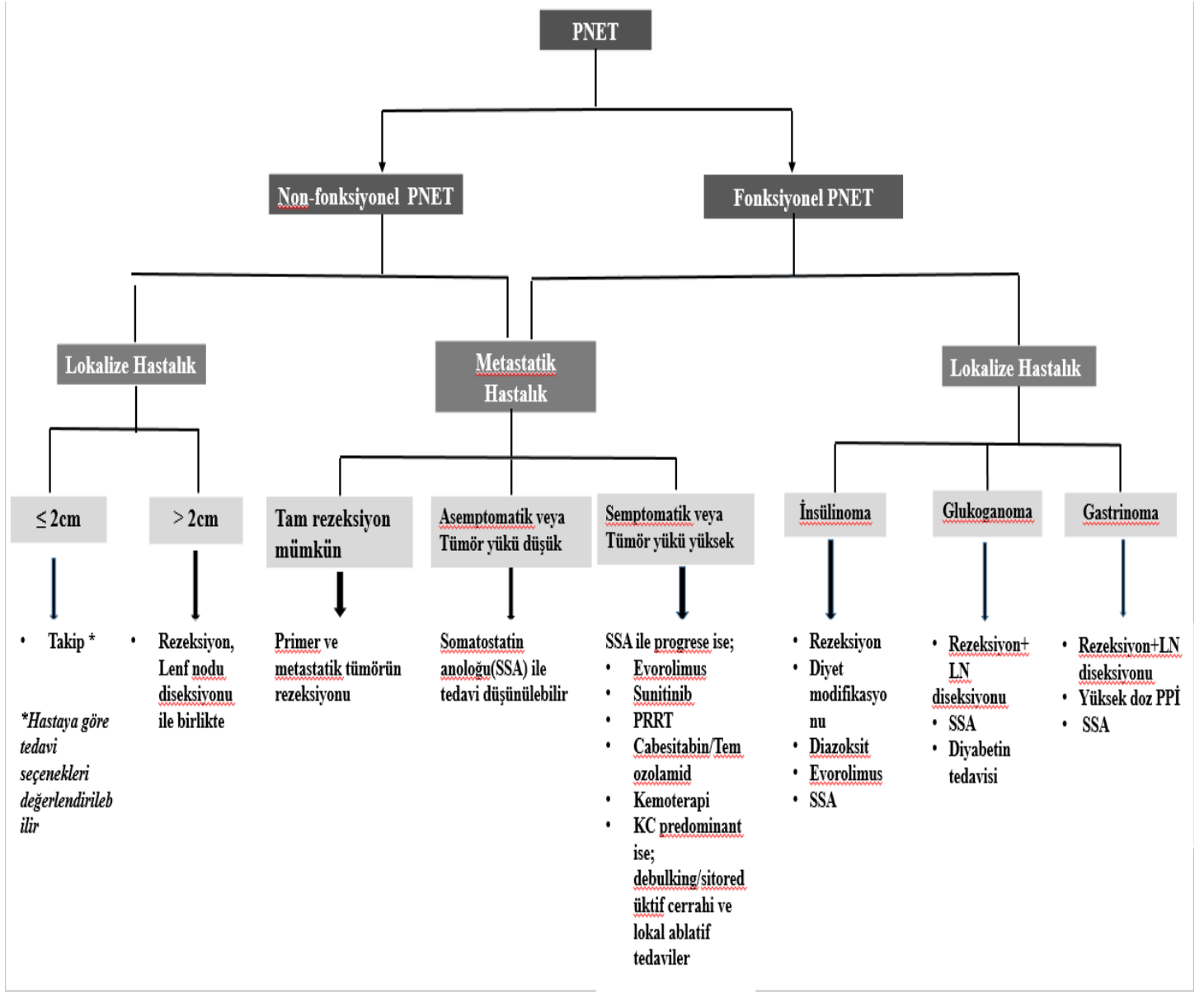
Kriyoablasyon ve radyofrekans ablasyon, hastalık yükünü kontrol altına almak ve semptomatik rahatlama sağlamak için birincil tedavi olarak veya hepatik rezeksiyona ek olarak kullanılabilir. Endikasyonlar net olarak belirlenmese de 3 cm'den küçük lezyonlar için, lokal ablasyon, cerrahi rezeksiyonla aynı güvenlik ve etkinliğe sahipken 3-5 cm çapındaki lezyonlar için küratif etki

tartışmalıdır [92]. Genel olarak lokal ablatif tedaviler hastaların çoğunda anti-tümör etkinlik göstermesinin yanı sıra semptom kontrolünü artırmaktadır.

Karaciğere yönelik tedaviler artmış perihepatik sepsis ve karaciğer absesi riski ile ilişkilidir. Oldukça seçilmiş hastalarda, genellikle tıbbi tedaviye yanıt vermeyen fonksiyonel PNET'li genç hastalarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilir[147].



Tablo 9. PNET'lerin yönetim Algoritması [92] [147][150] [167][181]



KC:Karaciğer, LN: Lenf Nodu, PPI:Proton Pompa İnhibitörü,PRRT: Peptid Reseptör Radyonüklid Tedavisi, SSA: Somatostatin Analoğu.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Haziran 2006 ve Eylül 2019 tarihleri arasında cerrahi rezeksiyon ve/veya cerrahi dışı örneklem ile Pankreatik Nöroendokrin Neoplazi patolojik tanısı alan 18 yaş ve üzerindeki toplam 68 hasta hastane bilgi yönetim sistemi (PROBEL) üzerinden tespit edildi. Bu hastalardan dokuzunda ikinci primer malignitesi olması sebebiyle ve 4 hastanın hastanemizde patoloji örneklerinin olmaması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kriterlerini karşılayan 55 PNET hastası dahil edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi(DEUTF) Etik Kurulu'ndan onay alındı. Seçilen hastaların verileri PROBEL üzerinden ve hastane arşiv dosyalarından geçmişe yönelik ICD-9 ve ICD-10 kodları kullanılarak tarandı.

Bağımsız değişkenler; cinsiyet, tanı anındaki yaş, komorbid durumlar, başvurusundaki klinik belirti ve bulgular, primer tümörün organ içinde lokalizasyonu(baş, gövde, kuyruk), tanı anındaki tümör çapı (patolojik veya radyolojik olarak ölçülmüş en geniş çap, milimetre), cerrahi dışı örneklem durumu (var-yok), cerrahi rezeksiyon durumu (var-yok), tanı anında karaciğer metastaz durumu (var-yok), karaciğer metastazlarını sayısı (tek, iki üç ya da daha fazla), karaciğer dışı uzak metastaz durumu (var-yok), tanı anında Lenf nodu metastaz durumu (var-yok), tanı anında tümör evresi (AJCC/UICC 2017-mENETS 2018 Kriterlerine göre,TNM,1-2-3-4 olarak) [133], patoloji preparatları üzerinden mitotik sayım ve Ki-67 düzeyine göre belirlenmiş tümör derecesi (WHO 2017 kriterleri, grade 1-2, Grade 3 PNET ve Grade 3 PNEC olarak)[126], tümör dokusunda lenfovasküler invazyon varlığı (var-yok), tümör dokusunda perinöral invazyon varlığı (var-yok), cerrahi yapılan olgularda splenektomi durumu(var-yok), radyonüklit tedavi durumu(var-yok), tıbbi tedavi(kemoterapi,SSA) durumu(var-yok), tanı anındaki hemoglobin düzeyi(gr/dl), tanı anındaki serum albümin düzeyi(gr/dl), tanı anındaki kan lökosit sayısı (WBC, $10^3/\mu\text{L}$), tanı anındaki serum amilaz düzeyi (U/L), tanı anındaki serum C-reaktif protein düzeyi (CRP, mg/L), CRP yüksekliği durumu (referans aralığı ≤ 5 mg/L, >5 mg/L) olarak belirlenip kaydedildi. Hastaların biyokimyasal verilerini etkileyebilecek diğer hastalıklar dosya üzerinden taranarak dışlandı.

Bağımlı değişkenler; tanı sonrası 6 aylık sağ kalım durumu (var-yok), 1 yıllık sağ kalım durumu (var-yok), 2 yıllık sağ kalım durumu (var-yok), 5 yıllık sağ kalım durumu (var-yok), tanı tarihi ile sonlanım tarihi arasında geçen süre (ay) olarak belirlenip kaydedildi.

Tüm bağımsız değişkenlerin 5 yıllık sağ kalım durumu ve sağ kalım süresi ile arasındaki ilişki değerlendirildi, bağımsız değişkenlerin kendi aralarında korelasyonu araştırıldı.

Sonlanım tarihi olarak bu süreçte ölen hastalar için ölüm tarihleri, diğer hastalar için veri toplama sürecinin bittiği tarih olan 31 Mayıs 2021 belirlendi.

Hastalığın primer tedavisinden sonra patolojik ya da radyolojik olarak tam yanıt elde edilebilen olgular için ilk nükse kadar geçen toplam süre ‘hastalıksız sağ kalım süresi(ay)’ olarak alındı. Tanı anından itibaren bu süreçte ölen hastalar için ölüm tarihlerine kadar geçen süre, diğer hastalar için veri toplama sürecinin bittiği tarihe kadar olan süre ‘toplam sağ kalım süresi(ay)’ olarak tanımlandı.

Mevcut örneklem çaplarının 1 cm’den küçük olması ve bu işlemler ile az miktarda materyal elde edilebilmesi nedeniyle endoskopik eksizyonel biyopsi, endoskopik insizyonel biyopsi, ince iğne aspirasyon biyopsisi ve tam kat biyopsi yöntemleri ile tanı alan hastalar cerrahi dışı örneklem grubu olarak adlandırıldı.

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için n(%), normal dağılan sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma ve dağılmayanlar için medyan (min-maks) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher’s Exact test kullanıldı. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. İki bağımsız grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student’s t-testi kullanıldı. Genel sağ kalımın öngörülmesinde hastaları CRP değerlerine göre ayırt etmek ve kesim noktası belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Analiz sonuçları Eğri Altında Kalan Alan (AUC), kesim (cut-off) noktaları, duyarlılık ve seçicilik değerleri %95 güven aralıkları ile sunuldu. Optimal kesim noktalarının belirlenmesi için Youden indeks hesaplandı. Sağ kalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturulurken, gruplar arasındaki genel sağ kalım oranlarını karşılaştırmak amacıyla Log-Rank testi yapıldı. Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile incelendi ve tek değişkenli analizde $p < 0,1$ çıkan çalışma parametreleri ile çok

değişkenli regresyon modeli kuruldu. Elde edilen sonuçlar risk oranları (Hazard ratio (HR)) ve %95'lik güven aralığı ile sunuldu. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapıldı. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya 32'si kadın (%58,2) ve yaş ortalaması $54,87 \pm 13,9$ (min-maks: 20-80) olan toplam 55 hasta alındı. Hastaların %36,4'ünde komorbidite olduğu görülürken, %23,6'sında HT ve %14,5'inde DM olduğu izlendi. 16 hastada (%29,1) tanı anında klinik bulgu olmadığı, 14 hastada (%25,5) hipoglisemi ve 16'sında (%29,1) karın ağrısı olduğu gözlemlendi. 11 hastaya (%20) cerrahi dışı örneklem ve 46 hastaya (%83,6) cerrahi rezeksiyon yapıldı. Hastaların %48,9'una distal pankreatektomi+splenektomi, %34'üne whipple operasyonu, %10,6'sına subtotal pankreatektomi ve %6,4'üne enükleasyon uygulandı.

49 hastada (%89,1) birincil tümör dokusu ve 6 hastada (%10,9) metastatik tümör dokusu incelendi. 26 hastanın (%47,3) tümör lokalizasyonu pankreas kuyruğu, 22 hastanın (%40) pankreas başı ve 7 hastanın (%12,7) pankreas gövdesiydi. Medyan tümör boyutu 32,5 (min-maks: 5-160) mm olarak hesaplandı. mENETS evresine göre hastaların %33,3'ü evre IA, %13'ü evre IB, %11,1'i evre IIA, %11,1'i evre IIB, %3,7'si evre III ve %27,8'i evre IV'tü. mENETS evrelemesine göre 37 hasta (%68,5) evre I/II ve 17 hasta (%31,5) evre III/IV olarak belirlendi. Hastaların %61,8'inin Ki-67 indeks yüzdesi 3-20 arasında, %32,7'sinin 3'ten küçük ve %5,5'inin 20'den büyük olduğu izlendi. 41 hastada (%77,4) mitoz oranı 2 altı, 11 hastada (%20,8) 2-20 arası ve 1 hastada (%1,9) 20 üzeriydi. 17 hastada (%30,9) tümör derecesi 1, 32 hastada (%58,2) 2 ve 6 hastada (%10,9) tümör derecesi 3 olarak belirlendi.

8 hastada (%17,4) cerrahi sınır pozitifliği, 19 hastada (%38,8) lenfovasküler invazyon, 12 hastada (%26,7) perinöral invazyon, 10 hastada (%18,5) tanı anında karaciğer metastazı, 15 hastada (%31,3) lenf nodu tutulumu ve 9 hastada (%16,7) tanı anında karaciğer dışı uzak metastaz izlendi. Karaciğer metastazı olan hastaların %63,6'sında 3 ve üzeri, %27,3'ünde 2 ve %9,1'inde tel metastaz bulunmaktaydı. Medyan karaciğer metastaz boyutu 21,5 (min-maks: 0-80) olarak hesaplandı. 9 hastaya (%16,4) radyonüklit tedavi(RT) ve 17 hastaya (%30,9) kemoterapi(KT) ve/veya SSA tedavisi uygulandı. 6 hastaya (%11,1) tanıda metastazektomi, 3 hastaya (%5,7) izlemde metastazektomi yapılırken 2 hastaya (%3,8) tekrarlayan metastazektomi yapıldı. 15 hastada (%28,3) izlemde metastaz gelişti ve metastazın KT/SSA-RT tedavisi yapıldı. Hastaların genel özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 10'de verilmiştir.

Tablo 10. Hasta özellikleri

Değişkenler	n	%
Yaş (yıl), ort±SS/medyan (min-maks)	54,87±13,9	56(20-80)
Cinsiyet		
Kadın	32	58,2
Erkek	23	41,8
Komorbidite durumu	20	36,4
<i>DM</i>	8	14,5
<i>HT</i>	13	23,6
<i>MEN Sendromu</i>	2	3,6
<i>Koroner arter hastalığı</i>	3	5,5
<i>Kronik böbrek hastalığı</i>	1	1,8
Klinik bulgu		
Yok	16	29,1
Hipoglisemi	14	25,5
Karın ağrısı	16	29,1
Sarılık	1	1,8
Kilo kaybı	1	1,8
İshal	4	7,3
Diğer	3	5,5
Cerrahi dışı örneklem	11	20
Cerrahi rezeksiyon	46	83,6
Cerrahi şekli		
Whipple operasyonu	16	34
Subtotal pankreatektomi	5	10,6
Distal pankreatektomi+Splenektomi	23	48,9
Enükleasyon	3	6,4
İncelenen doku		
Birincil tümör dokusu	49	89,1
Metastatik tümör dokusu	6	10,9
Tümör lokalizasyonu		
Pankreas başı	22	40
Pankreas gövdesi	7	12,7
Pankreas kuyruğu	26	47,3
Tümör boyutu (mm), ort±SS/medyan (min-maks)	45,44±38,78	32,5(5-160)

Tablo 10. Hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	n	%
mENETS		
IA	18	33,3
IB	7	13
IIA	6	11,1
IIB	6	11,1
III	2	3,7
IV	15	27,8
mENETS		
I/II	37	68,5
III/IV	17	31,5
Ki-67 indeks		
<3	18	32,7
3-20	34	61,8
>20	3	5,5
Mitoz oranı		
<2	41	77,4
2-20	11	20,8
>20	1	1,9
Tümör derecesi		
1	17	30,9
2	32	58,2
3	6	10,9
Cerrahi sınır pozitifliği	8	17,4
Lenfovasküler invazyon	19	38,8
Perinöral invazyon	12	26,7
Tanı anında karaciğer metastazı	10	18,5
Karaciğer metastaz sayısı		
Tek	1	9,1
2	3	27,3
3 ya da 3'ten fazla	7	63,6
KC metastaz boyutu, ort±SS/medyan (min-maks)	34,17±31,75	21,5(0-80)
Lenf nodu tutulumu	15	31,3
Tanı anında KC Dışı uzak metastaz	9	16,7
Radyonüklit tedavi	9	16,4
Kemoterapi ve/veya SSA tedavisi	17	30,9
Tanıda metastazektomi	6	11,1

Tablo 10. Hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	n	%
İzlemde metastaz gelişme durumu	15	28,3
Metastezektomi	3	5,7
Tekrarlayan metastasektomi	2	3,8
Metastazın KT/HT-RT tedavisi	15	28,3

Hastaların tanı anındaki medyan WBC, amilaz ve CRP değerleri sırasıyla; 7,7 (min-maks: 4,3-24,1), 63,5 (min-maks: 18-217) ve 4,1 (min-maks: 0,3-270) olarak hesaplandı. Tanı anındaki ortalama hemoglobin değeri $12,06 \pm 1,84$ ve albümin değeri $3,91 \pm 0,45$ olarak belirlendi. 23 hastanın (%56,1) CRP değeri 5'ten küçük, 10 hastanın (%24,4) 5-20 arası ve 8 hastanın (%19,5) 20'den büyük izlendi. Tablo 11'de hastaların tanı anındaki laboratuvar verilerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuştur.

Tablo 11. Hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Ort $\pm$ SS	Medyan (min-maks)
WBC ($10^3/\text{mcL}$)	$8,7 \pm 3,6$	7,7(4,3-24,1)
HB (gr/dl)	$12,06 \pm 1,84$	12,15(7,8-16,4)
Albümin (gr/dl)	$3,91 \pm 0,45$	3,93(2,6-4,67)
Amilaz	$71,59 \pm 41,93$	63,5(18-217)
CRP (mg/L)	$23,66 \pm 50,96$	4,1(0,3-270)
CRP yüksekliği, n/%		
<5	23	56,1
5-20	10	24,4
>20	8	19,5

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan genel sağ kalım süresi 149 (%95 GA: 85,8-212,2) ay ve ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 104 (%95 GA: 83,5-124,5) aydır. 17 hasta(%30,9) ex oldu. Altı aylık, bir yıllık, iki yıllık ve beş yıllık sağ kalım oranları sırasıyla; %92,7, %89,1, %85,5

ve %80 olarak belirlendi. Tablo 12’de hastaların takipteki sağ kalım durumlarına ilişkin analiz bulguları sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların takipte sağ kalım durumları

Değişkenler	n(ay)	%
Genel sağ kalım süresi (ay), medyan/%95 GA	149	85,8-212,2
Hastalıksız sağ kalım süresi (ay), ortalama/%95 GA	104	83,5-124,5

Değişkenler	n	%
Mortalite	17	30,9
Altı aylık sağ kalım	51	92,7
Bir yıllık sağ kalım	49	89,1
İki yıllık sağ kalım	47	85,5
Beş yıllık sağ kalım	44	80

İki yıllık sağ kalım durumuna göre hastaların yaşları ($p=0,206$), cinsiyet dağılımları ($p=0,257$), cerrahi dışı örneklem ($p=0,654$) ve cerrahi rezeksiyon ($p=0,604$) uygulanma oranları, cerrahi şekli ($p=0,999$), tümör lokalizasyonu ($p=0,264$), tümör boyutu ($p=0,877$), Ki-67 indeks yüzdesi ($p=0,814$), mitoz oranı ($p=0,442$) ve tümör derecesi ($p=0,385$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ENETS evresi III/IV olan hasta yüzdesi iki yıllık sağ kalım olmayan hastalarda olanlara göre daha yüksek olup anlamlı bulunmadı ($p=0,092$). İki yıllık sağ kalım ile cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,571$), lenfovasküler invazyon ($p=0,190$) ve perinöral invazyon ($p=0,319$) durumları ilişkili bulunmadı. İki yıllık sağ kalım olmayan hastalarda tanı anında karaciğer metastazı oranı (%50) olanlara göre (%13) anlamlı daha yüksek izlendi ($p=0,031$). İki yıllık sağ kalım olmayan grupta lenf nodu tutulumu daha yüksek oranda gözlense de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,360$). Tanı anındaki karaciğer dışı uzak metastaz oranı iki yıllık sağ kalım olmayan grupta olanlara göre daha yüksek belirlenirken bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,118$). Karaciğer metastazı olan hastalarda iki yıllık sağ kalım ile metastaz sayısı ($p=0,999$) ve boyutu ($p=0,461$) ilişkili bulunmadı. Hastaların iki yıllık sağ kalıma göre genel özellikleri Tablo 13’te karşılaştırılmıştır.

Tablo 13. İki yıllık sağ kalım durumuna göre hasta özellikleri

Değişkenler	Var (n:47)	Yok (n:8)	p
Yaş (yıl)	54(20-80)	60,5(50-73)	0,206
Cinsiyet			
Kadın	29(61,7)	3(37,5)	0,257
Erkek	18(38,3)	5(62,5)	
Cerrahi dışı örneklem	9(19,1)	2(25)	0,654
Cerrahi rezeksiyon	40(85,1)	6(75)	0,604
Cerrahi şekli			
Whipple operasyonu	14(34,1)	2(33,3)	0,999
Subtotal pankreatektomi	5(12,2)	0(0)	
Distal pankreatektomi+Splenektomi	19(46,3)	4(66,7)	
Enükleasyon	3(7,3)	0(0)	
Tümör lokalizasyonu			
Pankreas başı	20(42,6)	2(25)	0,264
Pankreas gövdesi	7(14,9)	0(0)	
Pankreas kuyruğu	20(42,6)	6(75)	
Tümör boyutu (mm)	32,5(5-160)	32,5(10-150)	0,877
AJCC 8th/ ENETS			
I/II	34(73,9)	3(37,5)	0,092
III/IV	12(26,1)	5(62,5)	
Ki-67 indeks			
<3	16(34)	2(25)	0,814
3-20	28(59,6)	6(75)	
>20	3(6,4)	0(0)	
Mitoz oranı			
<2	36(80)	5(62,5)	0,442
2-20	8(17,8)	3(37,5)	
>20	1(2,2)	0(0)	
Tümör derecesi			
1	15(31,9)	2(25)	0,385
2	28(59,6)	4(50)	
3	4(8,5)	2(25)	
Cerrahi sınır pozitifliği	8(20)	0(0)	0,571
Lenfovasküler invazyon	15(34,9)	4(66,7)	0,190
Perinöral invazyon	9(23,1)	3(50)	0,319

Tablo 13. İki yıllık sağ kalım durumuna göre hasta özellikleri (devam)

Değişkenler	Var (n:47)	Yok (n:8)	p
Tanı anında karaciğer metastazı	6(13)	4(50)	0,031
Karaciğer metastaz sayısı			
Tek	1(14,3)	0(0)	0,999
2	2(28,6)	1(25)	
3 ya da 3'ten fazla	4(57,1)	3(75)	
KC metastaz boyutu	36,5(0-80)	16(0-60)	0,461
Lenf nodu tutulumu	12(28,6)	3(50)	0,360
Tanı anında KC Dışı uzak metastaz	6(13)	3(37,5)	0,118

Bulgular ort $\pm$ SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder.

Hastaların iki yıllık sağ kalım durumlarına göre tanı anındaki laboratuvar sonuçlarına bakıldığında, hemoglobin (p=0,821), amilaz (p=0,192) ve CRP (p=0,301) değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. İki yıllık sağ kalımı olmayan grupta WBC değerleri daha yüksek, olan grupta ise albümin değerleri daha yüksek gözlenirken anlamlı olmadığı gözlemlendi (p=0,073 ve p=0,082). İki yıllık sağ kalım olan grupta CRP değeri 5'ten küçük olan hasta oranı (%63,9 ve %0), iki yıllık sağ kalım olmayan grupta ise CRP değeri 5-20 arası olan hasta oranı (%80 ve %16,7) anlamlı daha yüksek bulundu (p=0,006). Hastalarda iki yıllık sağ kalım durumuna göre tanı anındaki laboratuvar bulguları Tablo 14'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 14. İki yıllık sağ kalım durumuna göre hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Var (n:47)	Yok (n:8)	p
WBC (10 ³ /mcL)	7,4(4,3-24,1)	9,7(6,3-15,1)	0,073
HB (gr/dl)	12,15(7,8-14,8)	12,05(8,7-16,4)	0,821
Albümin (gr/dl)	3,96(2,69-4,65)	3,67(2,6-4,67)	0,082
Amilaz	63(18-217)	91(37-205)	0,192
CRP (mg/L)	3,25(0,3-270)	16,6(0,9-50,2)	0,301
CRP yüksekliği			
<5	23(63,9) ^a	0(0) ^b	0,006
5-20	6(16,7) ^a	4(80) ^b	
>20	7(19,4) ^a	1(20) ^a	

Bulgular medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder.

Beş yıllık sağ kalım durumuna göre hastaların cinsiyet dağılımları ($p=0,496$), cerrahi şekli ($p=0,999$), tümör lokalizasyonu ($p=0,519$), tümör boyutu ($p=0,246$), Ki-67 indeks yüzdesi ($p=0,739$), mitoz oranı ($p=0,533$) ve tümör derecesi ($p=0,191$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Beş yıllık sağ kalım olan hastaların yaş ortalaması $52,59 \pm 14,06$ ve olmayanların $64 \pm 8,83$ yıl olup, bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,013$). Beş yıllık sağ kalım olmayan hastalarda cerrahi dışı örneklem uygulama oranı (%45,5) olanlara göre (%13,6) daha yüksekti ($p=0,032$). Beş yıllık sağ kalımı olan hastalarda ise cerrahi rezeksiyon oranı (%90,9) olmayanlara göre (%54,5) anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,011$). ENETS evresi III/IV olan hasta yüzdesi beş yıllık sağ kalım olmayan hastalarda olanlara göre daha yüksekti (%72,2 ve %20,9; $p=0,002$). Beş yıllık sağ kalım ile cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,571$), lenfovasküler invazyon ($p=0,233$) ve perinöral invazyon ($p=0,362$) durumları ilişkili bulunmadı. Beş yıllık sağ kalım olmayan hastalarda tanı anında karaciğer metastazı oranı (%54,5) olanlara göre (%9,3) anlamlı daha yüksekti ($p=0,003$). Beş yıllık sağ kalım olmayan grupta lenf nodu tutulumu daha yüksek oranda gözlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,183$). Tanı anındaki karaciğer dışı uzak metastaz oranı beş yıllık sağ kalım olmayan grupta olanlara göre daha yüksek bulundu (%45,5 ve %9,3; $p=0,012$). Karaciğer metastazı olan hastalarda beş yıllık sağ kalım ile metastaz sayısı ve boyutu ilişkili bulunmadı ($p=0,999$). Hastaların beş yıllık sağ kalıma göre genel özellikleri Tablo 15’te karşılaştırılmıştır.

Hastaların beş yıllık sağ kalım durumlarına göre tanı anındaki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, WBC ($p=0,569$), hemoglobin ($p=0,450$), albümin ($p=0,228$), amilaz ($p=0,204$) ve CRP ($p=0,224$) değerleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. CRP değeri 5’ten küçük olan hasta oranı beş yıllık sağ kalım olan grupta (%64,8 ve %14,3), CRP değeri 5-20 arası olan hasta oranı ise beş yıllık sağ kalım olmayan grupta (%57,1 ve %17,6) anlamlı daha yüksek bulundu ($p=0,023$). Hastalarda beş yıllık sağ kalım durumuna göre tanı anındaki laboratuvar bulguları Tablo 16’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 15. Beş yıllık sağ kalım durumuna göre hasta özellikleri

Değişkenler	Var (n:44)	Yok (n:11)	p
Yaş (yıl)	52,59±14,06	64±8,83	0,013
Cinsiyet			
Kadın	27(61,4)	5(45,5)	0,496
Erkek	17(38,6)	6(54,5)	
Cerrahi dışı örneklem	6(13,6)	5(45,5)	0,032
Cerrahi rezeksiyon	40(90,9)	6(54,5)	0,011
Cerrahi şekli			
Whipple operasyonu	14(34,1)	2(33,3)	0,999
Subtotal pankreatektomi	5(12,2)	0(0)	
Distal pankreatektomi+Splenektomi	19(46,3)	4(66,7)	
Enükleasyon	3(7,3)	0(0)	
Tümör lokalizasyonu			
Pankreas başı	19(43,2)	3(27,3)	0,519
Pankreas gövdesi	6(13,6)	1(9,1)	
Pankreas kuyruğu	19(43,2)	7(63,6)	
Tümör boyutu (mm)	25(5-160)	60(10-150)	0,246
AJCC 8th/ ENETS			
I/II	34(79,1)	3(27,3)	0,002
III/IV	9(20,9)	8(72,7)	
Ki-67 indeks			
<3	15(34,1)	3(27,3)	0,739
3-20	27(61,4)	7(63,6)	
>20	2(4,5)	1(9,1)	
Mitoz oranı			
<2	34(79,1)	7(70)	0,533
2-20	8(18,6)	3(30)	
>20	1(2,3)	0(0)	
Tümör derecesi			
1	14(31,8)	3(27,3)	0,191
2	27(61,4)	5(45,5)	
3	3(6,8)	3(27,3)	
Cerrahi sınır pozitifliği	8(20)	0(0)	0,571
Lenfovasküler invazyon	14(34,1)	5(62,5)	0,233
Perinöral invazyon	9(23,7)	3(42,9)	0,362
Tanı anında karaciğer metastazı	4(9,3)	6(54,5)	0,003
Lenf nodu tutulumu	11(26,8)	4(57,1)	0,183

Tanı anında KC Dışı uzak metastaz	4(9,3)	5(45,5)	0,012
Karaciğer metastaz sayısı			
Tek	1(20)	0(0)	0,999
2	1(20)	2(33,3)	
3 ya da 3'ten fazla	3(60)	4(66,7)	
KC metastaz boyutu	32,5(0-80)	21,5(0-80)	0,999

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder.

Tablo 16. Beş yıllık sağ kalım durumuna göre hastaların laboratuvar parametreleri

Değişkenler	Var (n:44)	Yok (n:11)	p
WBC (10*3/mcL)	7,5(4,7-24,1)	7,8(4,3-15,1)	0,569
HB (gr/dl)	12,16±1,71	11,68±2,36	0,450
Albümin (gr/dl)	3,95±0,41	3,76±0,57	0,228
Amilaz	63(18-217)	76(37-205)	0,204
CRP (mg/L)	3,25(0,3-270)	16,6(0,9-50,2)	0,224
CRP yüksekliği			
<5	22(64,8) ^a	1(14,3) ^b	0,023
5-20	6(17,6) ^a	4(57,1) ^b	
>20	6(17,6) ^a	2(28,6) ^a	

Bulgular ort±SS, medyan (min-maks) veya n (%) ile gösterilmiştir. Student's t-test, Mann-Whitney U test, Fisher's Exact test. Bir satırdaki farklı küçük üssel harfler gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farkı ifade eder.

Cerrahi dışı örneklem uygulanan hastalarda medyan sağ kalım süresi 47 (%95 GA: 27,151-66,849), uygulanmayan hastaların 149 (%95 GA: 86,062-211,938) ay olarak hesaplandı. Cerrahi dışı örneklem uygulanmayan hastalarda sağ kalım süresi anlamlı daha yüksekti (Log-rank; p=0,022). Cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda medyan sağ kalım süresinin (149 [%95 GA: 86,136-211,864]) yapılmayan hastalara göre (39 [%95 GA: 18,673-59,327]) istatistiksel olarak daha yüksekti (Log-rank; p=0,003). Genel sağ kalım ile cerrahi şekli (Log-rank; p=0,632) ve tümör lokalizasyonu (Log-rank; p=0,324) ilişkili bulunmadı. mENETS evrelemesine göre evre III/IV olan hastaların medyan sağ kalım süresi 61 (22,704-99,296), evre I/II olanların 149 (%95 GA:

113,782-184,218) ay bulundu. Evre III/IV olan hastaların genel sağ kalım süresi anlamlı daha düşüktü (Log-rank; p=0,002). Hastalarda Ki-67 indeks yüzdesi (Log-rank; p=0,380) ve mitoz oranı (Log-rank; p=0,230) genel sağ kalım ile ilişkili bulunmadı. Tümör derecesi 3 olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresinin (65,7 [%95 GA: 24,768-106,566]) tümör derecesi 1 (124,6 [%95 GA: 97,54-151,669]) ve 2 (111,7 [86,707-136,66]) olan hastalara göre daha düşük olduğu görülürken anlamlı olmadığı saptandı (Log-rank; p=0,077). Tanı anında karaciğer metastazı olan hastaların medyan sağ kalım süresi 28 (%95 GA: 0-61,702) ve metastaz olmayanların 149 (%95 GA: 114,158-183,842) ay olup istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (Log-rank; p=0,001). Lenf donu tutulumu olan hastalarda sağ kalım süresi daha düşük gözlenirken anlamlı bulunmadı (Log-rank; p=0,093). Tanı anında karaciğer dışı uzak metastaz olan hastaların genel sağ kalım süresi (47 [%95 GA: 23,626-70,374]) olmayanlara göre (149 [%95 GA: 85,554-212,446]) anlamlı daha düşüktü (Log-rank; p=0,030). Hastalarda genel sağ kalım ile karaciğer metastaz sayısı arasında anlamlı ilişki izlenmedi (Log-rank; p=0,723). Hastaların genel demografik ve klinik özelliklerine göre sağ kalım süreleri Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların patolojik ve radyolojik verilerine göre sağ kalım süreleri

Değişkenler	Medyan sağ kalım süresi (ay) (%95 GA)	6 aylık sağ kalım %	1 yıllık sağ kalım %	2 yıllık sağ kalım %	5 yıllık sağ kalım %	p
Cerrahi dışı örneklem						
Var	47(27,151-66,849)	90,9	81,8	81,8	36,4	0,022
Yok	149(86,062-211,938)	93,2	90,9	86,4	86,4	
Cerrahi rezeksiyon						
Var	149(86,136-211,864)	93,5	91,3	87,0	87,0	0,003
Yok	39(18,673-59,327)	88,9	77,8	77,8	22,2	
Cerrahi şekli*						
Whipple operasyonu	110,6(78,545-142,664)	87,5	87,5	87,5	87,5	0,632
Subtotal pankreatektomi	130(90,96-169,04)	100,0	100,0	100,0	100,0	
Distal pankr+Splenektomi	115,7(91,198-140,267)	95,7	91,3	82,6	82,6	
Enükleasyon	153(153-153)	100,0	100,0	100,0	100,0	

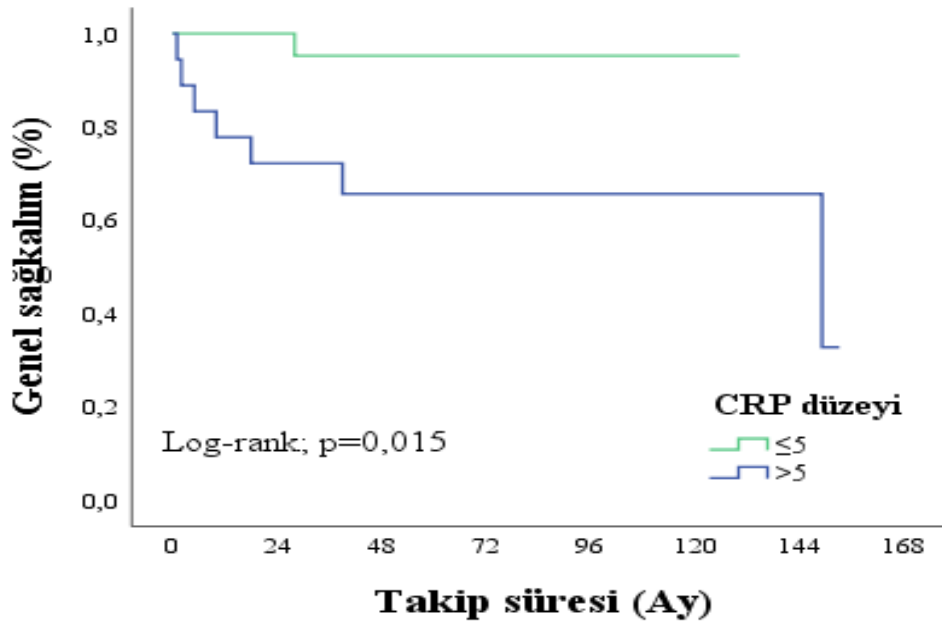
Tümör lokalizasyonu*						
Pankreas başı	122,7(92,975-152,516)	90,9	90,9	90,9	86,4	0,324
Pankreas gövdesi	120(82,517-157,483)	100,0	100,0	100,0	85,7	
Pankreas kuyruğu	101,6(75,758-127,451)	92,3	84,6	76,9	73,1	
AJCC 8th/ ENETS						
I/II	149(113,782-184,218)	94,6	91,9	91,9	91,9	0,002
III/IV	61(22,704-99,296)	88,2	82,4	70,6	52,9	
Ki-67 indeks*						
<3	126,8 (98,139-155,466)	88,9	88,9	88,9	83,3	0,380
3-20	96,7 (75,943-117,461)	94,1	88,2	82,4	79,4	
>20	89,3(40,256-138,41)	100,0	100,0	100,0	66,7	
Mitoz oranı						
<2	149(67,243-230,757)	95,1	90,2	87,8	82,9	0,230
≥2	112(52,996-171,004)	83,3	83,3	75,0	75,0	
Tümör derecesi*						
1	124,6(97,54-151,669)	88,2	88,2	88,2	82,4	0,077
2	111,7(86,707-136,66)	96,9	90,6	87,5	84,4	
3	65,7(24,768-106,566)	83,3	83,3	66,7	50,0	
Tanı anında karaciğer metastazı						
Var	28(0-61,702)	90,0	80,0	60,0	40,0	0,001
Yok	149(114,158-183,842)	93,2	90,9	90,9	88,6	
Lenf nodu tutulumu*						
Var	97,4(67,751-126,982)	86,7	86,7	80,0	73,3	0,093
Yok	128,5(108,827-148,214)	97,0	93,9	90,9	90,9	
Tanı anında KC Dışı uzak metastaz						
Var	47(23,626-70,374)	88,9	77,8	66,7	44,4	0,030
Yok	149(85,554-212,446)	93,3	91,1	88,9	86,7	

Karaciğer metastaz sayısı*						
≤2	42,5(23,078-61,922)	100,0	100,0	75,0	50,0	0,723
3 ya da 3'ten fazla	39,7 (17,03-62,398)	85,7	71,4	57,1	42,9	

*Medyan sağ kalım süreleri hesaplanamadığı için ortalama sağ kalım süreleri verilmiştir.

CRP düzeyi 5 ve altı olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 125,1 (%95 GA: 115,6-134,4) ve 5 üzeri olanların 103,7 (%95 GA: 72,7-134,7) ay olarak hesaplandı. CRP düzeyi 5 üzeri olan hastaların sağ kalım oranları CRP düzeyi 5 ve altı olan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (Log-rank, $p=0,015$) (Şekil 1).

Şekil 1. CRP düzeyine göre hastaların sağ kalım oranları

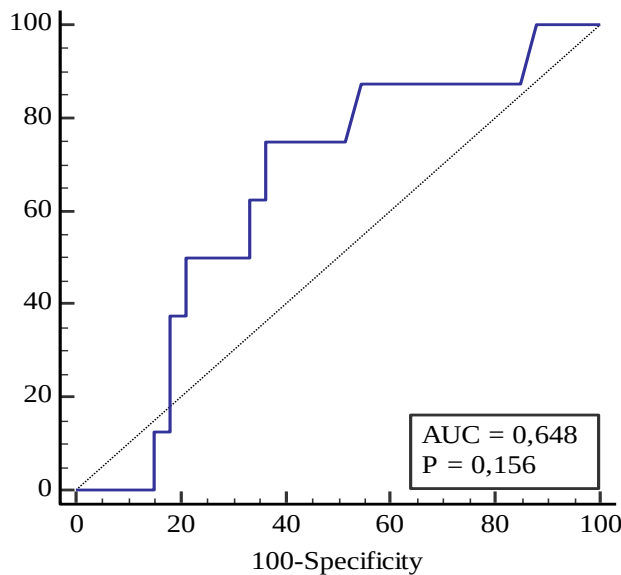


Hastalarda genel sağ kalım ile ilişkili faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi yapılmış ve elde edilen bulgular Tablo 18’de sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizler sonucunda, yaş, Ki-67 indeks yüzdesi, mitoz oranı, tümör derecesi ve lenf nodu tutulumu genel sağ kalım ile ilişkili bulunmadı ($p>0,05$). Tek değişkenli analizlerde $p<0,1$ çıkan değişkenler ile çok değişkenli model kuruldu. Buna göre, CRP düzeyi 5 üzeri olmasının genel sağ kalımı olumsuz yönde etkilediği görülürken istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi (HR:8,923; %95 CI: 0,706-112,842; $p=0,091$).

Tablo 18. Genel sağ kalım ile ilişkili faktörler

Değişkenler	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Yaş (yıl)	1,031(0,988-1,076)	0,163		
Erkek Cinsiyet	2,994(1,092-8,206)	0,033	3,121(0,56-17,397)	0,194
Tümör boyutu (mm)	1,014(1,004-1,024)	0,006	0,999(0,968-1,033)	0,998
AJCC 8th/ mENETS	1,443(1,094-1,903)	0,009	1,53(0,7-3,343)	0,286
Ki-67 indeks				
<3	Referans	-		
3-20	2,431(0,665-8,891)	0,179		
>20	2,216(0,23-21,38)	0,491		
Mitoz oranı				
<2	Referans	-		
≥2	1,861(0,663-5,225)	0,238		
Tümör derecesi	2,109(0,970-4,585)	0,060	0,542(0,068-4,295)	0,562
Tanı anında karaciğer metastazı	5,817(1,839-18,402)	0,003	6,579(0,286-151,589)	0,239
Lenf nodu tutulumu	2,656(0,809-8,719)	0,107		
Tanı anında KC Dışı uzak metastaz	3,131(1,056-9,282)	0,040	0,45(0,053-3,841)	0,465
CRP düzey				
≤5	Referans	-	Referans	-
>5	8,864(1,066-73,734)	0,044	8,923(0,706-112,842)	0,091

Tek değişkenli analizlerde $p < 0,05$ çıkan değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

Şekil 2. Mortaliteyi belirlemede CRP için ROC eğrisi

Hastalarda mortalitenin tahmininde CRP'nin ayırt edici performansının belirlenmesi amacıyla ROC analizi yapılmış ve Şekil 2'de verilmiştir. CRP'nin mortaliteyi belirlemede AUC (area under the curve) değeri 0,648 (%95 GA: 0,483-0,790) olarak belirlenirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,156$). CRP için Youden indeksi ile belirlenen >4,9 optimal cut-off değeri için duyarlılık %75 ve seçicilik %63,64 olarak hesaplandı.

5. TARTIŞMA

PNET'ler, büyüme davranışında geniş varyasyonun yanı sıra, geniş biyolojik davranış spektrumu gösteren heterojen bir neoplazma grubunu içerir. Nadir görülmesine rağmen Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin ve endoskopik girişimlerin daha sık kullanılmasıyla insidansında artış izlenmekte ve daha erken evrelerde tanı almaktadırlar. Görüntüleme yöntemleri doğru teşhis için yararlı olmasına rağmen, erken lezyonları veya mikrometastazı taramak, tahmin etmek veya tanımlamak için kullanılabilecek duyarlı ve spesifik plazma veya genetik belirteçlerin olmaması, optimal tedavide önemli bir engel oluşturmaktadır. Literatürde kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olmakla birlikte erkek cinsiyet hakimiyetinin giderek artırdığı bildirilmektedir [24] [26]. Bizim çalışmamızda ise %58 oranıyla kadın hastalar ön plana çıkmıştır. Sıklıkla 5. dekatta tanı aldığı bilenmekle birlikte çalışmamızdaki hastaların tanı anındaki yaş ortalamasının 54 oluşu literatür ile uyumlu tespit edilmiştir. %47.3 oranıyla en sık pankreas kuyruğunda lokalize oluşu literatür ile uyumlu tespit edildi.

NF-PNET'ler erken dönemde tespit edilmemişlerse kitle etkisinden kaynaklanan semptomlarla başvururken, fonksiyonel olanlar ise ilgili hormonların yol açtığı klinik bulgularla başvurmaktadır. Bizim çalışmamızda tümörlerin fonksiyonelliği değerlendirilmemiş olmakla birlikte hastaların %29,1'inin başvuruda asemptomatik olduğu görülürken, semptom oluşanlarda ise yine %29.1 oranıyla karın ağrısı öne çıkarken bunu hipoglisemi semptomları takip etmektedir.

PNET'lerin çoğu sporadikken yaklaşık % 10-20'si kalıtsal sendromların bir parçası olarak ortaya çıkar [29][30][31]. Multiple Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1), von Hippel-Lindau (VHL), Tüberoskleroz (TS), Nörofibromatozis tip 1(NF1), Cowden Sendromu'ndan oluşan bu grupta PNET'ler en çok MEN1'de yaygındır ve hemen hemen tüm bireylerde otopside çok sayıda işlevsel olmayan adenom, baskın olarak mikroadenomlar (çapı <5 mm) vardır [32]. MEN1'in en yaygın prezentasyonu primer hiperparatiroidizm gelişimi olsa da, MEN1'li hastalarda morbidite ve mortalitenin çoğu malign potansiyeli olan gastrointestinal sistem, pankreas, bronş ve timusu içeren NET'lerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle MEN1 tanısı koyulan bir kişide GIS ve pankreas gibi NET oluşturma potansiyeli olan yerlerin tümörünü erken saptamak ve tedavi etmek için harekete geçilir. Genellikle MEN1'li hastalarda PNET'lerin başlangıcı MEN1'siz hastalara göre daha erkendir. MEN1'deki en yaygın PNET tipi fonksiyonel olmayan tümör olmakla birlikte MEN1

hastalarının çoğunluğu semptomatik lezyonlar geliştirecek, yaklaşık % 50' si altta yatan bir Gastrinoma'dan Zollinger-Ellison sendromu geliştirecek; kabaca % 20' sinde semptomlar geliştirecektir [6][182]. Bizim çalışmamızda 55 hastanın biri erkek biri kadın olmak üzere sadece iki tanesinin PNET'in MEN-1 Sendromu'nun komponenti olarak ortaya çıktığı görüldü. Hastalarımız, sporadik PNET' lere kıyasla daha erken yaşlarda tanı aldığı bilindiği üzere 33 ve 41 yaşında tanı almıştı. Her iki hasta da Evre IIB' de tespit edilmişti. Kadın olan hastamızın tümörü Derece 3 olup genel sağ kalım süresi 112 ay, tümör boyutu 115mm idi. Erkek olan hastamızda tümör derecesi 1, tümör boyutu 18 mm, genel sağ kalım süresi 53 ay olup mortalite, çalışmanın son bulunduğu tarihte gerçekleşmemişti. Her iki hastanın da başvuru şikayetinin karın ağrısı olması, her ne kadar fonksiyonellik durumu verilerine sahip olmasak da en sık karın ağrısıyla başvuran Zollinger-Ellison sendromu oluşturmuş olabileceğini tahmin etmemize sebep oldu.

PNET'ler konusunda bilgilerin artmasıyla farkındalık ivme kazandı ve görüntüleme yöntemlerindeki çeşitlerin ve teknik ilerlemelerin de katkısıyla [27] insidansında en fazla artış izlenen grup erken evre hastalığa sahip grup oldu [24]. Çalışmamızla tespit ettiğimiz %46.3'lük oranla en büyük paya sahip Evre I tümörler, erken tanı alan hasta sayısının artışını destekler niteliktedir. Ve ek olarak bu %46.3 lük grubun alt grup analizine baktığımızda da evre IA tümörler %33.3, Evre IB tümörler de %13 oranına sahipti. PNET' ler konusundaki hız kazanmış ilerlemelere rağmen Evre IV hastalarımız %27.8 oranla ikinci sırada yer almaktaydı. III. evrede tanı alan hastalar azınlıktaydı. Ki-67 indeksi ve mitoz oranı kullanılarak belirlenen tümör derecesinde ise Derece 2 tümörler başı çekmekteydi.

Primer tümörün boyutu, tümör biyolojisindeki değişiklikler, tümörün tanı anındaki yaygınlığı, tedavi seçenekleri ve tedavinin yapıldığı merkezin konu hakkındaki yetkinliği gibi nedenlere dayalı olarak sağ kalım tam rezeksiyonu olan hastalarda % 90-100, inkomplet rezeksiyonu olanlarda % 15-75 ve diffüz rezeke edilemeyen karaciğer metastazı olanlarda % 25- 50 arasında değişmektedir[46]. Sağ kalım süresi pankreasta lokalize PNET' leri olan tüm hastalarda, nodal metastaz mevcut olduğunda 77 aya düşer. Hastaların % 64' ü uzak metastazlarla başvurur ve bu grupta medyan sağ kalım sadece 24 aydır[99][134]. 5 yıllık sağ kalım oranları %33-64 arasında değişmektedir. Çalışmamızdaki hastaların medyan yaşam süresi 149 ay, hastalıksız sağ kalım sürelerinin ise ortalama 104 ay olduğu ve tam rezeksiyon sağlanamayan hastalarda medyan sağ

kalım süresinin 39 ay olduğu görüldü. İlginç bir şekilde KC dışı uzak metastazı olan hastalar 47 ay ortalama sağ kalım süresiyle KC metastazı olanlardan daha uzun sağ kalıma sahip olmakla birlikte KC metastazlarının sayısı ve boyutu ile sağ kalım arasında ilişki saptanmadı. Beş yıllık sağ kalım olmayan grupta lenf nodu tutulumu daha yüksek oranda gözlenirse de bilinenin aksine, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Genel olarak PNET'lerde altın standart tedavi olan cerrahi rezeksiyon, sağ kalım için güçlü bir pozitif faktör[134] olduğu bilgisi beş yıllık sağ kalıma ulaşan hastalarımızın %90.9'unun cerrahi rezeksiyon gerçekleştirmiş grup olduğu sonucuyla bir kez daha kanıtlandı($p<0.05$).

Yakın zamanda son 5 yıl içinde yayınlanan çalışmalara odaklanarak, prognostik/prediktif faktörlere ilişkin son bilgileri özetleyen bir derlemede klinik prognostik faktörler içinde, yaş, cinsiyet ve medeni durum, hem ilerlemiş hastalığı olan hem de tüm hastalık evrelerindeki serilerde çok değişkenli analizle doğrulanan en sık görülen prognostik faktörler olduğu, bir çalışma hariç diğer bütün çalışmalarda erkek cinsiyet ve evli olmayan durumun daha kötü prognoza sahip olduğu sonucuna varılmıştır [183]. Çalışmamızda 5 yıllık sağ kalım ile yaş arasında , erkek cinsiyet ile genel sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0.05$).

PNET'li hastaların % 30 ila % 85'inin karaciğer metastazı geliştirdiği tahmin edilmektedir ve bunların % 80'i beş yıl içinde ölmektedir [180]. Nerdeyse prognoz konusunda yapılan her çalışmada karaciğer metastaz varlığı ya da gelişimi önemli bir prognostik faktör olarak belirtilmiştir [11][136]. PNET'lerde yapılan prognostik çalışmaların çoğunun değerlendirildiği güncel meta analizlerde; tümörün ileri 'G' evresi, uzak organ metastazının negatif prognostik değeri kanıtlanmış olup, ileri TNM evresi, lenf nodu invazyonu, pozitif cerrahi sınır, vasküler invazyon ve nekroz varlığı prognostik faktörler olarak değerlendirilmiştir [12][141]. Çalışmamızda primer tümörün boyutu, evresi, tanı anında KC ve/veya uzak metastaz oluşu negatif prognostik faktörler olarak tespit edilirken ($p<0.05$) pozitif cerrahi sınır, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Serum amilaz düzeyi, serum albümin düzeyi, kan Hb ve beyaz küre verilerini kullanarak yaptığımız analizlerde anlamlı bir ilişki saptayamadık. Fakat CRP'nin normal ve yüksek oluşu ile 5 yıllık sağ kalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde anlamlı bir ilişki saptadık.

149 PNET hastası üzerinde yapılan bir çalışmada tanı anındaki CRP düzeyi ile sağ kalım arasında ilişki olduğu saptanmış, yüksek CRP değerlerinin PNET grubu için bağımsız bir prognostik faktör olabileceği belirtilmiştir [184]. GEP-NET'leri konu alan diğer bir çalışmada GEP-NET grubu için CRP düzey artışı ile sağ kalım arasında negatif yönlü istatistiksel anlamlı ilişki saptanmış ($p=0,009$). CRP düzeyi <5 mg/l olan hasta grubunda ortalama sağ kalım 118.1 ay, düzeyi 5-20 mg/l olan grupta 118.6 ay ve düzeyi >20 mg/l olan grupta ise 72.3 ay olarak tespit edilmiş. CRP değerinin her 1 mg/l artışının ölüm riskini %1,5 oranında arttırdığı, CRP düzeyi 20 mg/l üzerinde iken ölüm riskinin 3.2 kat arttığı ve bu düzey 'cut off' alındığında ölüm durumu için sensitivitesinin %56 spesifitesinin ise %79 olduğu görülmüştür [185]. Benzer olarak çalışmamızda CRP' nin normal ve yüksek oluşu ile 5 yıllık sağ kalım arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde anlamlı bir ilişki saptadık. CRP düzeyi 5 ve altı olan hastaların ortalama sağ kalım süresini 125,1 (%95 GA: 115,6-134,4) ve 5 üzeri olanların 103,7 (%95 GA: 72,7-134,7) ay olarak hesapladık. CRP düzeyi 5 üzeri olan hastaların sağ kalım oranları CRP düzeyi 5 ve altı olan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük bulduk (Log-rank, $p=0,015$). Hem toplam hasta sayımızın hem de CRP yüksekliği olan hasta sayısının az olması sebebiyle CRP için herhangi bir cut-off değer belirleyemedik. Bu bilgiler ışığında yüksek CRP düzeyi PNET'ler için kötü prognostik faktör olarak nitelendirilebilir. Ancak literatürde PNET' lerde CRP yüksekliğinin önemini araştıran başka çalışma tespit etmedik. İlerleyen dönemde yapılacak yeni çalışmalarla CRP düzeyinin PNET' li hastaların takibinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak PNET'lerin prognozunu ön görmeye belirlenmiş genel kurallar bulunmasa da bu konuda yapılan meta analizlerde tümörün boyutu, tümör evresi, tümör derecesi, KC ve/veya uzak metastaz oluşu, lenf nodu tutulumunun varlığının prognoz üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yaşla ilgili olarak, farklı çalışmalarda hangi yaş sınırının kullanılmasının en uygun olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Ayrıca, prognostik değerlerinin belirleyicileri olan yaş ve cinsiyet için belirsizliğini koruyor. Bu klinik faktörlerin neden daha kısa sağ kalım ve daha kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili olduğunun kesin nedenleri hala belirsizdir.

Prognostik laboratuvar çalışmaları ile ilgili olarak, serum CgA düzeylerinin kullanımı, prognoz yanı sıra cerrahi sonrası nüks ve mortaliteyi tahmin etmede değeri en sık bildirilen belirteçtir. Bununla birlikte, serum CgA seviyeleri, PNET ile ilgili olmayan faktörlerden sıklıkla

etkilenir. Bu nedenle, öncelikle düşük özgüllüğü nedeniyle ve aynı zamanda küçük tümörleri saptamak için düşük duyarlılığı nedeniyle prognostik değerlendirme için serum CgA'yı rutin olarak kullanılmaz.

Çalışmamızın eksiklikleri olarak; retrospektif olarak yapılmış olması, tümör rezeksiyonu dışı tedavi yöntemlerinin ayrıntılarıyla değerlendirmeye alınmamış olması, tümörlerin fonksiyonellik durumunun değerlendirilmemiş olması gösterilebilir.



6. SONUÇ

PNET prognozu üzerine etkisi olan faktörleri araştırmak üzere planladığımız çalışmamızın sonucunda; tanı yaşı, cinsiyet, tümör boyu, tümör evresi, KC metastazı varlığı ve KC dışı uzak metastaz varlığı ile sağ kalım arasında literatürde de belirtildiği gibi anlamlı ilişki saptarken, tümör derecesi, Ki-67 indeksi ve mitoz ile anlamlı bir ilişki saptamadık. Mevcut hasta sayımızın az olmasının buna sebep olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda PNET' li hasta grubu için prognostik faktör olup olamayacağı değerlendirilen biyokimyasal parametrelerden CRP düzeyinin yüksek olması durumunda hastalık gidişatını kötü yönde etkilediği görüldü. Daha büyük ölçekli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duymakla beraber, tarafımızca tanı anındaki CRP düzeyinin PNET' ler için kötü prognostik faktör olduğu düşünülmektedir. PNET' li hastalar için bildirilen, sağ kalım ve cerrahi sonuçlar için bir dizi umut verici prognostik/prediktif faktör vardır. Bununla birlikte, bir dizi tartışma ve belirsizlik alanı devam etmektedir. Bu tür hastalar genellikle cerrahi rezeksiyonla tedavi edildiğinden, takip ve tedavi yöntemine karar vermek için yüksek riskli hastalık nüksü grubunu tanımlamak önemlidir ve bu da tıbbi kaynakların kullanımının uygun hale getirilmesine yardımcı olabilir. Bir PNET 'ten şüphelenildiğinde, tanısal çalışma, NET belirteçleri için biyokimyasal testlerden ve CT, MRI, EUS ve Ga⁶⁸ içerebilecek kapsamlı görüntülemeden oluşmalıdır. PNET' lerin heterojenliği, kayıtlı çalışmaların olmaması ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle bu faktörler için sınırlı bir görüşe sahip olabiliriz. Bu nedenle, bazı potansiyel prognostik faktörler hakkında daha fazla çalışmaya, özellikle çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalara büyük ölçüde ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. PNET' ler için yararlı prognostik ve prediktif faktörlerin oluşturulması, erken tümör tespitine olanak tanıyan ileri tanı ve görüntüleme modaliteleri çağında önemli klinik öneme sahip olacak ve ayrıca ileri evre hastalığı olan hastalarda sağ kalım avantajı ile artan terapötik seçenekler sunacaktır.

7. KAYNAKLAR

- [1] C. Pederzoli, Paolo & Bassi, *Pankreasın Nadir Görülen Neoplazileri*, 1st ed. İzmir: Zeus Kitabevi, 2016.
- [2] A. Dasari, C. Shen, D. Halperin, and et al., “Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States,” *JAMA Oncol.*, vol. 3, pp. 1335–1342, 2017.
- [3] O. R. D Opanasenko, O Krychevska, Ey Kuryk, L Zakhartseva, “MORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS (REVIEW AND CASE REPORT),” *Georg. Med News*, vol. 308, pp. 101–109, 2020.
- [4] W. J. . & C. J. & Liu D. & X. X. & F. M. & Z. Z., “The Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Distant Metastases Stage Classification for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Might Be Feasible for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinomas,” *Neuroendocrinol.* 2020, no. 110, pp. 364–376, 2020, doi: <https://doi.org/10.1159/000502382>.
- [5] T. Ito, H. Igarashi, and R. T. Jensen, “Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances,” *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 6. Best Pract Res Clin Gastroenterol, pp. 737–753, Dec-2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.003.
- [6] D. C. Metz and R. T. Jensen, “Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors,” *Gastroenterology*, vol. 135, no. 5. W.B. Saunders, pp. 1469–1492, 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.047.
- [7] R. Souche, C. Hobeika, E. Hain, and S. Gaujoux, “Surgical Management of Neuroendocrine Tumours of the Pancreas,” *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.3390/jcm9092993.
- [8] D. A, S. C, and H. D, “Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States,” *JAMA Oncol*, vol. 3, pp. 1335–42.
- [9] M. Fraenkel, M. K. Kim, A. Faggiano, and G. D. Valk, “Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours,” *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 6. Bailliere Tindall Ltd, pp. 691–703, 01-Dec-2012, doi: 10.1016/j.bpg.2013.01.006.
- [10] V. E. Sutliff *et al.*, “Growth of newly diagnosed, untreated metastatic gastrinomas and predictors

of growth patterns,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 15, no. 6, pp. 2420–2431, 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.6.2420.

- [11] H. C. Weber *et al.*, “Determinants of metastatic rate and survival in patients with zollinger-ellison syndrome: A prospective long-term study,” *Gastroenterology*, vol. 108, no. 6, pp. 1637–1649, 1995, doi: 10.1016/0016-5085(95)90124-8.
- [12] Y. Gao *et al.*, “A meta-analysis of Prognostic factor of Pancreatic neuroendocrine neoplasms,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24072-0.
- [13] L. R. McKenna and B. H. Edil, “Update on pancreatic neuroendocrine tumors,” *Gland Surg.*, vol. 3, no. 4, pp. 258–275, 2014, doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.06.03.
- [14] A. O. Vortmeyer, S. Huang, I. Lubensky, and Z. Zhuang, “Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 4, pp. 1934–1938, Apr. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031575.
- [15] J. M. Guilmette and V. Nosé, “Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances,” *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 26, no. 1, pp. 13–30, Jan. 2019, doi: 10.1097/PAP.0000000000000201.
- [16] G. Klöppel, G. Rindi, M. Anlauf, A. Perren, and P. Komminoth, “Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors,” *Virchows Archiv*, vol. 451, no. SUPPL. 1. Springer Verlag, 2007, doi: 10.1007/s00428-007-0461-0.
- [17] A. T. Scott and J. R. Howe, “Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas,” *Surgical Clinics of North America*, vol. 99, no. 4. W.B. Saunders, pp. 793–814, 01-Aug-2019, doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
- [18] I. Samyn, C. Fontaine, F. Van Tussenbroek, M. Pipeleers-Marichal, and J. De Grève, “Paraneoplastic syndromes in cancer: CASE 1. Polycythemia as a result of ectopic erythropoietin production in metastatic pancreatic carcinoid tumor,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 11, pp. 2240–2242, 2004, doi: 10.1200/JCO.2004.10.031.
- [19] E. Brignardello *et al.*, “Ectopic secretion of LH by an endocrine pancreatic tumor,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 27, no. 4, pp. 361–365, 2004, doi: 10.1007/BF03351063.
- [20] I. M. Modlin, M. D. Shapiro, and M. Kidd, “Siegfried oberndorfer: Origins and perspectives of

- carcinoid tumors,” *Hum. Pathol.*, vol. 35, no. 12, pp. 1440–1451, 2004, doi: 10.1016/j.humpath.2004.09.018.
- [21] S. L. Asa, “Pancreatic endocrine tumors,” *Mod. Pathol.*, vol. 24, no. 2, pp. S66–S77, Apr. 2011, doi: 10.1038/modpathol.2010.127.
- [22] Y. You *et al.*, “Validation of the 8th AJCC Cancer Staging System for Pancreas Neuroendocrine Tumors Using Korean Nationwide Surgery Database,” *Cancer Res. Treat.*, vol. 51, no. 4, pp. 1639–1652, Oct. 2019, doi: 10.4143/crt.2019.023.
- [23] J. Hallet, C. H. L. Law, M. Cukier, R. Saskin, N. Liu, and S. Singh, “Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes,” *Cancer*, vol. 121, no. 4, pp. 589–597, Feb. 2015, doi: 10.1002/cncr.29099.
- [24] A. Dasari *et al.*, “Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States,” *JAMA Oncol.*, vol. 3, no. 10, pp. 1335–1342, Oct. 2017, doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [25] J. C. Yao *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.*, vol. 26, no. 18, pp. 3063–3072, 2008, doi: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [26] G. G. Kasumova, O. Tabatabaie, M. F. Eskander, A. Tadikonda, S. C. Ng, and J. F. Tseng, “National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 224, no. 6, pp. 1057–1064, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.11.014.
- [27] X. Zárate, N. Williams, and M. F. Herrera, “Pancreatic incidentalomas,” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 26, no. 1. Bailliere Tindall Ltd, pp. 97–103, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.06.005.
- [28] M. Falconi *et al.*, “ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors,” in *Neuroendocrinology*, 2016, vol. 103, no. 2, pp. 153–171, doi: 10.1159/000443171.
- [29] J. Crona and B. Skogseid, “Genetics of neuroendocrine tumors,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 174, no. 6. BioScientifica Ltd., pp. R275–R290, 01-Jun-2016, doi: 10.1530/EJE-15-0972.

- [30] A. Mafficini and A. Scarpa, "Genetics and epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms," *Endocrine Reviews*, vol. 40, no. 2. Oxford University Press, pp. 506–536, 2019, doi: 10.1210/er.2018-00160.
- [31] A. Ohmoto, H. Rokutan, and S. Yachida, "Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Basic biology, current treatment strategies and prospects for the future," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no. 1. MDPI AG, 13-Jan-2017, doi: 10.3390/ijms18010143.
- [32] R. F. De Wilde, B. H. Edil, R. H. Hruban, and A. Maitra, "Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors: From genetics to therapy," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, no. 4. NIH Public Access, pp. 199–208, Apr-2012, doi: 10.1038/nrgastro.2012.9.
- [33] J. Hofland, G. Kaltsas, and W. W. De Herder, "Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms," *Endocrine Reviews*, vol. 41, no. 2. Endocrine Society, p. 371, 01-Apr-2020, doi: 10.1210/endrev/bnz004.
- [34] A. Panizza, B. H. Edil, and R. D. Schulick, "Pancreatic Neuroendocrine Tumors: an Update," *Indian J. Surg.*, vol. 77, no. 5, pp. 395–402, Oct. 2015, doi: 10.1007/s12262-015-1360-2.
- [35] M. Brissova *et al.*, "Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy," *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 53, no. 9, pp. 1087–1097, Sep. 2005, doi: 10.1369/jhc.5C6684.2005.
- [36] J. Crona *et al.*, "Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 101, no. 2, p. 445, 2016, doi: 10.1210/jc.2015-2436.
- [37] L. De Mestier *et al.*, "Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors : A case-series study," *Ann. Intern. Med.*, vol. 162, no. 10, pp. 682–689, 2015, doi: 10.7326/M14-2132.
- [38] D. W. Lee, M. K. Kim, and H. G. Kim, "Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors," *Clinical Endoscopy*, vol. 50, no. 6. Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, pp. 537–545, 01-Nov-2017, doi: 10.5946/ce.2017.131.
- [39] Sheeva K. Parbhu & Douglas G. Adler, "Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management," *Hosp. Pract. Pract.*, vol. 44, no. 3, pp. 109–119, 2016.

- [40] D. Donegan, I. Jakubikova, and A. Vella, "Anthropometric features are not predictive of 72-hour fast duration in insulinomas," *Endocr. Pract.*, vol. 23, no. 8, pp. 923–928, Aug. 2017, doi: 10.4158/EP171872.OR.
- [41] B. Hirshberg *et al.*, "Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 9, pp. 3222–3226, Sep. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.9.6807.
- [42] F. Lebrin, M. Deckers, P. Bertolino, and P. Ten Dijke, "TGF- β receptor function in the endothelium," *Cardiovascular Research*, vol. 65, no. 3. Oxford Academic, pp. 599–608, 15-Feb-2005, doi: 10.1016/j.cardiores.2004.10.036.
- [43] J. M. Guilmette and V. Nosé, "Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances," *Adv. Anat. Pathol.*, vol. 26, no. 1, pp. 13–30, Jan. 2019, doi: 10.1097/PAP.000000000000201.
- [44] S. Grozinsky-Glasberg, H. Mazeh, and D. J. Gross, "Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, vol. 22, no. 8, pp. 578–585, Aug. 2015, doi: 10.1002/jhbp.226.
- [45] R. T. Jensen and T. Ito, *Gastrinoma*. MDText.com, Inc., 2000.
- [46] F. Yu *et al.*, "Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome," *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, no. 2, pp. 615–630, 1999, doi: 10.1200/jco.1999.17.2.615.
- [47] A. P. van Beek, E. R. M. de Haas, W. A. van Vloten, C. J. M. Lips, J. F. M. Roijers, and M. R. Canninga-van Dijk, "The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: A clinical review," *European Journal of Endocrinology*, vol. 151, no. 5. Eur J Endocrinol, pp. 531–537, Nov-2004, doi: 10.1530/eje.0.1510531.
- [48] F. Sandru, M. Carsote, A. Valea, S. Albu, R.-C. Petca, and M. Dumitrascu, "Somatostatinoma: Beyond neurofibromatosis type 1 (Review)," *Exp. Ther. Med.*, Jul. 2020, doi: 10.3892/etm.2020.8965.
- [49] C. W. Anderson and J. J. Bennett, "Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors," *Surg. Oncol. Clin. NA*, vol. 25, pp. 363–374, 2016, doi: 10.1016/j.soc.2015.12.003.

- [50] J. Hofland, G. Kaltsas, and W. W. De Herder, “Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms,” *Endocrine Reviews*, vol. 41, no. 2. Endocrine Society, p. 371, 01-Apr-2020, doi: 10.1210/endrev/bnz004.
- [51] N. Tsoukalas *et al.*, “Pancreatic carcinoids (serotonin-producing pancreatic neuroendocrine neoplasms) Report of 5 cases and review of the literature,” 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000006201.
- [52] S. La Rosa *et al.*, “Serotonin-producing enterochromaffin cell tumors of the pancreas: Clinicopathologic study of 15 cases and comparison with intestinal enterochromaffin cell tumors,” *Pancreas*, vol. 40, no. 6, pp. 883–895, Aug. 2011, doi: 10.1097/MPA.0b013e31822041a9.
- [53] R. T. Jensen *et al.*, “ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes,” *Neuroendocrinology*, vol. 95, no. 2. pp. 98–119, Feb-2012, doi: 10.1159/000335591.
- [54] M. V. Davi *et al.*, “Prognostic factors in ectopic Cushing’s syndrome due to neuroendocrine tumors: A multicenter study,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 176, no. 4, pp. 453–461, Apr. 2017, doi: 10.1530/EJE-16-0809.
- [55] J. Bleicher, S. Lombardo, S. Carbine, D. Kapitonov, M. A. Pletneva, and S. J. Mulvihill, “Adrenocorticotropin Hormone Secreting Carcinoma of the Pancreas: A Case Report,” *J. Pancreat. Cancer*, vol. 5, no. 1, pp. 22–25, Jun. 2019, doi: 10.1089/pancan.2019.0004.
- [56] R. Maragliano *et al.*, “ACTH-secreting Pancreatic Neoplasms Associated With Cushing Syndrome,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 39, no. 3, pp. 374–382, Mar. 2015, doi: 10.1097/PAS.0000000000000340.
- [57] W.-Q. Yao, X. Wu, G.-D. Li, W.-L. Wu, and W.-Y. Wang, “Case Report ACTH-secreting pancreatic neuroendocrine carcinoma with ovarian and pelvic metastases causing Cushing’s syndrome: a case report,” 2015.
- [58] L. Garby *et al.*, “Clinical Characteristics and Outcome of Acromegaly Induced by Ectopic Secretion of Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH): A French Nationwide Series of 21 Cases,” 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2930.
- [59] E. Sala *et al.*, “Growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic neuroendocrine tumor in a multiple endocrine neoplasia type 1 family with an uncommon phenotype,” *Eur. J.*

Gastroenterol. Hepatol., vol. 25, no. 7, pp. 858–862, Jul. 2013, doi: 10.1097/MEG.0b013e32835f433f.

- [60] D. E. Weiss, H. Vogel, M. B. S. Lopes, S. D. Chang, and L. Katznelson, “Ectopic acromegaly due to a pancreatic neuroendocrine tumor producing growth hormone-releasing hormone,” *Endocr. Pract.*, vol. 17, no. 1, pp. 79–84, Jan. 2011, doi: 10.4158/EP10165.CR.
- [61] A. Milanesi, R. Yu, and E. M. Wolin, “Humoral hypercalcemia of malignancy caused by parathyroid hormone-related peptide-secreting neuroendocrine tumors: Report of six cases,” *Pancreatology*, vol. 13, no. 3, pp. 324–326, May 2013, doi: 10.1016/j.pan.2013.02.007.
- [62] R. Srirajaskanthan, M. McStay, C. Toumpanakis, T. Meyer, and M. E. Caplin, “Parathyroid Hormone-Related Peptide-Secreting Pancreatic Neuroendocrine Tumours: Case Series and Literature Review,” *Neuroendocrinology*, vol. 89, no. 1, pp. 48–55, Jan. 2009, doi: 10.1159/000151222.
- [63] W. W. de Herder and J. Hofland, *CCKoma*. MDText.com, Inc., 2000.
- [64] W. T. Zandee, J. Hofland, A. J. van de Lely, and W. W. de Herder, *Ghrelinoma*. MDText.com, Inc., 2000.
- [65] J. Gu Jung *et al.*, “Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs),” doi: 10.1097/MD.0000000000000983.
- [66] C. R. Ferrone *et al.*, “Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: Can the WHO classification system be simplified?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 35, pp. 5609–5615, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.12.9809.
- [67] A. Scarpa *et al.*, “Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients,” *Mod. Pathol.*, vol. 23, pp. 824–833, 2010, doi: 10.1038/modpathol.2010.58.
- [68] C. R. Ferrone *et al.*, “Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: Can the WHO classification system be simplified?,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 25, no. 35, pp. 5609–5615, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.12.9809.
- [69] J. M. Cloyd and G. A. Poultsides, “Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 21, no. 32.

WJG Press, pp. 9512–9525, 28-Aug-2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9512.

- [70] L. LC, G. CS, and S. DR, “Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management,” *Surgery*, vol. 152, pp. 965–74.
- [71] M. Falconi *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*, vol. 95, no. 2, pp. 120–134, Feb. 2012, doi: 10.1159/000335587.
- [72] J. M. Fang and J. Shi, “A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the New World Health Organization classification,” in *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2019, vol. 143, no. 11, pp. 1317–1326, doi: 10.5858/arpa.2019-0338-RA.
- [73] E. G. Dumlu, D. Karakoç, and A. Özdemir, “Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Advances in diagnosis, management, and controversies,” *Int. Surg.*, vol. 100, no. 6, pp. 1089–1097, Jun. 2015, doi: 10.9738/INTSURG-D-14-00204.1.
- [74] I. M. Modlin, B. I. Gustafsson, S. F. Moss, M. Pavel, A. V. Tsolakis, and M. Kidd, “Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease,” *Annals of Surgical Oncology*, vol. 17, no. 9. Springer, pp. 2427–2443, 09-Sep-2010, doi: 10.1245/s10434-010-1006-3.
- [75] E. Jun *et al.*, “Diagnostic value of chromogranin A in pancreatic neuroendocrine tumors depends on tumor size: A prospective observational study from a single institute,” *Surg. (United States)*, vol. 162, no. 1, pp. 120–130, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.surg.2017.01.019.
- [76] A. D. Singhi and D. S. Klimstra, “Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases,” *Histopathology*, vol. 72, no. 1, pp. 168–177, Jan. 2018, doi: 10.1111/his.13408.
- [77] C. M. Tseng *et al.*, “Low accuracy of chromogranin a for diagnosing early-stage pancreatic neuroendocrine tumors,” *Oncol. Lett.*, vol. 15, no. 6, pp. 8951–8958, Jun. 2018, doi: 10.3892/ol.2018.8472.
- [78] J. M. Cloyd and G. A. Poultides, “The Landmark Series: Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 28, no. 2, pp. 1039–1049, Feb. 2021, doi: 10.1245/s10434-020-09133-x.

- [79] A. G. Diaz, J. Herrera, M. López, F. M. Puchulu, P. Ferraina, and O. D. Bruno, "Insulinoma associated with pregnancy," *Fertil. Steril.*, vol. 90, no. 1, pp. 199.e1-199.e4, 2008, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.092.
- [80] E. Christiansen and H. Vestergaard, "Insulinoma in a third-trimester pregnant woman combined with pre-eclampsia: A case report and review of the diagnostic strategies," *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 24, no. 7, pp. 417–422, 2008, doi: 10.1080/09513590802210931.
- [81] A. Polat Ekinçi, M. Sevinç Elinç Aslan, İ. Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, D. ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, T. Sağlık Bakanlığı Beykoz Devlet Hastanesi, and D. Bölümü, "Paraneoplastik özellik gösteren reaktif dermatozlar Paraneoplastic importance of reactive dermatoses," doi: 10.4274/turkderm.47.s12.
- [82] P. K. Siddappa and S. S. Vege, "Vasoactive Intestinal Peptide-Secreting Tumors: A Review," *Pancreas*, vol. 48, no. 9. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1119–1125, 01-Oct-2019, doi: 10.1097/MPA.0000000000001402.
- [83] C. Mao, A. El Attar, D. R. Domenico, K. Kim, and J. M. Howard, "Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world's literature," *Int. J. Pancreatol.*, vol. 23, no. 2, pp. 153–164, 1998, doi: 10.1385/ijgc:23:2:153.
- [84] E. Mozell, E. A. Woltering, P. Stenzel, J. Rösch, and T. M. O'Dorisio, "Functional endocrine tumors of the pancreas: Clinical presentation, diagnosis, and treatment," *Curr. Probl. Surg.*, vol. 27, no. 6, pp. 309–386, Jun. 1990, doi: 10.1016/0011-3840(90)90025-Z.
- [85] I. M. Modlin and A. Sandor, "An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors," *Cancer*, vol. 79, no. 4, pp. 813–829, Sep. 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970215)79:4<813::AID-CNCR19>3.0.CO;2-2.
- [86] A. M. Dizon, S. Kowalyk, and B. J. Hoogwerf, "Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas," *Am. J. Med.*, vol. 106, no. 3, pp. 307–310, Mar. 1999, doi: 10.1016/S0002-9343(99)00021-2.
- [87] F. J. Service and N. Natt, "The Prolonged Fast," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 85, no. 11, pp. 3973–3974, Nov. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.11.6934.
- [88] D. Moris *et al.*, "Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature," *JBUON*, vol. 25, no. 3, pp. 1302–1314, 2020.

- [89] A. Pulvirenti *et al.*, “Limited role of Chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors,” *HPB*, vol. 21, no. 5, pp. 612–618, May 2019, doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.016.
- [90] M. A. Shanahan *et al.*, “Chromogranin A predicts survival for resected pancreatic neuroendocrine tumors,” *J. Surg. Res.*, vol. 201, no. 1, pp. 38–43, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jss.2015.10.006.
- [91] I. M. Modlin, K. Oberg, A. Taylor, I. Drozdov, L. Bodei, and M. Kidd, “Neuroendocrine Tumor Biomarkers: Current Status and Perspectives,” *Neuroendocrinology*, vol. 100, no. 4, pp. 265–277, Oct. 2014, doi: 10.1159/000368363.
- [92] Z. Y. Ma *et al.*, “Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 26, no. 19, Baishideng Publishing Group Co, pp. 2305–2322, 21-May-2020, doi: 10.3748/WJG.V26.I19.2305.
- [93] J. R. Strosberg *et al.*, “The north American neuroendocrine tumor society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors,” *Pancreas*, vol. 46, no. 6, pp. 707–714, 2017, doi: 10.1097/MPA.0000000000000850.
- [94] C. M. Korse *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, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments,” *Eur. J. Cancer*, vol. 48, no. 5, pp. 662–671, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.ejca.2011.08.012.
- [95] E. Bajetta, L. Ferrari, and A. Martinetti, “Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors,” *Cancer*, vol. 86, no. 86, pp. 858–865, 1999.
- [96] K. Oberg, “Circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours,” *Endocr Relat Cancer*, vol. 18 Suppl 1, no. 18 Suppl 1, pp. S17–S25, 2011.
- [97] J. Hofland, W. T. Zandee, and W. W. de Herder, “Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, no. 11, Nature Publishing Group, pp. 656–669, 01-Nov-2018, doi: 10.1038/s41574-018-0082-5.
- [98] B. Kumbasar, I. R. Kamel, A. Tekes, J. Eng, E. K. Fishman, and R. L. Wahl, “Imaging of neuroendocrine tumors: Accuracy of helical CT versus SRS,” *Abdom. Imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 696–702, Nov. 2004, doi: 10.1007/s00261-003-0162-3.

- [99] J. R. Howe *et al.*, “The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Pancreas*, vol. 49, no. 1, pp. 1–33, Jan. 2020, doi: 10.1097/MPA.0000000000001454.
- [100] A. D. Singhi *et al.*, “Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: a clinicopathologic study,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 36, no. 11, pp. 1666–1673, 2012, doi: 10.1097/PAS.0b013e31826a0048.
- [101] E. K. Paulson, V. G. McDermott, M. T. Keogan, D. M. DeLong, M. Gena Frederick, and R. C. Nelson, “Carcinoid metastases to the liver: Role of triple-phase helical CT,” *Radiology*, vol. 206, no. 1, pp. 143–150, 1998, doi: 10.1148/radiology.206.1.9423664.
- [102] A. Sundin, U. Garske, and H. Örlfors, “Nuclear imaging of neuroendocrine tumours,” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 21, no. 1. Baillière Tindall, pp. 69–85, 01-Mar-2007, doi: 10.1016/j.beem.2006.12.003.
- [103] A. Sundin, “Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours,” *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 6. Bailliere Tindall Ltd, pp. 803–818, 2012, doi: 10.1016/j.bpg.2012.12.004.
- [104] K. Öberg, “Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors,” *Clinics*, vol. 67, no. SUPPLEMENT. Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo, pp. 109–112, 2012, doi: 10.6061/clinics/2012(Sup01)18.
- [105] B. Morse, D. Jeong, K. Thomas, D. Diallo, and J. R. Strosberg, “Magnetic Resonance Imaging of Neuroendocrine Tumor Hepatic Metastases: Does Hepatobiliary Phase Imaging Improve Lesion Conspicuity and Interobserver Agreement of Lesion Measurements?,” *Pancreas*, vol. 46, no. 9, pp. 1219–1224, Oct. 2017, doi: 10.1097/MPA.0000000000000920.
- [106] P. Balthazar, A. B. Shinagare, S. H. Tirumani, J. P. Jagannathan, N. H. Ramaiya, and R. Khorasani, “Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: impact of consistent contrast agent selection on radiologists’ confidence in hepatic lesion assessment on restaging MRIs,” *Abdom. Radiol.*, vol. 43, no. 6, pp. 1386–1392, Jun. 2018, doi: 10.1007/s00261-017-1302-5.
- [107] S. H. Tirumani *et al.*, “Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent,” *Abdom. Radiol.*, vol. 43, no. 9, pp. 2329–2339, Sep. 2018, doi: 10.1007/s00261-018-1496-1.

- [108] M. A. Khashab *et al.*, “EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 73, no. 4, pp. 691–696, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.gie.2010.08.030.
- [109] K. Öberg and A. Sundin, “Imaging of Neuroendocrine Tumors,” *Front. Horm. Res.*, vol. 45, pp. 142–151, 2016, doi: 10.1159/000442331.
- [110] G. C. Lo and A. Kambadakone, “MR Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 26, no. 3, pp. 391–403, Aug. 2018, doi: 10.1016/j.mric.2018.03.010.
- [111] A. M. McLean and P. D. Fairclough, “Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours,” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 19, no. 2. Bailliere Tindall Ltd, pp. 177–193, 2005, doi: 10.1016/j.beem.2004.11.012.
- [112] M. Atiq *et al.*, “EUS-FNA for pancreatic neuroendocrine tumors: A tertiary cancer center experience,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 57, no. 3, pp. 791–800, Mar. 2012, doi: 10.1007/s10620-011-1912-7.
- [113] N. Fujimori *et al.*, “Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors,” *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 51, no. 2, pp. 245–252, Feb. 2016, doi: 10.3109/00365521.2015.1083050.
- [114] S. A. Pais *et al.*, “EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience,” *Gastrointest. Endosc.*, vol. 71, no. 7, pp. 1185–1193, Jun. 2010, doi: 10.1016/j.gie.2009.12.006.
- [115] L. Rozenblum *et al.*, “The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI,” *Abdominal Radiology*, vol. 44, no. 7. Springer New York LLC, pp. 2474–2493, 15-Jul-2019, doi: 10.1007/s00261-019-01994-5.
- [116] E. P. Tamm, P. Bhosale, J. H. Lee, and E. M. Rohren, “State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors,” *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 25, no. 2. W.B. Saunders, pp. 375–400, 01-Apr-2016, doi: 10.1016/j.soc.2015.11.007.
- [117] L. Rozenblum *et al.*, “The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI,” *Abdominal Radiology*, vol. 44, no. 7. Springer New York LLC, pp. 2474–2493, 15-Jul-2019, doi: 10.1007/s00261-019-01994-5.

- [118] S. M. Sadowski *et al.*, “Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 6, pp. 588–597, Feb. 2016, doi: 10.1200/JCO.2015.64.0987.
- [119] T. A. Hope *et al.*, “Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors,” *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 1, pp. 66–74, Jan. 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.202275.
- [120] Y. Menda *et al.*, “Localization of unknown primary site with 68Ga-DOTATOC PET/CT in patients with metastatic neuroendocrine tumor,” *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 7, pp. 1054–1057, Jul. 2017, doi: 10.2967/jnumed.116.180984.
- [121] G. Klöppel and S. La Rosa, “Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms,” *Virchows Archiv*, vol. 472, no. 3. Springer Verlag, pp. 341–349, 01-Mar-2018, doi: 10.1007/s00428-017-2258-0.
- [122] E. M. Duerr and D. C. Chung, “Molecular genetics of neuroendocrine tumors,” *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 21, no. 1. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, pp. 1–14, Mar-2007, doi: 10.1016/j.beem.2006.12.001.
- [123] A. Tirosh and E. Kebebew, “Genetic and epigenetic alterations in pancreatic neuroendocrine tumors,” *Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 11, no. 3. AME Publishing Company, pp. 567–577, 01-Jun-2020, doi: 10.21037/jgo.2020.03.11.
- [124] O. Basturk *et al.*, “Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinomas of the Pancreas,” *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 38, no. 4, pp. 437–447, Apr. 2014, doi: 10.1097/PAS.0000000000000169.
- [125] O. C. Taskin, C. N. Clarke, M. Erkan, S. Tsai, D. B. Evans, and V. Adsay, “Pancreatic neuroendocrine neoplasms: current state and ongoing controversies on terminology, classification and prognostication,” *Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 11, no. 3. AME Publishing Company, pp. 548–558, 01-Jun-2020, doi: 10.21037/jgo.2020.03.07.
- [126] G. Rindi *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.*, vol. 31, no. 12, pp. 1770–1786, Dec. 2018, doi: 10.1038/s41379-018-0110-y.

- [127] J. Y. Scoazec and A. Couvelard, "Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future," *Annales de Pathologie*, vol. 37, no. 6. Elsevier Masson SAS, pp. 444–456, 01-Dec-2017, doi: 10.1016/j.annpat.2017.10.003.
- [128] I. D. Nagtegaal *et al.*, "The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system," *Histopathology*, vol. 76, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, pp. 182–188, 01-Jan-2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [129] S. K. Parbhu and D. G. Adler, "Pancreatic neuroendocrine tumors: contemporary diagnosis and management," *Hosp. Pract.*, vol. 44, no. 3, pp. 109–119, May 2016, doi: 10.1080/21548331.2016.1210474.
- [130] M. Yang *et al.*, "A comprehensive validation of the novel 8th edition of American Joint Committee on Cancer staging manual for the long-term survivals of patients with non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms," *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, no. 46, p. e22291, Nov. 2020, doi: 10.1097/MD.00000000000022291.
- [131] Y. You *et al.*, "Validation of the 8th AJCC Cancer Staging System for Pancreas Neuroendocrine Tumors Using Korean Nationwide Surgery Database," *Cancer Res. Treat.*, vol. 51, no. 4, pp. 1639–1652, Oct. 2019, doi: 10.4143/crt.2019.023.
- [132] G. Rindi *et al.*, "Competitive Testing of the WHO 2010 versus the WHO 2017 Grading of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Data from a Large International Cohort Study," *Neuroendocrinology*, vol. 107, no. 4, pp. 375–386, Jan. 2018, doi: 10.1159/000494355.
- [133] G. Luo *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.*, vol. 35, no. 3, pp. 274–280, Jan. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.67.8193.
- [134] J. C. Brooks, R. M. Shavelle, and K. N. Vavra-Musser, "Life expectancy in pancreatic neuroendocrine cancer," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, vol. 43, no. 1, pp. 88–97, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.clinre.2018.08.005.
- [135] M. Y. Zhang, D. He, and S. Zhang, "Pancreatic neuroendocrine tumors G3 and pancreatic neuroendocrine carcinomas: Differences in basic biology and treatment," *World J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 12, no. 7, pp. 705–718, Jul. 2020, doi: 10.4251/wjgo.v12.i7.705.

- [136] I. Madeira *et al.*, “Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area,” *Gut*, vol. 43, no. 3, pp. 422–427, 1998, doi: 10.1136/gut.43.3.422.
- [137] G. Nesi, T. Marcucci, C. A. Rubio, M. L. Brandi, and F. Tonelli, “Somatostatinoma: Clinico-pathological features of three cases and literature reviewed,” *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 23, no. 4, pp. 521–526, 2008, doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.05053.x.
- [138] Q. D. Chu *et al.*, “Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 9, no. 9, pp. 855–862, 2002, doi: 10.1007/bf02557521.
- [139] Y. Y. J Soga, “Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases,” *J Exp Clin Cancer Res.*, vol. Dec, no. 17;4, pp. 389–400, 1998.
- [140] S. N. Hochwald *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.*, vol. 20, no. 11, pp. 2633–2642, Jun. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.10.030.
- [141] J. S. Cai, H. Y. Chen, Y. F. Lu, and R. S. Yu, “A prognostic nomogram in patients with distant metastasis of pancreatic neuroendocrine tumors: A population-based study,” *Futur. Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 4369–4379, Dec. 2019, doi: 10.2217/fon-2019-0545.
- [142] H. E, S. R, and F. J, “Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors: an introduction,” *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 19, pp. 1089–100.
- [143] P. Finkelstein *et al.*, “Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 21, no. 5, pp. 855–866, May 2017, doi: 10.1007/s11605-017-3365-6.
- [144] M. Orditura *et al.*, “Pancreatic neuroendocrine tumors: Nosography, management and treatment,” *International Journal of Surgery*, vol. 28. Elsevier Ltd, pp. S156–S162, 01-Apr-2016, doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.052.
- [145] K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom, and A. Perren, “Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,” *Ann. Oncol.*, vol. 23, no. SUPPL. 7, pp. vii124–vii130, Oct. 2012, doi: 10.1093/annonc/mds295.
- [146] A. T. Scott and J. R. Howe, “Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the

Pancreas,” doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.

- [147] A. Akirov, V. Larouche, S. Alshehri, S. L. Asa, and S. Ezzat, “Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors,” *Cancers*, vol. 11, no. 6. MDPI AG, 01-Jun-2019, doi: 10.3390/cancers11060828.
- [148] M. H. Shah *et al.*, “Neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018 featured updates to the nccn guidelines,” *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 16, no. 6. Harborside Press, pp. 693–702, 01-Jun-2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0056.
- [149] M. Riihimäki, A. Hemminki, K. Sundquist, J. Sundquist, and K. Hemminki, “The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors,” *Int. J. Cancer*, vol. 139, no. 12, pp. 2679–2686, Dec. 2016, doi: 10.1002/ijc.30400.
- [150] A. Frilling *et al.*, “Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases,” *The Lancet Oncology*, vol. 15, no. 1. Lancet Oncol, Jan-2014, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
- [151] M. Fairweather *et al.*, “Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 24, no. 8, pp. 2319–2325, Aug. 2017, doi: 10.1245/s10434-017-5839-x.
- [152] X. Yu, J. Gu, H. Wu, D. Fu, J. Li, and C. Jin, “Resection of liver metastases: A treatment provides a long-term survival benefit for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis,” *Journal of Oncology*, vol. 2018. Hindawi Limited, 2018, doi: 10.1155/2018/6273947.
- [153] L. M. Almond *et al.*, “Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 43, no. 10. W.B. Saunders Ltd, pp. 1808–1815, 01-Oct-2017, doi: 10.1016/j.ejso.2017.05.016.
- [154] J. W. Zhang *et al.*, “Surgical treatment and prognosis of pancreatic neuroendocrine carcinoma,” *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, vol. 38, no. 12, pp. 925–928, Dec. 2016, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.12.009.
- [155] T. Feng, W. Lv, M. Yuan, Z. Shi, H. Zhong, and S. Ling, “Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma,” *World J. Surg.*

Oncol., vol. 17, no. 1, Mar. 2019, doi: 10.1186/s12957-019-1597-5.

- [156] S. Singh *et al.*, “Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors,” *JAMA Oncol.*, vol. 4, no. 11, pp. 1597–1604, Nov. 2018, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2428.
- [157] Y. M. Hashim *et al.*, “Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETs),” *Ann. Surg.*, vol. 259, no. 2, pp. 197–203, Feb. 2014, doi: 10.1097/SLA.0000000000000348.
- [158] C. G. Genç *et al.*, “Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 25, no. 8, pp. 2467–2474, Aug. 2018, doi: 10.1245/s10434-018-6518-2.
- [159] S. Grozinsky-Glasberg, I. Shimon, M. Korbonits, and A. B. Grossman, “Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: Efficacy and mechanisms,” *Endocrine-Related Cancer*, vol. 15, no. 3, *Endocr Relat Cancer*, pp. 701–720, Sep-2008, doi: 10.1677/ERC-07-0288.
- [160] M. Pavel *et al.*, “ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site,” *Neuroendocrinology*, vol. 103, no. 2, pp. 172–185, Apr. 2016, doi: 10.1159/000443167.
- [161] E. Merola, F. Panzuto, and G. D. Fave, “Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 28, Impact Journals LLC, pp. 46624–46634, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.16686.
- [162] M. E. Caplin *et al.*, “Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study,” *Endocrine*, vol. 71, no. 2, pp. 502–513, Feb. 2021, doi: 10.1007/s12020-020-02475-2.
- [163] M. E. Caplin *et al.*, “Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 3, pp. 224–233, Jul. 2014, doi: 10.1056/nejmoa1316158.
- [164] E. Merola *et al.*, “Somatostatin Analogs for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Any Benefit When Ki-67 Is $\geq 10\%$?,” *Oncologist*, vol. 26, no. 4, pp. 294–301, Apr. 2021, doi: 10.1002/onco.13633.

- [165] C. Zhou, J. Zhang, Y. Zheng, and Z. Zhu, “Pancreatic neuroendocrine tumors: A comprehensive review,” *Int. J. Cancer*, vol. 131, no. 5, pp. 1013–1022, Sep. 2012, doi: 10.1002/ijc.27543.
- [166] K. Öberg, “Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas,” *Gland Surgery*, vol. 7, no. 1. AME Publishing Company, pp. 20–27, 01-Feb-2018, doi: 10.21037/gs.2017.10.08.
- [167] M. Falconi *et al.*, “ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors,” in *Neuroendocrinology*, 2016, vol. 103, no. 2, pp. 153–171, doi: 10.1159/000443171.
- [168] J. C. Yao *et al.*, “Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Overall survival and circulating biomarkers from the randomized, Phase III RADIANT-3 study,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, no. 32, pp. 3906–3913, Nov. 2016, doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702.
- [169] S. Faivre *et al.*, “Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: Updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study,” *Ann. Oncol.*, vol. 28, no. 2, pp. 339–343, Feb. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdw561.
- [170] J. C. Yao *et al.*, “Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study,” *Lancet*, vol. 387, no. 10022, pp. 968–977, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.
- [171] V. G. Megdanova-Chipeva *et al.*, “Systemic treatment selection for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours (Pannets),” *Cancers*, vol. 12, no. 7. MDPI AG, pp. 1–29, 01-Jul-2020, doi: 10.3390/cancers12071988.
- [172] M. Cives and J. R. Strosberg, “Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 68, no. 6, pp. 471–487, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21493.
- [173] S. Singh *et al.*, “Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 22, no. 8, pp. 2685–2699, Aug. 2015, doi: 10.1245/s10434-014-4145-0.
- [174] A. Rinke and T. M. Gress, “Neuroendocrine Cancer, Therapeutic Strategies in G3 Cancers,” *Digestion*, vol. 95, no. 2, pp. 109–114, Mar. 2017, doi: 10.1159/000454761.
- [175] O. Hentic *et al.*, “FOLFIRI regimen: An effective second-line chemotherapy after failure of

- etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3,” *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 19, no. 6, pp. 751–757, Dec. 2012, doi: 10.1530/ERC-12-0002.
- [176] J. Strosberg *et al.*, “Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 2, pp. 125–135, Jan. 2017, doi: 10.1056/nejmoa1607427.
- [177] J. Ramage, B. G. Naraev, and T. R. Halfdanarson, “Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors,” *Seminars in Oncology*, vol. 45, no. 4. W.B. Saunders, pp. 236–248, 01-Aug-2018, doi: 10.1053/j.seminoncol.2018.08.004.
- [178] R. J. Hicks *et al.*, “ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues,” in *Neuroendocrinology*, 2017, vol. 105, no. 3, pp. 295–309, doi: 10.1159/000475526.
- [179] M. Cives and J. Strosberg, “Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors,” *Current Oncology Reports*, vol. 19, no. 2. Current Medicine Group LLC 1, pp. 1–9, 01-Feb-2017, doi: 10.1007/s11912-017-0567-8.
- [180] L. J. Valadares, W. Costa, H. S. C. Ribeiro, A. L. Diniz, F. J. F. Coimbra, and P. Herman, “Ressecção de metástases hepáticas de tumores neuroendócrinos: Avaliação dos resultados e fatores prognósticos,” *Rev. Col. Bras. Cir.*, vol. 42, no. 1, pp. 25–31, 2015, doi: 10.1590/0100-69912015001006.
- [181] M. Pavel *et al.*, “ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site,” in *Neuroendocrinology*, 2016, vol. 103, no. 2, pp. 172–185, doi: 10.1159/000443167.
- [182] M. A *et al.*, “Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 67, no. 4, pp. 613–622, Oct. 2007, doi: 10.1111/J.1365-2265.2007.02934.X.
- [183] L. Lee, T. Ito, and R. T. Jensen, “PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS ON OVERALL SURVIVAL AND SURGICAL OUTCOMES IN PANCREATIC NEUROENDOCRINE NEOPLASMS: recent advances and controversies,” *Expert Rev. Anticancer Ther.*, vol. 19, no. 12, p. 1029, Dec. 2019, doi: 10.1080/14737140.2019.1693893.
- [184] W. D, K. K, W. J, H. AE, B. DK, and F. V, “C-Reactive Protein as a New Prognostic Factor for

Survival in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 3, pp. 937–944, Mar. 2016, doi: 10.1210/JC.2015-3114.

- [185] K. Ö, B. G, S. Ö, and A. M, “C-reactive protein may be a prognostic factor for the whole gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor group,” *World J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 11, no. 2, pp. 139–152, Feb. 2019, doi: 10.4251/WJGO.V11.I2.139.

