

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Mustafa Yılmaz



**PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER:
TÜMÖR NÜKSÜ VE SAĞKALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ruslan Hasanov

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Murat Sözbilen

İZMİR 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimim süresince yetişmemde çok emeği olan, bilgi ve tecrübesiyle daima yol gösteren hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Murat Sözbilen'e,

Yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım, Prof. Dr. Adem Güler'e, Prof. Dr. Ahmet Çoker'e ve Doç. Dr. Özer Makay'a,

Eğitimimin ilk gününden itibaren tüm asistanlığım boyunca değerli bilgilerinden yararlandığım tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a, uzman abilerime ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu çalışmanın oluşmasına katkılarından dolayı Op. Dr. Alper Uğuz'a, Op. Dr. Tayfun Yoldaş'a,

Benden sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen aileme;

en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ruslan Hasanov

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	44
BULGULAR	46
TARTIŞMA	52
ÖZET	58
KAYNAKLAR.....	60

TABLÖLER DİZİNİ

- Tablo 1:** PNET’lerin biyokimyasal ve klinik karakteristikleri (ZES, Zollinger Ellison sendromu; VIP, vazoaktif intestinal peptit; NME, nekrolitik migratuar eritem; DM, diabetes mellitus; PP, pankreatik polipeptit)
- Tablo 2:** Herediter sendromlar ile ilişkili PNET. (MEN-1, Multipl endokrin neoplazi tip1; VHL, Von Hipel Lindau sendromu; NF-1, nörofibromatozis tip 1; TSC, Tuberoz skleroz kompleksi)
- Tablo 3:** Pankreatik nöroendokrin tümörlerin Capella Sınıflaması 1995^a
- Tablo 4:** Pankreatik nöroendokrin tümörlerde Memorial Sloan Kettering (Hochwald) Sınıflaması 2002^a
- Tablo 5:** Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Sınıflaması (2004)^a
- Tablo 6:** Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu 2006 ‘nın pankreatik nöroendokrin tümörler için grade’leme önerisi^a
- Tablo 7:** Pankreatik nöroendokrin tümörlerin WHO 2010 sınıflaması ve derecelendirilmesi (grade)^a
- Tablo 8:** Pankreas endokrin tümörleri için TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi (ENETS 2006)^a
- Tablo 9:** Pankreas endokrin tümörleri için TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi (UIC/AJCC/WHO 2010)^a
- Tablo 10:** Hastaların demografik özellikleri
- Tablo 11:** Hastaların operasyon bilgileri
- Tablo 12:** Patolojik bulguların dağılımı
- Tablo 13:** Güncel klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre hastaların dağılımı (n=33)
- Tablo 14:** Hastaların güncel klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre nüks ve sağkalım dağılımları (n=33)
- Tablo 15:** Prognostik parametrelerin sağkalım üzerine etkisi
- Tablo 16:** Literatürdeki bazı çalışmalarda tumor çapı prediktif değeri
- Tablo 17:** Literatürdeki çalışmalarda Ki67 prediktif değeri ve uzun vadeli sonuçları
- Tablo 18:** Literatürdeki bazı çalışmaların genel sağkalım oranları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Pankreasın emriyolojik gelişimi.

Şekil 2: Pankreasın vasküler yapıları

Şekil 3: Pankreasın venöz drenajı

Şekil 4: Pankreas lenfatik drenajının şematik ifadesi

Şekil 5: Pankreas innervasyonu

Şekil 6: Pankreasın endokrin (a) ve ekzokrin (b) histolojisi

GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzün ileri tetkik ve tedavi yöntemlerine rağmen kansere yönelik kesin tedavi eksikliği halen insan hayatını tehdit eden önemli sorunlardan biridir. Siegfried Oberndorfer'in, 1907 yılının 17 Eylül'ünde Almanya'nın Dresden şehrindeki Alman Patoloji Derneği'nin toplantısında yaptığı konuşmasında, "karsinoid tümör" terimini ilk kez kullanmasından bugüne yaklaşık 100 yıl geçmiştir. Özellikle gastrointestinal sistem cerrahisi, endokrin cerrahi, hepatopankreatobilier cerrahi ve onkolojik cerrahi gibi genel cerrahinin pratiğinde geniş yer bulan gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin tedavisi konusunda henüz son noktaya ulaşılamamıştır. Dünya çapında düşük insidans ve heterojen klinik seyir gösteren bu hastalık hakkında nomenklatüre ve tedaviye her gün bir yenilik eklenmektedir. Cerrahinin halen tedavide en önemli yeri tuttuğu bu grup tümörlerin özellikle pankreas yerleşimli olanları gerek adenokarsinomdan farkı gerekse kendi içindeki heterojen seyri nedeniyle hasta bireylerin hayatında önemli farklar yaratmaktadır.

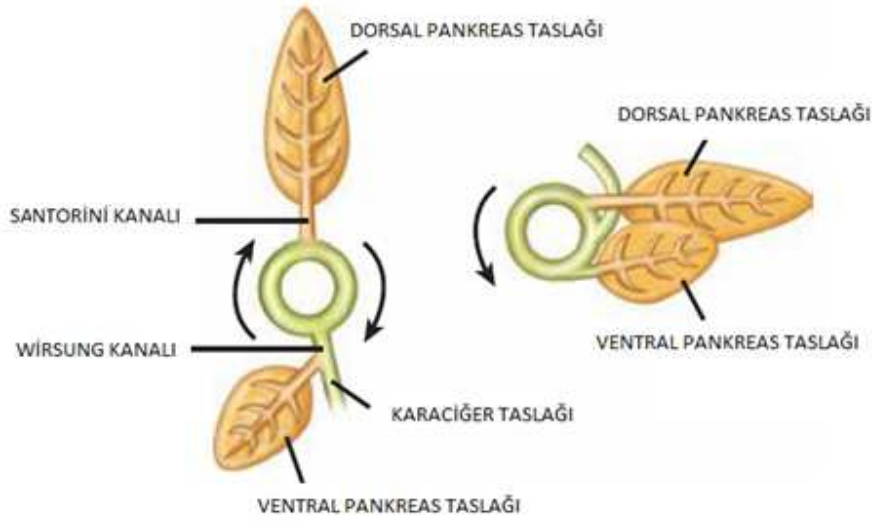
Bu çalışmanın amacı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda operasyon geçiren pankreatik nöroendokrin tümör olgularının prognozunun, güncel prognostik parametreler ile karşılaştırılmasıdır. Çıkarım ise tedavi protokollerimizin literatürdeki güncel sonuçlar ile paralel veya aykırı düşen taraflarını belirlemek ve tıbbi katkıda bulunmaktır.

GENEL BİLGİLER

Pankreas 60-160gr ağırlığında sindirim enzimleri ve hormonlar üreten bir iç (endokrin) ve dış (ekzokrin) salgı organıdır. Enzimler ekzokrin kısmın hücreleri tarafından depolanır ve salınır. Endokrin salgılar ise Langerhans adacıkları olarak bilinen endokrin dokuda bulunan hücre grupları tarafından sentezlenir.

Pankreas embriyolojisi:

Pankreas dorsal ve ventral olmak üzere ayrı iki taslaktan gelişir. Dorsal taslak intrauterin hayatın 4. haftasında primitif duodenumun arka duvarında, karaciğer taslağının biraz yukarısında bir çıkıntı şeklinde meydana gelir ve pankreasın büyük kısmını oluşturur. Bu taslak dorsal mezenteriumun iki yaprağı arasında arkaya ve yukarıya doğru büyümeye devam eder. Pankreasın daha küçük bölümünü oluşturan ventral taslak önce duodenumun ön tarafında, karaciğer taslağının barsaktan çıktığı yerde, sağ ve sol olmak üzere iki küçük çıkıntı halinde görülür. Fakat bunlardan soldaki çıkıntı gelişemez ve pankreasın ventral taslağı yalnız sağ çıkıntıdan meydana gelir. Bu çıkıntıda dorsal mezenteriumun iki yaprağı arasında arkaya doğru uzanır ve gittikçe pankreasın dorsal taslağına yaklaşır. Dorsal ve ventral taslaklar intrauterin yedinci haftada birleşirler. Dorsal taslaktan pankreas başının yukarı arka kısmı, gövdesi ve kuyruğu gelişirken ventral taslaktan ise prosesus uncinatus, başın aşağı ve ön kısmı gelişir. Dorsal taslağın kanalı ekseriyetle kapanır ve barsakla ilişkisini kaybeder. Ventral taslağın kanalı ise gelişerek duktus pankreatikus (Wirsung kanalı) oluşturur (1,2). Bazen dorsal kanal oblitere olmayarak barsakla olan ilişkisini devam ettirir ve duktus pankreatikus aksesorius (Santorini kanalı) oluşur (3). Pankreasın embriyolojisi Şekil 1’de özetlenmiştir.

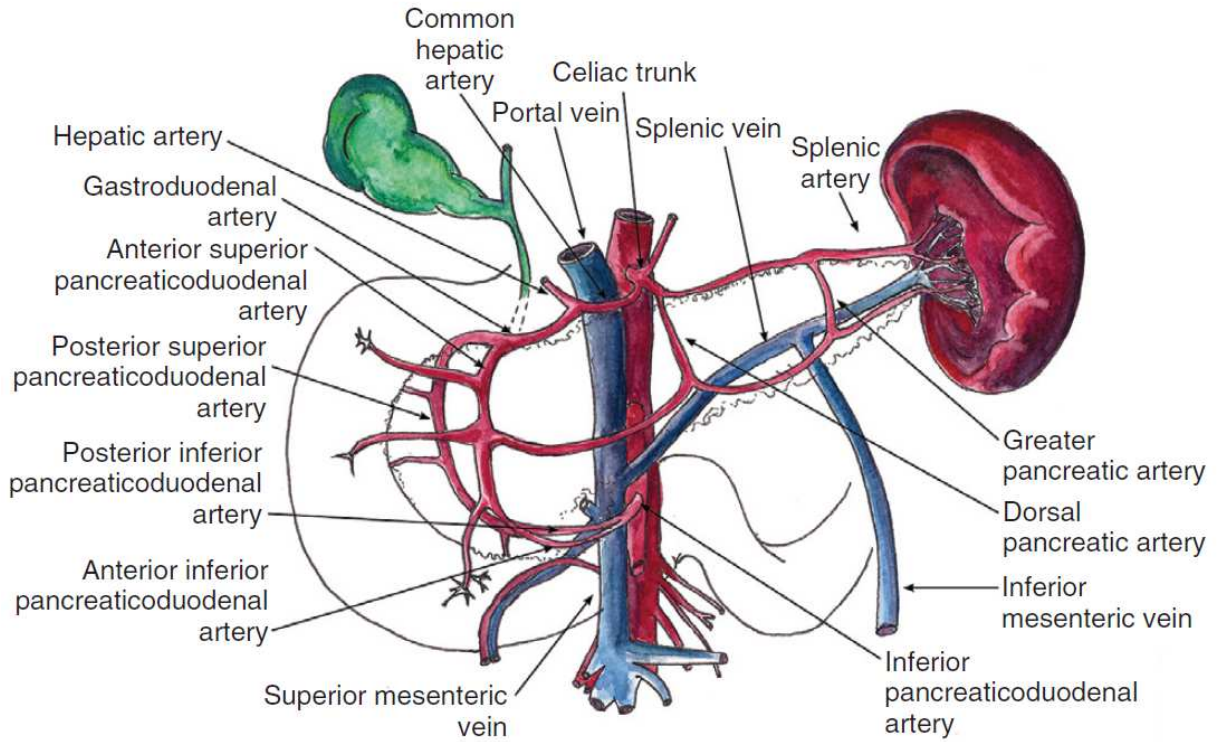


Şekil 1: Pankreasın emriyolojik gelişimi.

Pankreas anatomisi:

Epigastriumda ve sol üst kadranda yerleşen yaklaşık 70-100gr ağırlığında ve 12–17 cm uzunluğunda olan pankreas bezi yumuşak lobuler yapıdadır. Pankreas bezi midenin arkasında retroperitoneal alanda, sağda duodenum ve solda dalak arasında transvers olarak yerleşir. Üstte bursa omentalis önde transvers mezokolon ve altta omentum ile komşuluk gösterir. Pankreas bezi baş, unsinat proçes, boyun, gövde ve kuyruk kısımlarından meydana gelir. Pankreas başı lomber ikinci vertebra düzeyindedir ve süperior mezenterik arter ve venin sağında yer alır. Pankreas başı duodenumun ikinci ve üçüncü parçası ile yakın ilişkidir. Pankreas başının boyun kısmı ile birleşme yeri, ön yüzde üstte portal venden altta süperior mezenterik vene doğru çizilen hayali çizgi ile ayırt edilir. Pankreas başının posterior yüzü sağ böbreğin vasküler yapıları, sol renal venin vena cava inferiora dökülme yeri, diaframın sağ krusu, sağ gonadal ven ve duktus koledokusun distal parçası ile komşuluk gösterir. Unsinat proçes pankreas başının arka yüzeyinin sol alt parçasında, genellikle vena porta ve vena mezenterika süperior damarlarının arkasında, aorta ve vena kava inferiorun önünde yer alır. Pankreas boynu yaklaşık 2 cm uzunluğundadır, üstte trunkus çölyakus ve altta arteria mezenterika süperior damarları arasında

sabitlenmiştir. Pankreasın gövde kısmı, arteria-vena mezenterika superiorun solunda yer alır. Duodenum dördüncü kıta, ligamentum suspensorium duodeni (Treitz ligamanı), transvers kolonun sol tarafı ile komşudur. Gövdenin üst kenarı sağda çöliak trunkus ve hepatik arter, solda splenik vasküler yapılar ile komşuluk gösterir (Şekil 2). Gövdenin ön yüzü bursa omentalisin arka duvarının pankreas ve mide yüzeyini ayıran çift periton tabakası ile örtülüdür. Pankreasın kuyruk kısmı kısmen mobildir ve ucu dalağın hilusuna doğru uzanır. Splenik arter ve splenik venin başlangıcı ile birlikte splenorenal ligamanın iki tabakası ile sarılmıştır.

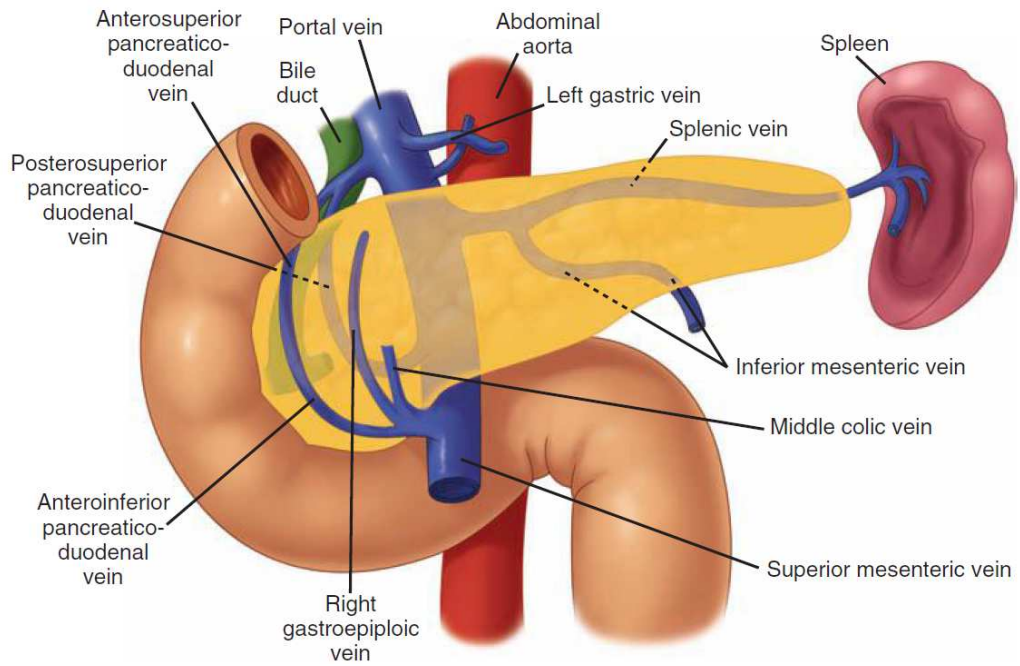


Şekil 2: Pankreasın vasküler yapıları

a) Pankreasın arteriyel kan akımı: Pankreasın arteriyel kan akımı çölyak trunkus ve arteria mezenterika superiorordan sağlanır. Pankreas başı kanlanmanın en fazla olduğu parça iken boyun en az kanlanan kısımdır. Pankreas başının beslenmesi gastroduodenal arterden köken alan ve anterior ve posterior branşlara ayrılan superior pankreatikoduodenal arter tarafından sağlanır. Bunlar ile superior mezenterik arterden köken alan inferior pankreatikoduodenal arter arasında kollateraller mevcuttur. Dorsal pankreatik arter genelde splenik arterin 2 cm proksimal kısmından köken alarak baş kısmına kollateraller verdikten sonra pankreasın gövde ve

kuyruğunu beslemek üzere sola doğru gider. Splenik arterden değişik sayıda vasküler yapı transvers arter ile anastomoz yapar (3).

b) Pankreasın venöz kan akımı: Pankreasın venöz kan akımı direk ya da indirek şekilde portal vene olmaktadır. Pankreas başının venleri arterlere paralel şekilde ilerler. Pankreas başının ön yüzünde süperior pankreatikoduodenal ven, sağ gastroepiploik ven ve kolik ven gastrokolik trunku oluşturmak üzere birleşirler. Gövde ve kuyruğun drenajı doğrudan splenik vene ya da inferior pankreatik ven aracılığı ile süperior mezenterik vene olmaktadır (Şekil 3).



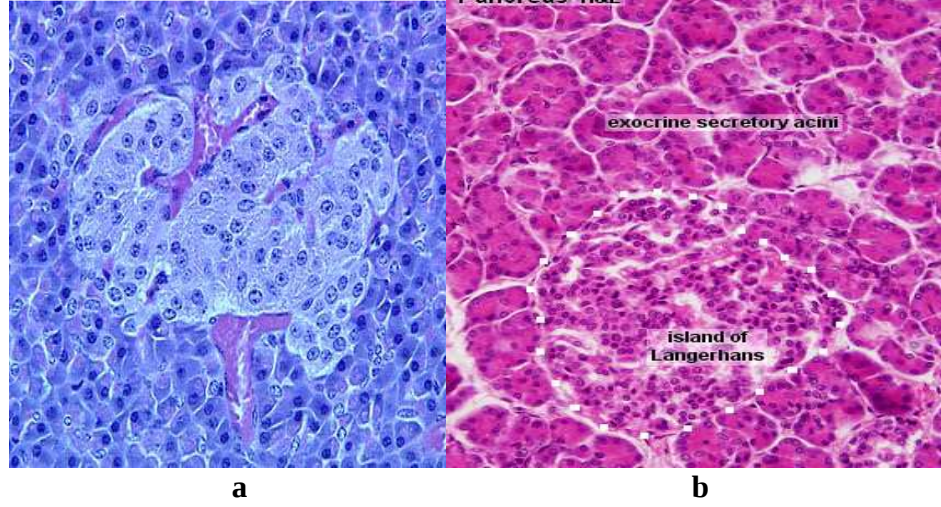
Şekil 3: Pankreasın venöz drenajı

c) Pankreasın lenfatik drenajı: Pankreas bezinin lenfatik drenajı asinoslardan başlayan lenf kapilleri kan damarları ile birlikte uzanarak çoğunlukla nodi lymphatici pancreatica splenici (pancreatikolienalis) açılır. Bir kısmı da nodi lymphatici ploriciye açılır. Buradan çıkan lenf damarları ise hepatik ve süperior mezenterik lenf nodlarına dökülür (Şekil 4)(3).

Pankreas fizyolojisi:

Pankreası fizyolojik olarak ekzokrin ve endokrin pankreas şeklinde sınıflandırabiliriz. Pankreasın ekzokrin salgısı , besinlerin sindiriminde çok büyük önemi olan enzimleri içerir. Pankreas özsuyu, yüksek bikarbonat içeriği nedeniyle alkali vasıftadır. Plazma bikarbonat içeriğinin yaklaşık 4 katı kadar bikarbonat içerir. Günde ortalama olarak 1500 cc pankreatik sekresyon duodenuma dökülmektedir. Pankreatik sıvı barsak ve safra sekresyonları ile birlikte mideden gelen yüksek asidik içerikli sıvıyı nötralize etmektedir. Pankreas sıvısının güçlü proteolitik enzimleri inaktif proenzimler halinde salgılanır. Tripsinojen barsak mukozasında yer alan enteropeptidaz sayesinde aktif formu olan tripsine çevrilir. Tripsin diğer proenzimleri aktif enzimlere dönüştürür. Tripsin ayrıca tripsinojenide aktive ederek otokatalitik bir zincir reaksiyonu meydana getirir. Tripsin ile aktive edilen bir diğer enzim ise fosfolipaz A2'dir. Bu enzim, lesitinden lizolesitin meydana getirir. Lizolesitin hücre duvarını hasarlandırma etkisi bulunmaktadır. Akut pankreatitte lizolesitin pankreas dokusunun ve çevre dokuların harabiyetinde rol oynadığı bilinmektedir. Pankreas sıvısının sekresyonu esas olarak endokrin kontrol altındadır. Sekretin ile bikarbonattan zengin sekresyon uyarılırken kolesistokinin ile enzimden zengin sekresyon uyarılır.

Pankreasın endokrin fonksiyonlarından sorumlu bölümü olan Langerhans adacıklarında başlıca 3 tip hücre bulunur. Langerhans adacıkları pankreasın kuyruk kısmında baş ve gövdeye oranla daha yoğun bir şekilde bulunmasına rağmen pankreasın her yerinde görülürler. Normalde insan pankreasında ortalama 1–2 milyon adacık bulunmaktadır (4) (Şekil 6). α hücreleri glukagon salgılayan, β hücreleri insülin ve δ hücreleri ise gastrin ve somatostatin salgılamaktadırlar. Bu hücrelere benzeyen ve peptid salgılayan daha küçük hücreler vardır. Bunlardan pankreatik polipeptid salgılayanlara PP hücreleri denir. Adacıklardaki hücrelerin %65-75'ini oluşturan ve en yaygın olan β hücreleri genellikle her adacığın merkezinde bulunurlar. Bunlar toplamın %20'sini oluşturan α ve daha az olarak δ hücreleri tarafından sarılma eğilimindedir. İnsülin anabolizan bir hormon iken glukagon katabolik özellikler barındırmaktadır. İnsülin ile glukoz deposu, yağ asitleri ve aminoasitler depolanmaktayken, glukagon ile glukoz, yağ asitleri ve aminoasitler dokulardan kana mobilize edilirler (5,6).



Şekil 6: Pankreasın endokrin (a) ve ekzokrin (b) histolojisi

Gastroenteropankreatik Peptid ve Hormonlar

Gastrointestinal tüm hormonlar peptid yapısındadır, ancak tabii ki her peptid hormone görevinde değildir. Bir diğer deyimle peptidlerin tümü endokrin yolla etkili olmamaktadır. Peptidler otokrin, nörokrin ve parakrin yolla da etkide bulunabilirler. Hidrofilik yapıdaki peptidler hedef hücre duvarlarındaki lipid yapıyı geçemezler. Ancak hücre duvarındaki reseptör dediğimiz yapılara bağlanırlar ve reseptörlerin hücre içine uzanan kısımları aracılığı ile hedef hücrelerdeki etkilerini gösterirler. Peptidlerin salgılandığı mide ve barsaklardaki endokrin hücrelerin bazılarının pankreasta da bulunmaları ve endokrin hücrelerin embriyolojik olarak pankreas adacık hücreleri ile ortak kökenden gelişmeleri nedeniyle günümüzde gastrointestinal endokrin yapılar gastro-entero-pankreatik (GEP) yapı olarak ele alınmakta ve gastrointestinal peptid yerine GEP peptid deyiimi tercih edilmektedir (3). GEP peptid salgılayan endokrin ve nörokrin hücrelerin bazıısı sadece bir organda bulunurken (örneğin G hücreleri sadece midede), bazıısı birden fazla organda bulunabilir (örneğin D hücreleri mide, ince-kalın barsaklar ve pankreasta). Bazı peptidler ise hem endokrin hücrelerden, hem de nöronlardan salgılanmaktadır (örneğin somatostatin, kolesistokinin, motilin gibi). İlk tanımlanan hormon sekretindir. 1902 yılında Bayliss ve Starling hidroklorik asit etkisi ile duodenal mukozadan salınan, pankreatik sıvı ve bikarbonat salınımına neden olan bir maddeyi tanımlamışlardır (7). Bu tanımlama endokrinoloji biliminin de doğusuna neden olmuştur, diğer bir deyimle endokrinoloji bilimi gastrointestinal bir hormonun tanımlanması ile doğmuştur. Somatostatin gastrointestinal sistem

için önemli bir peptiddir. Somatostatinin 28 ve 14 amino asitten oluşmuş iki farklı biyolojik şekli vardır. Her ikisinin de karboksil tarafındaki disulfide bağı peptide sirküler bir şekil vermektedir. Somatostatin-14'teki 7-10 sırasındaki aminoasit dizisi biyolojik aktivite yönünden çok önemlidir (8). Midedeki D hücreleri somatostatini salgılayan en önemli endokrin hücrelerdir. Mide, pankreas ve nöromusküler tabakalarda bulunan somatostatin sindirim sisteminde %90 mukozadaki endokrin hücrelerden, %10 oranında ise nöromusküler tabakalardan salgılanır. Hormon, parakrin transmitter, nörotransmitter ve nöromodulator gibi farklı şekillerde etkili olabilmektedir. Somatostatin genelde inhibitör etkili bir peptiddir. Özellikle somatostatin olmak üzere GEP peptidler sadece tanı için değil tedavi amacıyla da uygulama alanı bulmaktadır. Somatostatin ile bunun kısa ve uzun etkili analogları birçok GEP hormonun salınımını ve etkisini engellemektedir.

Pankreatik Nöroendokrin Tümör

Pankreatik nöroendokrin tümörler nadir görülen tümörlerdir ve tüm pankreas tümörlerinin %3'ünü oluşturmaktadır (9). Yıllık insidans ortalama milyonda on veya daha azdır. Otopsi çalışmalarında insidans sıklığı daha yüksektir ve 0.8% 10% arasında değişmektedir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve daha sık kullanılması ile pankreatik nöroendokrin tümörler tanısı daha sık konulmaya başlamıştır (10,11). Pankreas nöroendokrin tümörleri en sık 20 ve 60 yaş arasında görülmekle beraber multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Klasifikasyon

PNET'ler aşağıdaki kategorilere göre sınıflandırılabilir:

I. Fonksiyonellik olarak "fonksiyonel ya da nonfonksiyonel"

II. Kalıtsal sendromlar ile ilişkili "Sporadik ya da sendromik"

III. Tümör biyolojisi ve morfolojik özellikleri

IV. "(TNM) sınıflaması" olarak değerlendirme

Kategori I

PNET'ler eşlik eden hormonal sendrom olup olmamasına göre fonksiyonel (F-) ve fonksiyonel olmayan (NF-) olarak sınıflandırılırlar (Tablo 1). NFPNET %30-40'lık oranla hatta son serilerde %60-80'lik oranlarla çoğunluğu oluşturmaktadırlar. Fonksiyonel tümörler arasında insülinoma (%17) en sık görülen neoplazidir ve onu sıklık sırası ile gastrinoma (%15), VIPoma (%2), glukagonoma (%1) somatistatinoma (<%1) takip eder (12).

Tablo 1: PNET'lerin biyokimyasal ve klinik karakteristikleri (ZES, Zollinger Ellison sendromu; VIP, vazoaaktif intestinal peptit; NME, nekrolitik migratuar eritem; DM, diabetes mellitus; PP, pankreatik polipeptit)

PNET tipi	Peptid	Alan	Malignite (%)	MEN-1 ilişkisi (%)	Klinik prezentasyon
İnsülinoma	İnsülin	Pankreas	10	10	Hipoglisemi
Gastrinoma	Gastrin	Pankreas, duodenum	80	25	ZES (peptik ülser, diare, epigastrik ağrı)
VIPoma	VIP	Pankreas	80	8.7	Sulu ishal, hipokalemi, aklorhidri
Glukagonoma	Glukagon	Pankreas	60	3	NME, DM, kilo kaybı, anemi, glossit, tromboemboli
Somatostatinoma	Somatostatin	Pankreas, duodenum	80	1	DM, steatore, diare, kolelitiazis
Nonfonksiyone	PP	Pankreas	60	20-30	Kitle yakınması

Kategori II

PNET'ler genelde (%90) sporadiktir fakat ailesel sendromların bir parçası olabilirler. Özellikle otozomal dominant bir sendrom olan ve kromozom 11q13 yerleşmiş MEN 1 genindeki germline mutasyonuna sahip multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1)'de görülürler (13). MEN1'in içinde en sık görülen PNET tipi non fonksiyonel olandır ve prevalansı %80-100 arasındadır. Gastrinoma ve insülinoma ise en sık görülen fonksiyonel tümörlerdir ve ortalama prevalansları sırası ile %54 (%20-61) ve %18 (%7-31)'dir (14). PNET'ler sıklıkla multipldir ve NF-PNET'ler aynı hastada inülinoma ve gastrinoma ile birlikte olabilirler. Tablo 2'de PNET'ler ile ilişkili herediter sendromlar ve özellikleri sıralanmıştır.

Tablo 2: Herediter sedromlar ile ilişkili PNET. (MEN-1, Multipl endokrin neoplazi tip1; VHL, Von Hipel Lindau sendromu; NF-1, nörofibromatozis tip 1; TSC, Tuberoz skleroz kompleksi)

Sendrom	Gen lokalizasyonu	İnsidans (%)	Tümör tipi	Lokalizasyon
MEN-1	11q13	80-100	Nonfonksiyonel, gastrinoma, insulinoma	Pankreas, duodenum
VHL	3p25	12-17	Nonfonksiyonel	Pankreas
NF-1	17q11	6	Somastatinoma	Pankreas
TSC	9q34 (TSC 1) 16p13.3 (TSC 2)	<5	—	Pankreas

Kategori III Tümör biyolojisi ve morfolojik özelliklerine göre

Yıllar geçtikçe, tümör biyolojisi ve morfolojik özelliklerine dayanarak bu nadir tümör grubunun sınıflandırılması giderek gelişti ve doğal olarak, çok sayıda sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Fikir birliğine varmak için önemli ilerleme yapılmış olmasına rağmen, bugüne kadara genel kabul görmüş tek bir sınıflandırma sistemi yoktur. Fakat, çoğu sınıflandırma sisteminde son derece agresif seyirli kötü prognoza sahip az diferansiye nöroendokrin karsinomlar ile genellikle sakin seyirli iyi diferansiye nöroendokrin tümörler arasında net ve keskin bir ayrım

yapılmıştır. Tümörün morfolojik özellikleri, lokal veya uzak yayılım derecesi (lenfovasküler invazyon veya komşu yapıların invazyonu) ve tümör agresifliği (mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi ile ölçülen tümörün proliferasyon kapasitesi) çoğu sınıflandırma sistemlerinde ortaktır. Hangi sınıflandırma sistemi seçilmesine bakmayarak,hemen hemen tüm PNET'leri potansiyel olarak malign ve yıllar sonra bile metastaz potansiyeline sahip varsaymak gerekmektedir.

Yıllar içinde PNET'ler için önerilen dikkat çeken sınıflandırma sistemleri şunlardır:

1. Capella klasifikasyon sistemi 1995 (15)
2. Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) klasifikasyon sistemi 1997 (16)
3. Memorial Sloan Kettering(Hochwald) klasifikasyon sistemi 2002 (17)
4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) klasifikasyon sistemi 2004 (18)
5. European Neuroendocrine Society (ENETS) TNM klasifikasyon sistemi 2006 (19)
6. WHO classification 2010 (20)
7. UICC/AJCC/WHO TNM klasifikasyon sistemi 2010 (21)

Capella klasifikasyon sistemi 1995 (Tablo 3)

Capella ve ark. Nöroendokrin termini tanıttılar. Öncesinde, bu tümörler karsinoid tümörler veya adacık hücre tümörleri olarak tarif edilmiştir. Onlar pankreas, bağırsak ve akciğer NET'ler bir sınıflandırma sistemi önerdiler ve bu sistemde sadece diferansiasyon derecesi ve predominant hücre tipi değil, aynı zamanda tümör boyutu ve lokal, vasküler invazyon derecesi ve / veya uzak metastaz olması da vurgu. Bu sınıflandırma sistemi değerlendirilmiş ve prognostik önemi doğrulanmıştır (22).

Tablo 3: Pankreatik nöroendokrin tümörlerin Capella Sınıflaması 1995^a

Grup I	İyi diferansiye endokrin tümör; benign davranış; pankreasa sınırlı; nonanjiyoinvaziv; <20mm boyutunda; fonksiyonel veya nonfonksiyonel
Grup II	İyi diferansiye endokrin tümör; belirsiz davranış; pankreasa sınırlı; anjiyoinvaziv; >20mm boyutunda; fonksiyonel veya nonfonksiyonel
Grup III	İyi diferansiye endokrinkarsinom; düşük derece malign karsinom-ağır derecede lokal ilişkili ve/veya metastazlar; fonksiyonel veya nonfonksiyonel
Grup IV	Kötü diferansiye endokrin karsinoma; yüksek derece malign karsinom (küçük intermediate hücreler)

^a Springer Sciece+Business Media'nın izni ile Capella et al., 1995(15) ve Heyman et al., 2000(22)'dan verilerden uyarlanmıştır.

Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) Sınıflaması 1997

1997'de, mikroadenomların, makroadenomların, borderline tümörlerin ve düşük gradeli karsinomaların içine tümör boyutu, 10 HPF başına mitotik aktivite ve vasküler invazyon temel alınarak PNETleri sınıflamak için bir girişimde bulunuldu. Mikroadenomlar her 10 HPFde <2mitoz olan ve <0.5 cmden küçük tümörler olarak tanımlandı. Her 10HPFde <2 mitotik aktivite olan ve büyüklüğü 0.5-2.0cm olan tümörler makroadenom olarak kabul edildi. Tümör büyüklüğü >2 cm olan ve her 10HPFde 0-3 arası mitoz olanlar borderline olarak tanımlandı. Mikro ve makro adenomlar benign lezyonlar olarak kabul edildi. Büyük lokal invazyonu, damar invazyonu veya uzak metastazı olan herhangi bir tümör düşük derece karsinom olarak etiketlendi. PNETlerin bu sınıflama sistemi hiçbir zaman popüler bir kullanıma sahip olmadı ancak her 10HPFdeki mitoz sayısının sayılması ile proliferatif aktivitenin değerlendirilmesinin önemini vurgulamış oldu.

Memorial Sloan Kettering (Hochwald) Sınıflama Sistemi 2002 (Tablo 4)

Hochwald et al. prognostik kriterleri belirlemek için 136 tane PNET inceledi; iyi diferansiye PNETler için bir sınıflama sistemi öne sürdüler. Bu sistemde agresifliği değerlendirebilmek için mitotik oran ve nekrozun da dahil olduğu parametreler dahil ettiler (17). Ancak, bu sınıflama tüm PNET spektrumu için uygulanamaz.çünkü insidental olarak saptanan <0.5cm olan ve yüksek derece NECleri (yaygın nekrozu ve >10mitoz/10HPF olan tümörler) dahil etmediler. Gerçekte, bu sınıflandırma sistemi düşük dereceli ve orta dereceli diferansiye PNETleri 50HPF başına mitoz oranı ve tümör nekroz varlığı veya yokluğuna dayanarak gruplara böler. Onların analizi, evrimlerinin farklı aşamalarında tespit edilen biyolojik benzer tümörlerden ziyade bu iki grubun temelde biyolojik davranış açısından farklı olduklarını önerdi.

Tablo 4: Panreatik nöroendokrin tümörlerde Memorial Sloan Kettering (Hochwald) Sınıflaması 2002^a

İyi diferansiye pankreatik nöroendokrin neoplazmların sınıflaması (yüksek dereceli nöroendokrin karsinomları dışlar)

- Düşük derece pankreatik endokrin neoplazm
 - o Nekroz yok ve <2 mitotik aktivite/50HPF
- Intermediate derece pankreatik endokrin neoplazm
 - o Nekroz veya 2-50 mitotik figür/50HPF

^aChen, M, et al.,2012 (144)'den uyarlanmıştır.

PNETlerin Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması (WHO) 2004 (Tablo 5)

WHO 2004 sınıflaması PNETleri, iyi davranışlı iyi diferansiye endokrin tümörler, belirsiz davranışlı iyi diferansiye endokrin tümörler, iyi diferansiye endokrin karsinomalar (WDEC), kötü diferansiye endokrin karsinomalar (PDEC)ve mikst ekzokrin ve endokrin tümörlere bölmüştür. WHO 2004 sınıflamasının bu yönü aslında Capella 1995 sınıflama sisteminin bir modifikasyonuydu. Ancak, 1995 Capella sınıflama sisteminin aksine, evreleme parametrelerine (tümör boyutu, komşu yapılara invazyon ve metastazlar gibi) ek olarak , derecelendirme parametreleri (mitotik aktivite ve/veya Ki-67 işaretlenme indeksi ile ölçülen tümörün agresifliği gibi) de prognoz tarifine tanıtıldı. Derecelendirme için nekrozun dahil edildiği 2002 Memorial Sloan Kettering sınıflandırma sisteminin aksine, 2004 WHO sınıflandırması tamamen mitotik aktivite ve/veya Ki-67 indeksiyle yansıtılan tümörün proliferatif oranı üzerine kuruludur. Bu sınıflandırma test edilmiştir ve prognostik ilişkili olduğu bulunmuştur (145).

Ancak, PNETler için 2004 WHO sınıflaması sınıflama ve evrelemenin bir karmasıydı; PNETler sadece sınıflama parametrelerine göre değil aynı zamanda tümörün evresine göre sınıflandırılıyordu. Ancak, tümör evresi ve derecesi prognostik önem açısından birbirinden bağımsızdır. Dahası, WHO 2004 sınıflandırma sistemi hastalığın ileri aşamalarda derecelendirilmesine izin vermemektedir. İlerlemiş bir PNET illa ki çok agresif olmak zorunda değildir; bu özellikle metastatik PNETlerde belirgindir. Burada tümör derecesine bağlı kalınırken bazı metastatik hastalıklar hızlı ilerleyen bazıları da uzun süreler boyunca yavaş seyirli kalabilir.

Tablo 5: Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Dünya Salık Örgütü (WHO) Sınıflaması (2004)^a

	İyi diferansiye endokrin tümör, benign davranış	İyi diferansiye endokrin tümör, belirsiz davranış	İyi diferansiye endokrin karsinom	Kötü diferansiye endokrin karsinom	Mikst ekzokrin ve endokrin tümörler
Biyolojik davranış	Benign davranış	Belirsiz davranış (benign yada düşük derece malign)	Düşük derece malign	Yüksek derece malign	
İnfiltrasyon ve metastaz	Pankreasa sınırlı	Pankreasa sınırlı	Bitişik organlara invazyon ve/veya metastazlar	Büyük lokal invazyon ve/veya metastazlar	
Tümör büyüklüğü	<2cm	≥2cm			
Vasküler veya perinöral invazyon	Vasküler invazyon yok Perinöral invazyon yok	Vasküler invazyon Perinöral invazyon			
Mitoz	<2 mitoz/10HPF	2-10mitoz/10HPF			
Ki-67 işaretlenme indeksi	<%2	>%2			
Fonksiyonellik	İnsulinoma yada nonfonksiyonel	Fonksiyonel veya nonfonksiyonel	Fonksiyonel veya nonfonksiyonel	--	

^a John Wiley & Sons'ın izniyle Kloppel, Perren ve Heitz, 2004 (19)'den uyarlanmıştır.

Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğunun (ENETS) TNM sınıflama ve evreleme sistemi 2006 (tablo 6 ve tablo 8)

2006 yılında ENETS, önbarsak NETlerin (PNETler dahil) derecelendirme sisteminin de dahil olduğu (Tablo 40.8, alt bölüm “tumor-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi) bir TNM evreleme sistemi sundular. ENETS 2006 sınıflama sistemi etkili bir şekilde sınıflama ile derecelendirmeyi birbirinden ayırdı. Tümörün davranışının daha agresif ve tahmin edilebilir olduğu PDEClerin aksine, yavaş seyirliden agresife kadar değişebilen iyi diferansiye PNETlerin davranışının tahmin etmesinin zor olduğu anlaşıldı. Bu nedenle iyi diferansiye Pnetlerin prognozunu daha iyi belirleyebilmek için, proliferasyon marker ları olan mitoz ve Ki-67 işaretlenme indeksine bağlı olarak iki alt gruba ayrılmasına karar verildi. Mitozun en yoğun olduğu yerlerde en az 40 HPSde sayılması gerektiğini ve her 10HPFde mitoz sayısı olarak ifade edilmesi gerektiğini önerdiler. Ki-67 değerlendirmesi için, işaretlenme indeksinin en yüksek nükleer işaretlenmenin olduğu bölgede 2000 tümör hücresinde değerlendirilmesini tavsiye ettiler.

Pankreatik NETler üç tümör kategorisine ayrıldılar : Grade 1 (G1), Grade 2 (G2), ve Grade 3 (G3): her 10HPFde görülen mitoz sayısı ve Ki-67ile işaretli tümör hücresi yüzdesine bağlı olarak. Genel olarak, G1 ve G2 iyi diferansiye PNETleri ve G3 kötü diferansiyel nöroendokrin karsinomaya işaret eder.

Tablo 6:Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu 2006 ‘nın pankreatik nöroendokrin tümörler için grade’leme önerisi^a

Grade	Mitoz sayısı/10HPF^b	Ki-67 işaretlenme indeksi (yüzde)^c
Grade 1 (G1)	<2	≤2
Grade 2 (G2)	2–20	3–20
Grade 3 (G3)	>20	>20

^a Rindi, G., et al., 2006 (20).

^b 10HPF = 2 mm², en azından 40 alan (x40 büyütmede; en yüksek oranda mitozun olduğu alanda değerlendirilmiş).

^c MIB1 antikor; en yüksek nükleer işaretlenmenin olduğu alanda 2000 tümör hücresinin yüzdesi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 Sınıflaması (Tablo 7)

Güncellenmiş WHO 2010 sınıflaması GEP-NETler için sınıflama sistemini standardize etmeyi hedefliyor. Klasik histolojik özellikler sınıflamasını temel alarak proliferasyon temelli evreleme sistemini kullanmaktadır. Bu PNETlerin malignite potansiyelini vurgulamaktadır.

PNETleri, düşük evreden orta evreye, iyiden orta diferansiye nöroendokrin neoplazmların dahil olduğu “nöroendokrin tümörler” (NETler) ve yüksek evre, ortadan kötü diferansiye nöroendokrin neoplazmların dahil olduğu “nöroendokrin karsinomalar” (NECler) olmak üzere ikiye bölmektedir. WHO 2010 sınıflaması, ENETS 2006nın sunduğu TNM evreleme sistemini kabul etmiştir; tümörün proliferatif oranına göre (mitoz sayısı/10HPF ve/veya Ki-67 indeksi) PNETler üç evreye ayrılmıştır: G1-G3. Grade 1 (G1) ve Grade 2 (G2) tümörler NETleri ifade ederken NECler homojen bir şekilde yüksek dereceli tümörlerdir (G3).

2004 WHO sınıflamasının aksine 2010 WHO sınıflama sistemi, sınıflandırma ile evrelemeyi birbirinden ayırdı. Tümör büyüklüğü, bölgesel invazyon ve uzak metastaz gibi evre ilişkili özelliklerden ziyade sınıflandırma özellikle tümörün proliferatif oranına dayanmaktadır. Bunun yerine WHO ayrılmış bir evreleme sistemine ihtiyaç olduğunu kabul etti ve 2009da UICC (UICC/AJCC/WHO 2010 TNM) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemini 2010da AJCC ile birlikte onayladı. 2006da ENETS tarafında önerilen bu sınıflama ve evrelendirmenin ayrılması, evreleme için yeterli bilginin bulunmadığı PNETlerde bile prognoz belirlemeye izin vermektedir. Bu klinikte çok da nadir olan bir durum değildir; invazyon ve boyutun dahil olduğu evreleme bilgilerinin ve ayrıntılı klinik değerlendirmenin olamadığı küçük biyopsi örnekleri olduğunda kullanılabilir.

Tabo 7: Pankreatik nöroendokrin tümörlerin WHO 2010 sınıflaması ve derecelendirilmesi (grade)^a

Sınıflama ve Grade	Mitoz sayısı (her 10HPF’de)	Ki-67 işaretlenme indeksi
Nöroendokrin tümör - Grade 1	<2	<3
Nöroendokrin tümör - Grade 2	2–20	3–20
Nöroendokrin karsinoma- Grade 3	>20	>20

^a IARC’nin izniyle Rindi G.,et al., 2010 (21)’den uyarlanmıştır.

Kategori IV tümör-nod-metastaz (TNM) evreleme sistemi olarak yayılım değerlendirmesine dayalı (Tablo 8 ve Tablo 9)

TNM evreleme sistemi, tanı sırasında prognozun belirlenmesine izin veren, ölüm riski değerlendirmesine izin veren ve tedaviyi yönlendiren bir araçtır. Tanıda hastaları farklı evrelere sınıflayabilmek, giderek kötüleşen prognozları yansıtmaları, daha agresif tedavi planlanmasına olanak sağlamaktadır. TNM evreleme sisteminin başarısı büyük ölçüde, kanserin biyolojisini ve doğal histolojisini yansıtmaya yeteneğine bağlıdır. Kötü diferansiye daha agresif PNETlere kıyasla daha fazla olan iyi diferansiye PNETler, pankreasın adenokarsinomasından biyolojik olarak farklıdır; boyut olarak daha büyükler, daha yavaşlar, geç metastaz yaparlar, uzak metastaza rağmen uzun bir seyir gösterirler ve genel olarak pankreasın adenokarsinomlarına göre daha iyi bir prognoza sahiptir.

PNETler için bir TNM evreleme sistemi ilk kez 2006 yılında ENETS tarafından önerildi. Daha sonra, 2009da, UICC malign tümörlerin TNM sınıflamasının yedincisini yayınladı, buna iyi diferansiye PNETler için de bir evreleme sistemi dahildi; bu evreleme sistemi daha sonra hem WHO hem de AJCC tarafından kabul edildi (UICC/AJCC/WHO TNM 2010). Tümör tanımı ve türetilmiş evreleme sistemi bu iki evreleme sistemi arasında hafif farklılıklar göstermektedir; sonuç olarak, her iki sistem aynı terminolojiyi kullansa da biraz farklı ölçüde hastalıklara bakmaktadır.

ENETS TNM 2006 evreleme sistemi sonradan bir takım PNETler üzerine raporlanan seriler tarafından onaylanmıştır (146,147). 5-6 yıl önce sunulmasında bu yana, PNETlerin farklı prognostik aşamalarının iyi ayrımıyla yaygın olarak Avrupa'da kullanılmıştır. Buna karşılık, UICC/AJCC/WHO TNM 2010 evreleme sistemi yakın zamanda sunulmuştur; Birleşik Devletler'de belli sayıda merkezler bu sistemi kullanmasına rağmen, bu sistemin bağımsız olarak doğrulanması henüz sınırlıdır (148).

Genel olarak, her iki TNM evreleme sistemi hasta sonucu için prediktiftir ve histolojik ve proliferatif özelliklere göre sınıflandırmayla kombine edildiğinde, PNETlerin artan şekilde malignite potansiyeline göre sınıflamaya yardımcı olabilmektedir. Ancak, yakın zamanda sekiz Avrupa merkezinden 891 hastanın incelenmesi ile yapılan bu iki sistemin karşılaştırılmasında, ENETS 2006 TNM evreleme sisteminin UICC/AJCC/WHO 2010 TNM evreleme sistemine göre

daha doğru ve üstün olduğu bulundu (115). Ancak, bu retrospektif bir veri kümesiydi ve bu sekiz katılımcı merkezde PNETlerin yönetimi standardize değildi. TNM evreleme sisteminin daha sonraki modifikasyonları ancak varolan sistemlerin PNETleri prognoz belirleyici yeteneğinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra yapılmalıdır. Bu da tek bir protokol ile prospektif olarak veri toplanması ile yapılmalıdır. Bütün haline getirilmiş TNM sistemi oluşturulana kadar, bu iki sistemden hangisinin TNM evrelemesi için kullanıldığı açıkça belirtilmelidir. Bu iki evreleme sistemi arasındaki fark öncelikle “tümör” evreleme ile sınırlı olduğundan, tümör evrelemesi ile ilgili özelliklerin (tümör büyüklüğü ve invazyon ölçüsü) kaydedilmesi önemlidir. Böylelikle raporlanan vakalarda alternatif TNM evreleme sistemleri arasında karşılaştırma yapılabilir.

Tablo 8: Pankreazon endokrin tümörleri için TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi (ENETS 2006)^a

	ENETS TNM
T tanımı	Primer tümör
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör ile ilgili kanıt yok
T1	Pankreasa sınırlı ve boyut <2cm
T2	Pankreasa sınırlı ve boyut 2-4cm
T3	Pankreasa sınırlı ve boyut >4cm veya duodenum veya safra kanalına inaze
T4	Bitişik organlara (mide, dalak, kolon, adrenal bez) veya büyük damarların duvarına (çölyak aks veya superior mezenterik arter) invazyon
	Multipl tümörler için herhangi bir T'ye (m) ekleyin
N tanımı	Bölgesel lenf nodu
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M tanımı	Uzak metastaz
MX	Uzak metastaz değerlendirilemedi
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Evre tanımı	
Evre I	T1, N0, M0
Evre IIa	T2, N0, M0
Evre IIb	T3, N0, M0
Evre IIIa	T4, N0, M0
Evre IIIb	Herhangi T, N1, M0
Evre IV	Herhangi T, herhangi N, M1

^a Rindi, G., et al., 2006 (20)

Tablo 9: Pankreasın endokrin tümörleri için TNM sınıflaması ve hastalık evrelemesi (UIC/AJCC/WHO 2010)^a

Tanımlar	UICC/AJCC/WHO 2010 TNM
T tanımı	
T1	Pankreasa sınırlı ve en geniş yerinde ≤2cm
T2	Pankreasa sınırlı ve en geniş yerinde >2cm
T3	Pankreasın ötesinde; Superior mezenterik arter (SMA) ile ilişkisiz
T4	Çölyak aks veya SMA ile ilişkili (rezeke edilemeyen tümör)
Evre tanımı	
Evre IA	T1, N0, M0
Evre IB	T2, N0, M0
Evre IIA	T3, N0, M0
Evre IIB	T1-T3, N1, M0
Evre III	T4, herhangi N, M0
Evre IV	herhangi T, herhangi N, M1

^a John Wiley & Sons'ın izniyle Sobin, Gospodarowicz ve Wittekind, 2009 (22)'dan uyarlanmıştır.

Pankreatik NETler WHO 2010 sınıflama sistemi kullanılarak NET (Grade 1 ve Grade2) ve NEC (Grade3) olarak sınıflanmalıdır. Evreleme hem her 10HPFdeki mitoz sayısı ile hem de Ki-67 işaretlenme indeksiyle değerlendirilmelidir; ancak örnek çok küçükse, biyopsi örneği gibi, mitoz için yetersiz HPF yerine evreleme yalnızca Ki-67 işaretlenme indeksi temel alınarak yapılabilir. PNET'ler mevcut TNM evreleme sistemlerinden biri kullanılarak (ENETS 2006 veya UICC/AJCC/WHO 2010 TNM) mümkün olduğunca evrelendirilmelidir. Kullanılan TNM evreleme sisteminden bahsedilmeli ve tümörün büyüklüğü ve yayılım miktarı açık bir şekilde belirtilmelidir. Fonksiyonel olup olmamalarından bağımsız olarak tüm PNETlere WHO 2010 ve TNM evreleme sistemi uygulanmalıdır.

Sınıflandırmada gelecekte iyileştirmeler beklenebilir çünkü, aynı TNM terminolojisini kullanarak hastalığı farklı ölçüde açıklayan iki paralel TNM evreleme sisteminin varlığı kafa karıştırıcıdır ve savunulamaz. Ayrıca mevcut sınıflama sistemleri tümörlerin net bir ayırımına izin vermemektedir. Düşük proliferatif oranlı iyi diferansiye NET özelliği sergileyen ama daha yüksek proliferatif oranı ve artmış sitolojik atipinin olduğu tümörler, neyse ki sayı olarak az. Ayrıca, iyi diferansiye NETlerin transforme olup kötü diferansiye NETlere dönüşüp dönüşmeyeceği belirsizliğini koruyor.

Önümüzdeki yıllarda birleşmiş yönetim protokolleri kullanılara ileriye dönük verilerin toplanması, gelecekte sınıflandırma sisteminde ayrıntılanmaya ve tek bir TNM evreleme sisteminin oluşmasına ön ayak olacaktır. Ancak, o zaman kadar, WHO 2010 sınıflandırma sistemi ile birlikte bu iki TNM sisteminden birinin kullanılmasıyla pankreasın bu nadir endokrin tümörlerinin sınıflandırılmasını çevreleyen önceki tartışmaları kaldırması gerekir, böylece uygun prognostik ilerleme, evre ve sınıf spesifik uygun tedavi kılavuzu ve yeni tedavilerin geliştirilmesine olanak ve PNETler için yayınlanmış tedavi çalışmalarının sonuçlarının karşılaştırılması mümkün olur.

PNET'lerin klinik belirtileri

Fonksiyonel olmayan PNET'ler (NF-PNET)

Klinik olarak NF-PNET'ler hormonal hipersekresyona bağlı semptomların olmaması ile karakterizedir. Yeni ve daha sensitiv görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın şekilde kullanımı sayesinde küçük bir gruptan oluşan insidental NF-PNET'ler daha sıklıkla tanınmaya başlanmıştır (24). İnsidental olarak saptandığında çoğu 2 cm.nin altındaki lezyonlar benignidir ya da orta derecede malignite riski taşırlar ve bunların %6'sı maligndir (25).

Semptomlar ortaya çıktıktan sonra tanı alan hastalarda genelde hastalık ilerlemiştir ve metastatik hale gelmiştir. Bu durumda karın ağrısı, kilo kaybı, iştahsızlık, bulantı-kusma en sık semptomlardır. Daha az sıklıkla hastalar sarılık, karın içi kanama veya karın içi kitle ile doktora başvururlar (26). İlk tanı anında karaciğer metastazı görülme oranı %32-73 arasındadır. NF-PNET'li hastalarda ortalama sağkalım 38 ay ve 5 yıllık sağkalım %43 olarak bilinmektedir.

Tümör diferansiyasyon derecesi, karaciğer, kemik iliği gibi uzak metastaz varlığı durumunda önemli derecede prognoz kötü olmaktadır (26).

İnsülinoma

İnsülinomalar en sık görülen F-PNET'lerdir ve yıllık insidansı bir milyonda 4 olgudur. Ayrıca bu tümörler erişkinde hiperinsülinemik hipogliseminin en sık sebebidir. Sporadik insülinomalar için ortalama görülme yaşı 45 (8-82)'dir. MEN 1 ilişkili tümörler ise tipik olarak daha erken yaşlarda (25 yaş ya da daha erken) tanı alırlar ve kadın cinsiyette görülme sıklığı açısından hafif bir üstünlük (K/E oranı 1.4/1) rapor edilmiştir (27).

Malign insülinomalar %10'nun altında görülür, multipl odak olasılığı yaklaşık %10'dur ve bu durum tipik olarak MEN1 sendromu ile ilişkilidir. Ekstrapankreatik lokalizasyon (çoğunlukla ileum, dalak ve duodenum duvarı) %1 den az hastada görülür.

İnsülinomanın klinik bulguları son birkaç yıl içinde değişim göstermiştir. Hipoglisemi semptomları genelde açlık sırasında ortaya çıkmasına rağmen az sıklıkla olduğu düşünülen yemek sonrası hipoglisemi tanı anında artmaya başlamıştır (28). Mayo Klinik'ten gelen büyük bir seride yemek sonrası hipoglisemi hastaların %6 sında tek semptom olarak tanımlanmış ve %21'inde açlık hipoglisemisi görülmüştür (29). Hipoglisemi semptomları iki major grupta sınıflandırılır. Nöroglukopeni beynin glukoz yoksunluğu nedeniyle ortaya çıkar. Nörojenik ise adrenaljik aktivasyon sonucu ortaya çıkar. İlk grupta, baş dönmesi, yorgunluk, çift görme, baş ağrısı, bulanık görme, mental bulanıklık, anormal davranış, epilepsi ve koma görülebilirken ikinci grupta terleme, titreme, anksiyete, halsizlik, bulantı, kusma, çarpıntı ve sıcaklık hissi ağırlıklı semptomlardır.

Whipple Triadı (hipoglisemi semptomlar, glukoz seviyesinin 50mg/dl'nin altında olması, glukoz alımı ile semptomların düzelmesi) varlığında insülinomadan şüphelenilmelidir. Çok az vakada özellikle yemek sonrası semptomu olanlarda yanlış negatif sonuç vermesine rağmen tanıyı doğrulamak için 72 saat açlık testi altın standart olarak bilinir (29,30). Endokrin topluluğunun 2009 yılında rapor ettiği hipoglisemik hastalıkların tedavi yaklaşımı ile ilgili kılavuzunda hipoglisemi (<50 mg/dl) varlığında tanı için gerekli en az insülin değerinin 6µU/ml

(36 pmol/l) den $\geq 3\mu\text{U/ml}$ ($\geq 18\text{ pmol/l}$)'ye değiştirilmesi önerilmiştir ancak C-peptit ve proinsülin düzeyleri değiştirilememiştir (sırasıyla $\geq 0.6\text{ ng/ml}$ veya 0.2 nmol/l ve $\geq 5\text{ pmol/l}$). Bu yeni kriterler 1990'lı yılların sonlarında önerilmiştir ve daha sensitif insülin assey kullanılmaya başlanmıştır. Biyokimyasal testlerden sonra tanı elde edilirse tümör lokalizasyonu ve cerrahi plan açısından görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (28).

Gastrinoma

Zollinger-Ellison Sendromu (ZES) duodenal veya pankreatik gastrinomalardan ektopik gastrin hipersekresyonuna bağlı nadir (insidans 1-1.5 olgu/milyon/yıl) bir endokrin bozukluktur (31). Gastrinoma, F-PNET'in insülinomadan sonra 2. en sık tipidir (24). Sporadik form, sıklıkla 48-55 yaşlar arasındaki kişilerde ve biraz daha fazlaca erkeklerde ortaya çıkmaktadır (54-56%). Hastaların 20- 30%'unda, ZES, MEN1'in bir parçasıdır ve semptomlar daha erken yaşta ortaya çıkar (32-35 yaş). Klinik tablo, şiddetli peptik ülser (olguların 75-98%'inde), gastrik yakınmalara başlı göğüste yanma hissi (44-56%), bulantı/kusma (12-30%), diyare (30- 75%), gastrointestinal kanama (44-75%) ve kilo kaybı (7-53%) ile karakterizedir (32-34). Bu semptomlar gastrin hipersekresyonuna bağlı yüksek gastrik asid üretimi ile bağlantılıdır. Klinik hastalık göstergeleri, proton pompa inhibitörlerinin (PPI) geniş kullanımının bir yansıması olarak son zamanlarda değişmiştir. Bu ilaçlar tipik semptomları maskeleyerek klinik gidiş ve prognoz üzerinde olumsuz bir etkiye yol açabilecek tanı gecikmesine neden olurlar. Aslında, multipl ülserler ve nadir lokalizasyonlu ülserler eskiye göre daha az sıklıkta görölmekte; bunun yerine günümüzde ZES hastalarının çoğunluğunda tek bir tipik duodenal ülsere rastlanmaktadır. Hastaların %50'den azında "Helikobakter Piloni" pozitifdir. Ek olarak, duodenal ülserli hastalarda PPI kullanımını takiben diyarenin iyileşmesi ZES tanısı için anlamlı bir kriter olarak savunulmaktadır (35). MEN1 hastaları, başlangıç belirtisi olarak sıklıkla paratiroid hiperplazisine sahip olsalar da, ZES başlangıcı %45 olguda hiperparatiroidizm tanısından önce gelebilir (36). ZES/MEN1'de kronik hipergastrinemi, gastrik karsinoid (tip 2) gelişimine öncülük eden parietal hücreler ve gastrik enterokromafin benzeri hücrelerin proliferasyonunu stimule edebilir. Sonunda, ZES hastalarının %6'sında, ektopik ACTH salınımına bağlı Cushing Sendromu, klinik durumu komplike edebilir ve prognozu kötüleştirebilir (31). ZES'te primer tümör duodenum (50-

70%) veya pankreasta (25-40%) lokalizedir. MEN1 hastalarında duodenal lezyonlar daha yaygındır (70-90%), genellikle küçük (<1 cm) ve multifokaldirler. Metastazlar çok nadirdir, çoğunlukla >2 cm pankreatik tümörü olanlarda görülür ve öncelikle rejyonel lenf nodlarında ve karaciğerde (70-80% tanı anında) daha sonra kemiklerde (12%) ortaya çıkar (37). Karaciğer metastazlarının varlığı prognoz üzerinde negatif bir etkiye sahiptir, hastaların %25'inde gastrinoma agresif bir seyir gösterir ve 10 yıllık genel sağkalım %30'dur (38). ZES'in biyokimyasal tanısı hiperklorhidri yerine, serum gastrin düzeylerinde uygunsuz bir yükselmenin ortaya konmasını gerektirir. Buna göre, bu hastalarda, hipoklorhidriye sekonder hipergastrineminin görüldüğü otoimmün atrofik gastrit ekarte edilmelidir. Gastrik pH değerinin <2 olmasının yanında, bazal gastrin seviyelerinin >10 kat artması ZES için tanısaldır (32). Yüksek gastrin seviyelerinin en sık sebeplerinden biri PPI tarafından indüklenen hipoklorhidri olduğundan tanısal çalışmalardan en az bir hafta önce bu grup ilaçların kesilmesi gerekmektedir. Bu hastalarda, klinisyenler asid hipersekresyonuna bağlı olası komplikasyonların bilincinde olmalıdır. Tanı şüpheli olduğunda, bazal seviyenin üzerindeki >120 pg/ml gastrin artışı, pozitif sekresyon stimülasyon testi olarak tanımlanmakta ve tanısal kabul edilmektedir (32).

VIPoma

Refrakter diyare ve hipokaleminin bağlantısı ilk olarak Priest ve Alexander (39) ve Verner ve Morrison (40) tarafından sırasıyla 1957 ve 1958 yıllarında tanımlanmıştır. Sadece 15 yıl sonra, 1973'te, sendrom, dolaşımdaki vazoaktif intestinal polipeptid 1 (VIP) ve VIP sekrete eden tümör (VIPoma) ile korele edilmiştir (41). VIPoma, bireylerdeki yıllık tahmini insidansı 0.1/milyon olan nadir bir tümördür (31). PanNEN'ler içindeki yaygınlığı 0.6–1%'dir (11) ve tanı sırasındaki ortalama hasta yaşı 48–51 yaşdır (42, 43).

VIP intestinal ve pankreas sekresyonlarını stimüle, bağırsaktaki elektrolit ve su absorpsiyonunu, yanı sıra gastrik asid sekresyonunu ise inhibe eder. Ek olarak, kemik reabsorpsiyonunu, glikogenolizi ve vazodilatasyonu uyandır. Bu etkiler, klinik tabloda, sulu diyare (en baskın semptom-%100), hipokalemi (< 3 mEq/l), aklorhiri, kilo kaybı (45%), metabolik asidoz, hiperkalsemi (50%), karbonhidrat intoleransı (50%), ve flushing (0–33%) sebebi olmaktadır [44-46]. Diyare büyük dışkı volümü ile karakterize olup günde 6-8 litreyi geçebilir ve

diyet ve/veya antidiyare tedavilerine rağmen gerilemez. Hastaların %53'ünde aralıklı, %47'sinde ise sürekli (31). Belirgin asteni, kas güçsüzlüğü ve kramplar sık, çarpıcı belirtileridir ve hipokalemi ile ilişkilidir. Bu elektrolit değişikliği çok ciddi olabilir (< 2.5 mEq/l) ve kardiyak ritim bozukluğu hatta ani ölüme dahi neden olabilir. Dehidratasyon ve vazodilatasyonun bir sonucu olarak hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bir VIPoma krizi, somatostatin analogları, kortikosteroidler ve agresif sıvı ve elektrolit replasmanı ile tedaviye dayalı, yoğun bakım gerektiren hastalarda, yaşamı tehdit edici olabilir. Ne var ki bazı vakalarda, VIPoma'lar bazen, NF-PanNEN'lerin başlangıcındaki gibi bir klinik tablo gösterirler.

Pek çok VIPoma sporadiktir ve 70-80% pankreastan, sıklıkla da kuyruk kısmından (50–75%) köken alır. Diğer yerler retroperiton, mediasten, akciğer, jejunum ve sempatik gangliondur. Hastaların 40–70%'inde tümörler başlangıçta metastatiktir. VIPoma'lar 4% hastada multifokaldır ve 8.7%'de MEN1 ile ilişkilidir (31).

Tümör karakteristiği ve hastalık prognozu ile ilişkili olarak, Soga ve ark. (42), kendi büyük serilerinde (241 hasta), pankreatik veya ekstrapankreatik tümörler arasında eşlik eden bir sendrom sıklığı (84 vs. 96%), tümör boyutu > 2 cm (79 vs. 100%), malignite yüzdesi (64 vs. 33%) bakımından istatistiksel anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Bu çalışmada pankreatik VIPoma'lı hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %69'du (metastazlı hastalarda %60, metastazı olmayanlarda %94). Mayo Klinik serisinde Smith ve ark. en uzun sağkalımı 15 yıla ulaşan ortalama 3.6 yıllık bir sağkalım bildirmişlerdir (45).

Tanı uyumlu semptomların varlığına ve yükselmiş serum VIP seviyelerine (üç büyük seride ortalama değerler 963, 683 ve 698 pg/ml) dayanmaktadır [43-45]. VIPoma, pankreatik polipeptid, kalsitonin, gastrik inhibitör peptid, gastrin, glukagon, insülin, somatostatin, growth-hormone-releasing hormon ve peptid histidin metiyonin (PHM) gibi ek peptidler üretebilir (44).

Glukagonoma

Glukagonoma, olguların sadece %3'ünün MEN1 sendromu ile ilişkili olduğu, 1/20 milyonluk yıllık tahmini insidansa sahip, çok nadir F-PanNEN'dir. Glukagonoma sendromu tipik olarak nekrolitik migratuvar eritem (NME, 70% olguda), diabetes mellitus (76-94%), kilo kaybı

(70-80%), anemi (80%), glossit (30%) ve tromboembolizm (10-30%) den oluşur. NME'nin etyopatogenezi çoğunlukla bilinmemekte ancak, plazma aminoasit konsantrasyonunun (glutamin ve alanin) ve hiperglukoganeminin sonucu olan hipovitamin B'yi içerdiği düşünülmektedir (47). Glukagonomalarda birlikte fazla miktarda salgılanan pankreatik plipeptit NME ve kilo kaybının gelişiminde rol oynuyor olabilir: aslında gıda alımını inhibe ve enerji harcamasını stimüle ederek glukagonun katabolik etkilerini potansiyalize etmektedir (48). Yüksek glukagon düzeyleri (>500 pg/ml, normal değer 50-200 pg/ml) sendromla ilişkili iken hafif yükseklikler (200-500 pg/ml) karaciğer ve böbrek yetmezliği, yanıklar, Cushing sendromu, diabetik ketoasidoz, hiperosmolar nonketotik durumlar, akut pankreatit, myokard infarktüsü, ciddi enfeksiyonlar ve açlıkla da görülebilmektedir (49). Tanı anında hastaların neredeyse %60'ında metastaz bulunmaktadır (50).

Somatostatinoma

Somatostatinoma, 1/40 milyonluk bir yıllık insidansla, glukagonomadan daha nadir bir PanNEN'dir. Pankreas somatostatinomanın en sık görüldüğü organ olup (%68), bunu duodenum duvarı (%19), ampulla Vater (%3) ve ince bağırsaklar (%3) izler (51). Sadece %1 somatostatinoma MEN1 sendromu ile ilişkili olup, olguların %50'si kadarında Von Recklinghausen hastalığında (nörofibromatozis tip 1) duodenal lokalizasyon bulunur (52). Pankreatik somatostatinomalar genellikle malign olup (%80), büyük boyutlardadır ve karaciğer metastazları bulunur. Nadir olgularda, diabetes mellitusu (insülin salınımının inhibisyonuna bağlı), bilier stazi ve safra taşlarını (bilier motilitenin inhibisyonuna bağlı), diareyi ve steatoru (intestinal motilitedeki değişikliklere ve pankreatik enzim sekresyonundaki azalmaya bağlı) içeren tipik bir sendrom ile ilişkilidir (53).

Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Görüntüleme Yöntemleri

A) Ultrasonografi, Tomografi, Manyetik Rezonans:

Ultrasonografi (US) barsak gazı ya da obezite nedeniyle yeterli sonuç vermeyebilir ve uygulayıcının deneyimine bağlı bir yöntemdir. %25-65 oranında sensitivitesi bulunmaktadır (54). Endoskopik Ultrasonografi (EUS) ise gaz süperpozisyonu olmaması nedeniyle transabdominal US'den daha güvenilir bir yöntemdir. Tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğüne bağlı olmak üzere %80-100 sensitivitesi bulunmaktadır. Pankreasın küçük lezyonlarının tespitinde renkli doppler ile birlikte olması halinde sensitivitesi %79-100'dür. Pankreas başı yerleşimli tümörlerde EUS'nin avantajı, küçük ve multipl tümörlerin lokalizasyonunu belirlemedeki yüksek sensitivite ve ayrıca lokal lenf nodlarının tespitidir. Ancak pankreas kuyruğundaki kitlelerin gösterilmesinde sensitivitesi düşüktür (55,56). Tümör teşhisi ve evrelendirme açısından bilgisayarlı tomografiye (BT) üstündür. İntraoperatif Ultrasonografi (peropUS) EUS'ye benzer özellikler taşımakla beraber pankreas başındaki tümörlerin tespitindeki sensitivitesi daha yüksektir (%90). Özellikle insülinoma gibi küçük hacimli tümörlerde palpasyona yardımcı bir yöntemdir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), kesitsel inceleme yöntemi olması ve kontrast kullanımı ile tam lezyon boyutunun belirlenmesine olanak vermesi, peripankreatik invazyon ve uzak metastazların değerlendirilebilmesi nedeniyle önemli bir yöntemdir. Genel olarak BT'nin sensitivitesi %30 ile %81 gibi geniş bir aralıktadır (57). Eğer BT kullanılacaksa 3 fazlı (prekontrast, arteriyel, venöz) ve pankreas bölgesi 1mm aralıklı ince kesit tomografi kullanılmalıdır. Çift fazlı çok dedektörlü BT ile pankreatik insulinomaların tespitinde sensitivite %94'lere kadar çıkarırken, kalın kesitli BT'de daha düşük (%57) olarak bildirilmiştir. Çift fazlı çok dedektörlü BT ve EUS kombinasyonu ile toplam diagnostik oran %100'e yaklaşmıştır (58).

Manyetik rezonans görüntülemenin (MR) nöroendokrin tümör görüntülemesinde BT'ye üstün olup olmadığı halen tartışmalıdır. MR'nın sensitivitesi konusunda çok çeşitli ve farklı veriler mevcuttur (59).

B) Sintigrafik Yöntemler:

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde en önemli nükleer sintigrafi yöntemi, somatostatin reseptör sintigrafisidir. Doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısa (1-2 dak.) olduğu için yarı ömrü uzun olan birçok sentetik somatostatin analogu geliştirilmiştir (oktreotid, lanreotid, vapreotid, depreotid) ve bunlar arasından oktreotid en çok kullanılanı olmuştur. Beş farklı somatostatin reseptör alt tipi vardır. Bunların hepsi doğal somatostatine bağlanır. Oktreotid ise alt tip 2 reseptöre kuvvetli, alt tip 5 reseptöre zayıf olarak bağlanır (60). Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerinin çoğu alt tip 2 reseptör içerirler (61).

Somatostatin reseptör sintigrafisi endikasyonları:

1. Diğer görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı metastaz ile başvuran hastalarda
2. Cerrahi sonrası somatostatin analogları ile tedavi kararının verilmesi ve tedaviye yanıtın takibi
3. Radyonüklid tedavi düşünülen hastalarda up-take kontrolü

Sintigrafide dikkat edilmesi gereken bir nokta kemoterapi alan hastalarda reseptörler azalabilir veya kaybolabilir. Kemoterapi sonrası yapılan bir sintigrafide yalancı negatiflik oluşabilir (62).

Fonksiyonel ve nonfonksiyonel nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptör sintigrafisinin duyarlılığı değişmemektedir. İnsülinomalar dışındaki fonksiyonel ve nonfonksiyonel GEP NET'lerde benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (62,63).

Tümör boyutu 1cm'nin altında olan lezyonlarda da sintigrafi negatif olabilir. Gastrinomada sintigrafinin duyarlılığı %60-90 arasında bildirilmektedir (64,65). İnsülinomada sintigrafinin başarısı %50 civarındadır (65). Duyarlılığın düşük olması başlıca iki nedene bağlanmıştır. Birincisi, insülinomaların çoğu 1cm'den küçük tümörlerdir. İkinci neden reseptörlerdir. İnsülinomaların ancak %60'ında tip 2 reseptör bulunduğu bildirilmiştir (66,67,68). Glukagonoma ve VIPomada sintigrafinin duyarlılığı %75 civarındadır (69).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), kanser dokusunun proliferatif aktivite, canlılık, ve diğer biyolojik parametreler gibi özelliklerine bağlı olarak metabolik görüntülemeyi sağlar. Proliferatif aktivitesi düşük olan iyi diferansiye nöroendokrin tümörlerin görüntülenmesinde yetersiz kalmaktadır. Proliferatif aktivitesi yüksek, somatostatin reseptörü taşımayan ve az diferansiye nöroendokrin tümörlerde daha başarılı sonuçlar alınmaktadır (70). Sadece somatostatin reseptör sintigrafisi negatif nöroendokrin tümürlü hastalarda son seçenek olarak denenebilir.

C) İnvaziv Radyoloji:

Glukagon, vazoaaktif intestinal polipeptid, somatostatin salgılayan endokrin tümörler ve hormon salgılamayan nöroendokrin tümörler genellikle 3 cm'den büyüktür ve kesitsel görüntüleme yöntemleri ile bu lezyonların saptanmasında problem yaşanmamaktadır (71). Pankreasın en sık görülen nöroendokrin tümörleri olan insülinoma ve gastrinoma ise salgıladıkları güçlü hormonlar nedeniyle genellikle boyutları 1 cm'ye ulaşmadan klinik bulgularla tanı almaktadırlar. İnsülin ve gastrin üreten tümörlerin kendisi ve karaciğer metastazları, anjiyografide erken arteriyel fazdan başlayarak yoğun boyanma gösteren iyi sınırlı lezyonlar olarak izlenmektedir. İnsülinomaların saptanmasında selektif anjiyografinin duyarlılığı %54-82 olarak bildirilmektedir (72,73). Gastrinomaların anjiyografik olarak saptanabilmesi, insülin üreten tümörlere nazaran daha zor olabilmektedir.

Diagnostik anjiyografi ile lokalize edilemeyen ve hormon üreten tümörlerde perkütan transhepatik portal venden kan örnekleme de denenebilir. Sensitivitesi yaklaşık %80'dir (74,75). Yöntemin duyarlılığı tümör boyutundan bağımsızdır. Ancak komplikasyonları olan ve tam lokalizasyon saptanamayan bir yöntemdir.

F-PNET için Tanı Stratejileri

Pankreasın fonksiyonel endokrin tümörleri radyologlara meydan okumaya devam ediyor. Önceki raporlarda hastaların yaklaşık %27 sinde spiral BT ve MRG ile pre-operatif olarak tümörler tespit edilememiştir. EUS'un pancreas başında yerleşen tümörlerin tespitinde duyarlılığı

90–95% iken, kuyruk bölgesindeki lezyonlar için duyarlılık kısıtlıdır, ayrıca EUS pre-operatif evleme için güvenli kullanılamaz. Ektopik yerleşimli, ekstrapankreatik yerleşimli özellikle çapları küçük olan F-PNET lezyonları görüntülemek zordur. Genel olarak angiografi ve venöz örnekleme zor vakalarda bile yüksek maliyet ve teknik sorunlar nedeniyle rutin olarak kullanılmaz. Daha yakın zamanda somatostatin reseptör sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografi MRG ve BT de saptanan küçük şüpheli kitlelerin ve metastazların değerlendirilmesinde sonuçları iyileştirmek adına kullanılmıştır. En iyi sonuçlar intraoperatif palpasyon ve IOUSG'nin, birbirlerini tamamlayıcı doğası nedeniyle, kombinasyonu ile elde edilmiştir. Somatostatin reseptör teknikleri tedavide ve pankreasın fonksiyonel tümörlerinde tedavi izleminde kullanılabilir (76).

NF-PNET için Tanı Stratejileri

Bir çok durumda NF- PNET hastaları spesifik olmayan (kitle, dispepsi) semptomlar ile tesadüfen saptanmıştır. Bu nedenle tanı genellikle geç konur ve bu hastalarda USG ya da BT il tanı görüntüleme yöntemi olarak önerilir. Kesitsel görüntüleme çalışmalarının sayısı ve kalitesinin artışıyla birlikte, bu lezyonların önemli bir yüzdesi asemptomatik hastalarda tesadüfen saptanır.

Radyoloğun rolü MRG, BT veya kontrastlı USG kullanarak tipik hipervasküler paterni göstererek lezyonu karakterize etmektir. Ancak objektif bir karakterizasyon görüntüleme ile mümkün değildir ve tedavi öncesi ince iğne biyopsisi her zaman önerilir. NF-PNET hastalarında prognoz duktal adenokarsinoma göre çok daha iyidir, bu nedenle cerrahi ile birlikte kemoterapi hastalığın ileri aşamalarında endikedir. Tümörün doğru evrelemesi BT veya MR ile elde edilebilir (77). MÇBT ve MRG bulguları hemen hemen aynıdır, ancak geniş ulaşılabilirlik ve pre-operatif evrelemede daha hassas olması nedeniyle ilki tercih edilmelidir (77). Nükleer tıp radyoaktif işaretli ya da somatostatin analogları ile tedaviye fayda sağlayabilir ve uzak metastazları belirleyerek hastalık evrelemesine yardımcı olabilir. Somatostatin reseptör alt tip 2 varlığı tedavi başarısı açısından umut vericidir. Ayrıca bu tümörlerin tedavi takibinde takibinde, uzak metastazların belirlenmesinde ve özellikle opere hastalarda MRG ve BT'de nüks ya da rezidü doku açısından şüpheli lezyonların ayırımında fayda olabilir.

Ayırıcı Tanı

F-PNET tanısı genellikle herhangi bir ikileme neden olmaz. Problem, NF- PNET ile diğer pankreatik kitleler arasında olur ve tümörün radyolojik özelliklerine ve vasküler yapısına göre değişkenlik gösterir. NF- PNET tipik görüntüleme özelliği MRG, USG ya da BT de kontrast madde verildikten sonra solid hipervasküler bir kontrastlanma göstermesidir. Hipervaskülarize karaciğer metastazlarının olması bu tümörlerin karakterizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Asiner karsinom (78) ve seröz kistadenomların solid varyantları (79). solid NF- PNET lezyonları taklit eden, arteriyel pankreatik fazda hipervasküler kontrastlanma paterni gösteren nadir tümörlerdir. Duktal adenokarsinom nadiren ayırıcı tanı gerektiren belirgin kontrastlanma gösterebilir.

Son olarak, hipervaskülarize pankreatik metastazlar, özellikle böbrekten gelenler, aynı paterni göstereceği için dikkatle incelenmelidir (80).

Bununla birlikte, bilinen bir primer tümör ve diğer eşzamanlı veya metakron metastaz varsa ayırıcı tanı basittir. Ayrıca, pankreatik tümörden yıllar sonra saptanan metastazlar sıklıkla multipledir. NF- PNET solid hipovasküler varyantları kesitsel görüntülemeler ile güvenli bir şekilde karakterize edilemezler ve biyopsi her zaman gereklidir. Hipvasküler karaciğer metastazı olsun ya da olmasın, görüntülemelerde infiltrativ bir büyüme paterni saptanırsa görüntüleme ile pankreatik adenokarsinom ile ayırıcı tanı yapılamaz. Eğer tümör özellikle genç kadınlarda geniş iyi sınırlı bir büyüme paterni gösteriyorsa ayırıcı tanıda solid pseudopapiller tümör akla gelmelidir.

Son olarak nadir kistik endokrin tümörler, müsinöz kistik (Özellikle uniloküler lezyonlar) ve solid pseudopapillary tümörlerden, kistik varyantlar içerir, görüntüleme yöntemi olarak ayırt edilemez. Bir intrapankreatik aksesuar dalak F- PNET ne NF- PNET ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Vasküler davranış farklığı ya da MRG daki sinyal yoğunluk farkı nedeniyle ayırıcı tanı yapılabilir.

Cerrahi Tedavi

Pankreatik nöroendokrin tümörlerin (PNET) cerrahi tedavisi, bu kanserlerin farklı biyolojik davranışları ve heterojen sunumları nedeniyle genellikle zordur. Son araştırmalardaki gelişmelerle bu tümörlerin yönetiminde daha kesin tavsiyeler elde edilmiştir (81-83).

Sporadik Hastalık

Sporadik PNET'lerin cerrahi tedavisi, hastalığın evresi ve tümörün biyolojik davranışına göre şekillendirilmelidir.

Primeri Bilinmeyen F-PNET'ler

Primer tümör değerlendirilemeyip ancak endokrin pankreatik tümörün hipersekresyonuna bağlı hormonal sendromun varlığı tespit edildiği zaman, asıl amaç lezyonu tanımlamak olmalıdır. Yüksek kaliteli görüntüleme tekniklerinin yaygın kullanımına rağmen, insülinomalı ve gastrinomalı vakaların %10-20'sinin lokalizasyonu bulunamamaktadır (84,85). Ancak, preoperatif lokalizasyonun saptanamaması kanıtlanmış fonksiyonel hastalığı olan hastalarda cerrahi için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemelidir.

Bu gibi durumlarda yapılan tanısal laparotomi, karaciğer, mide ve mezenterin dikkatli bir abdominal incelemesini içermelidir. Pankreatik bez kocher menevrası ile iyice ortaya koyulmalı ve pankreasın superior ve inferior kenarları tam olarak disseke edilmelidir. Tüm pankreas bezinde ulaşılabilen alanlar iki parmak ile muayene edilmeli ve pankreas parankimi 7.5 veya 10 MHz intra-operatif ultrasonografi (IOUS) ile iyice incelenmelidir. Makroskopik olarak insülinomalar, etrafını çevreleyen parankimden daha sert kıvamda, gri-kırmızı-zımsı kitleler olarak görünürler; ultrason ile incelemede hipoekojenik görünüme sahiptirler. IOUS vakaların %92-98'inde lokalizasyonu saptayabilmektedir (84-86). IOUS ayrıca tümörün ana pankreatik kanal ile ilişkisini saptayabilmekte, enükleasyon veya standart cerrahi rezeksiyon için cerraha yol gösterebilmektedir.

IOUS ile pankreatik gastrinomaların neredeyse %91'ini tanımlamak mümkünse de, duodenal gastrinomalarda bu oran yaklaşık % 30'lara düşmektedir. Bu durumda pankreatik eksplorasyonu takiben duodenum transluminasyonu ve yapılan 3 cm lik bir kesi ile gastrinomaların çoğunluğunun bulunduğu medial duvar değerlendirilmelidir. Duodenotominin doğruluk oranı, elle palpasyon, IOUS veya transluminasyondan daha yüksektir (84,85). Cerrahi prosedür, aynı zamanda, primer lenf nodu gastrinoma riskinde göz önüne alarak hem peripankreatik lenf nodlarını hem de çölyak trunk ve hepatik ligaman lenf nodlarını içermelidir.

Tüm olgularda, spesmenin intraoperative olarak patoloğ tarafından dikkatli bir incelenmesi, lezyonun varlığını doğrulamak için zorunludur. Bu protokol başarısız olursa, "kör" rezeksiyona cesaret edilmeli ve hipersekresyon belirtileri medikal tedavi ile kontrol edilirken hastalar sıkı takibe alınmalıdır (87).

Lokalize PNET'ler

PanNEN lokalize edildiğinde, ameliyat tercih edilen tedavi yöntemidir. Yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, küçük nonfonksiyonel PanNEN lerin tespit edilme sıklığı artmıştır ve tüm küçük ve asemptomatik lezyonların rutin olarak rezeke edilip edilmeyeceğini tartışılır hale gelmiştir (88). 2 cm den küçük insidental olarak saptanan PanNEN'lerde nonoperatif yöntem son zamanlarda savunulmaktadır (89). Nonoperatif yönetimin veri eksikliklerine rağmen bu hastalarda, sıkı bir yıllık izlem Kabul edilebilir bir öneri olarak görülebilir. Bu tümörlerin boyutundaki herhangi bir artış önemli kabul edilmeli ve hastalar cerrahi olarak ele alınmalıdır. Lokalize PanNEN için optimal cerrahi rezeksiyon halen tartışmalıdır. Şuanda temel iki cerrahi yaklaşım kullanılmaktadır; Tipik (pankreatiko düodenektomi, splektomiye içeren veya içermeyen sol pankreotektomi) ve atipik (enükleasyon veya middle pankreotektomi) rezeksiyon. Cerrahi seçimi, teknik hususlar (lezyonun yeri, Wirsung kanalına olan yakınlığı, vb.) ve lezyonun büyüklüğü, yakın organ invazyonu gibi hastalığın agresivitesini gösteren detaylar belirlemektedir (88, 89). Tipik bir pankreas rezeksiyonu, çapı 2 cm den büyük PanNEN'lere, organ invazyonu ve / veya klinik semptomların varlığında her zaman önerilir. Tipik pankreas rezeksiyonu, perioperatif komplikasyon insidansında artışın yanı sıra ekzokrin ve endokrin yetersizlik ile ilişkilidir. Bu ciddi

komplikasyonların görülmesi, küçük ve asemptomatik lezyonların artan sıklıkta insidental olarak saptanması ile birlikte, enükleasyon ve middle pankreatektomi gibi parankim koruyucu tekniklerin veya atipik rezeksiyonlarının artan kullanımına yol açmıştır. Atipik rezeksiyonlar, özellikle küçük boyutlu ve iyi sınırlı PanNEN'lerin cerrahi yönetiminde önerilmiştir (90). Kanserlerin diğer belirtilerinin yokluğunda, tümör boyutu en uygun cerrahi yaklaşım seçiminde ana kriterdir. Halen 2 cm lik çap sınırlı rezeksiyon için oldukça güvenli Kabul edilmektedir (90). Middle pankreatektomi pankreas gövdesindeki küçük tümörler için uygun olabilir. Enükleasyon ise pankreatik kanalın güvenli bir şekilde karunabildiği durumlarda düşünülmelidir. Atipik rezeksiyon ile pankreatik parankimin korunduğu bu teknikler endokrin/ekzokrin fonksiyonun uzun süreli bozulma riskini azaltır (91, 92). Bununla beraber atipik rezeksiyon-da, çoğunlukla geçici ve düşük klinik etkisi olmasına rağmen yüksek oranda pankreatik fistül görülebilir (91). Second-look cerrahi, atipik cerrahi sonrası yüksek grade tümörler için zorunludur. Ayrıca, en son kılavuzlar, nodal örneklemelerin intraoperatif patolojik incelemesinin yapılması gerektiğini önermektedir (93).

Lokal ileri evre PNET ler

Potansiyel küratif rezeksiyonun (R0-R1) mümkün olduğu lokal ileri evre PanNEN'lerde daha agresif bir cerrahi yaklaşım doğrudur. Bir çok yazar, lokal ileri evre PanNEN'lerde pankreas rezeksiyonu sonrası makroskopik olarak temiz cerrahi sınır elde edildiğinde, sağkalımda artış olduğunu savunmaktadır (94). Cerrahi tedavi her zaman lenfadenektomi ile birlikte tipik cerrahi rezeksiyon ve eğer gerekirse ilgili yakın organ veya vasküler rezeksiyonu içermelidir. Distal pankreatektomide rutin olarak splenektomi uygulanması da tercih edilmelidir. Bu prosedür uygulanırken, infiltrasyon varlığında böbreküstü bezi, retroperitoneal doku ve sol böbrek çıkarılabilir. Pankreas başındaki bir tumor kolon invazyonu yaptığında standart veya segmental bir kolon rezeksiyonu gerekirken, mide invazyonu varlığında Whipple operasyonu ile çıkarılabilir. Tümör tüm pankreas bezini içerdiğinde total pankreatektomi uygulanabilir.

Cerrah, portal veya superior mezenterik ven infiltrasyonu olan vakalarda, splenomezenterik partial ven bileşkesine veya superior mezenterik vene segmental rezeksiyon yaparak negatif rezeksiyon sınırı elde edebilir. Buna karşın mezenterik- çölyak aks tam olarak

tutulduğunda, arteriyel rezeksiyon nadiren uygulanır. Çölyak trunk invazyon varlığı distal pankreatektomi için mutlak bir sınırlama değildir, Distal pankreatektomide, daha önceki yayınlarda tarif edildiği gibi ana arterlerin disseksiyonu ya da greft yerleştirilmesinde, çölyak trunk invazyonu varlığı mutlak sınırlama nedeni değildir ancak bu yöntemler intestinal dalların denervasyonuna neden olarak ciddi diyare ataklarına sebep olabilir. Bu tümörlerde lefadenektominin rolü hala tartışma konusudur, ancak hepatoduodenal ligaman, çölyak gövde ve superior mezenterik arter boyunca bölgesel lenf nodu disseksiyonu invaziv PanNEN'ler için standart cerrahi yöntem olmalıdır.

Makroskopik rezidüel dokunun kalacağı, tam bir rezeksiyonun yapılamayacağı masif lokal infiltrasyon ile gelen lokal ileri evre pankreatik kanserlerde, sitoreduktif cerrahi (R2) desteklenmez. Aslında kısmi bir rezeksiyon hastayı, yüksek bir kanama riskine ve tümör hücrelerinin periton içine yayılmasına maruz bırakacaktır. Dahası nüks mutlak olarak gözükür ve yaşam süresini uzatma avantajı olmayabilir.

Metastatik PNET'ler

Cerrahi, metastatik hastalıkta ayrıca önemli bir rol oynamasına rağmen ameliyat öncesi ekstra abdominal hastalık her zaman ekarte edilmelidir. Hepatik cerrahi, metastaz sayısı, lokalizasyonu ve hepatik reserve bağlı olarak çok çeşitli farklı tip rezeksiyonları gerektirebilir (95-97). Operasyon, tek ya da iki aşamalı olarak gerçekleştirilir ve her zaman doğru bir IOUS değerlendirme gerektirir. 5 yıllık sağ kalım oranları tam rezeksiyon yapılabilen hastalarda %60-80, tam bir rezeksiyon yapılamayan hastalarda ise %30'dur (98-101). Fakat hastalarının %75'inin fazlasında multifokal ve bilateral metastatik karaciğer tutulumu nedeniyle radikal bir karaciğer rezeksiyonu, ancak hastaların %20'inden azında mümkündür (98). Buna rağmen rekürrens; 16 – 20 aya ulaşan median sürede meydana gelir ve 5 yıllık yaşam süresi %50-60 oranındadır [102]. Debulking rezeksiyon (R2), multimodal bir yaklaşımın bir parçası olarak (kombine yada takip eden diğer ablatif tedaviler, peptid reseptör radionüklid tedavi, biyoterapi ve kemoterapi) palyatif amaçlı tümör yükünün %90'dan fazlasının güvenli çıkarılabildiği tüm hastalarda alternatif bir öneri olabilir (97). Metastatik hastalık, başlıca trans-arteriyel embolizasyon (TAE), trans-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve radiofrekans ablasyon (RFA) gibi diğer girişimsel prosedürler ile

ayrıca tedavi edilebilir (97, 103). Bu prosedürler, tek başına lokorejyonel ablasyon tedavisi veya palyatif cerrahiye yardımcı olarak kullanılabilir. TAE veya TAKE, multipl veya büyük karaciğer metastazlarında kullanılabilen girişimsel radyoloji yöntemleridir. TACE prosedürünün tümör boyutunun küçültülmesindeki etkisi kanıtlanmasına rağmen, Metastatik PanNEN'ler için TAKE sonrası hayatta kalma ile ilgili veriler hala yetersizdir (104, 105).

RFA'nın rolü hala seçilmiş hastalarla sınırlı olmasına rağmen, düşük morbidite oranı nedeniyle intraoperatif veya perkutan yaklaşımla uygulanabilir (106). Sitoredüktif cerrahi anrezektabl metastazı olan hastalarda primer tümörün tümör yükünü azaltarak kitle ile ilgili semptomları hafifletmek için seçilmiş vakalarda önerilmiştir. Ayrıca retrospektif analizler debulking sonrası ölçülebilir bir sağkalım olduğunu göstermiştir (107).

Karaciğer transplantasyonu hastaların% 1'i ile sınırlıdır. Bu yaklaşımın ana kriterleri, diğer invazif prosedürler uygun olmayan çok sayıda metastaz varlığını, ekstra abdominal hastalığın olmadığını, düşük Ki-67 değerini ve hastalığın tanı sonrası 1 yıl stabil olmasını içerir. Bununla birlikte, karaciğer metastazlı PanNEN'lerde transplantasyon sonrası sonuçlar heterojendir ve etkinliği hala net olarak belirli değildir (83).

10.2.5 Laparoskopik yaklaşım

Distal pankreatektomi ve enükleasyon laparoskopik olarak güvenle uygulanabilir. Minimal invaziv cerrahinin avantajları, postoperative ağrının az olması, daha iyi kozmetik sonuç, hastanede kalış süresinde azalma ve hızlı postoperatif iyileşmedir. Pankreatik fistül oranları açık cerrahi sonrası görülen oranlarla kıyaslanabilir. Benign olduğu tahmin edilen PanNEN'lerde laparoskopik rezeksiyon güvenli ve uygulanabilir olduğu kanıtlanmış iken, malign olgularda hala tartışmalı bir yöntemdir. Laparoskopik yaklaşım insulinolar ve küçük nonfonksiyonel tümörler için uygun bir yaklaşımsada, gastrinolar için laparoskopik cerrahinin rolü sınırlıdır (108, 109).

Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) Sendrom ile ilişkili PNET

MEN 1’li hastalarda gastrinoma (%54), insülinoma (%18) ve non-fonksiyonel tümörler (%80-90) gibi PanNEN ‘lerin çeşitli tipleri senkron veya metakron olarak sıklıkla gelişir. MEN1 gibi herediter hasatalıklar ile ilişkili PNET’lerde, hastalığın yüksek rekürrens oranı ve multisentrik olması nedeniyle cerrahi strateji değişir. Günümüzde fonksiyonel bir tümörde (insülinoma gibi) ve tumor ile ilişkili semptomları olan vakada cerrahi zorunlu iken, 2 cm den küçük fonksiyonel olmayan PanNEN’lerde veya gastrinomalarda cerrahi tedavi hala net olarak belli değildir (110-112). Küçük fonksiyonel olmayan PNET’ler sıklıkla asemptomatiktir ve modern kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın olarak kullanımıyla artan sıklıkla tespit edilmektedirler. MEN1 ‘li hastalarda sadece birkaç küçük tümör sağ kalıma etkilidir veya karaciğer metastazı geliştirir. En son çalışmalar göstermektedir ki aktif olarak takip edilen küçük lezyonlar sadece tümör çapı 2 cm den büyük olduğunda ve /veya takip sırasında tümör büyüdüğünde veya metastaz yaptığında opere edilmelidir (112).

Benzer şekilde küçük gastrinomalı hastaların cerrahi tedavi olmadan da mükemmel uzun dönem sağ kalıma sahip olmaları ve Zollinger–Ellison sendromunun medikal tedavi ile kolayca kontrol altına alınmasından dolayı cerrahi tedavi sıklıkla 2 cm den büyük tümörlere önerilmektedir.

Cerrahi tedavi endikasyonu gerekliliğinde prosedür enükleasyondan total pancreatektomiye kadar değişiklik göstermektedir (86, 110). Total pankreatektomi etkili bir tedavi olmasına rağmen sıklıkla tavsiye edilmez, total pankreatektomi prosedürü hastalığa bağlı yüksek mortalite oranına sahip aile öykülü hastalara ve multisentrik hastalarla sınırlandırılır. Enükleasyon nadiren gerekli bir prodedürdür, sıklıkla küçük fonksiyonel olmayan PanNEN lere veya insülinomalar gibi benign fonksiyonel lezyonlara uygulanır. Multisentrik lezyonların oranının çok artması nedeniyle, IOUS kullanımı sıklıkla zorunlu hale gelmiştir. IOUS, subtotal distal pankreatektomi yapıldığında, doudenal submukozadaki ve pancreas başına lokalize tümörlerin tespit edilip enükleasyon işlemi yapılmasında kullanılabilir. Gastrinomadan şüphelenilen hastalara bu işlem uygulandığında sıklıkla “Thompson prosedürü “olarak adlandırılır. Gastrinomalı hastalara pankreatikoduodenektomi yapıldığı zaman genellikle yüksek kür oranları elde edilir (%77-100), fakat bu prosedür nadiren önerilmektedir (110, 113). Bunun

sebebi postoperatif ve uzun dönem morbiditenin yüksek olmasıdır. Ayrıca konservatif tedavi ile gidilen 2 cm den küçük gastrinomali olgularda uzun dönem sağ kalımın giderek artması da (15 yılda %100) buna bir sebeptir (111). Pankretikoduodenektomi lenfadenopatinin mevcut olduğu pankreas baş veya duodenal büyük tümörlerde tavsiye edilebilir.

Son gelişmelere rağmen nöroendokrin tümörlere yaklaşımımız, zor olmaya devam etmesine rağmen uygun cerrahi tedavidir (114). Optimal cerrahi strateji her zaman, hastanın semptomları, eşlik eden durumlar ve yaşam beklentisi gibi tümörün meydana getirdiği özelliklere uygun olarak değerlendirilmelidir. Bu nedenle bu hastalar, cerrahi endikasyonları optimize etmek ve operatif morbiditeyi azaltmak için, deneyimi yüksek merkezlere sevk edilmelidir. Ayrıca özellikle ilerlemiş hastalıkta hasta ile doğru bir iletişim kurmak ve multidisipliner karar verme, hastalığın yönetiminde önemli unsurlardır.

Kemoterapi:

Kemoterapi birçok gastroenteropankreatik tümörün tedavisinde altın standart olarak kabul edilmekle beraber, yalnızca az sayıda hastada grubunda gerçek tümör yanıtı oluşmaktadır. Ki-67 proliferasyon indeksi %10 ve üzerindeki hastalar sitotoksik tedaviden yarar görmektedir. Metastatik olupta küratif cerrahi tedavi mümkün olmayan hastalarda sitotoksik tedavi bir opsiyon olarak kullanılabilir. Streptozotisin ile tek ajan kemoterapi cevap oranları %36-42 arasında değişmektedir (115,116,117). Bu nedenlerle tüm dünyada monoterapinin yerini kombinasyon kemoterapileri almış durumdadır. Streptozotisin, 5- fluorurasil ve doksorubisin içeren kombine tedavi rejimleri sık olarak kullanılmaktadırlar. Halen streptozotisin ile 5-FU ve doksorubisinli kombinasyonlar altın standarttır (118,119). Yüksek proliferatif indeksi (Ki-67 >%20) olanlarda sisplatin ve etoposid kombinasyonu denenebilir (120). Doksorubisin uygulamasında kardiyotoksisiteye, streptozotisin uygulamasında da nefrotoksisiteye dikkat edilmelidir. Tümör cevap oranları genelde iyidir (%42-65) ancak rekürrens hızlı görülür ve median sağkalım 15 ay civarındadır.

Hormonoterapi (somatostatin ve analogları):

Doğal somatostatin, santral sinir sisteminde, gastrointestinal sistemde ve pankreasta yaygın olarak eksprese edilmektedir. Hedef dokuda, somatostatin, 5 alt grubu bulunan somatostatin reseptörlerine (sst1-5) bağlanarak etki gösterir. Somatostatin, büyüme hormonu, glukagon, insülin, gastrin, sekretin, TSH, VIP, ve büyüme faktörlerinin salınımını azaltarak endokrin, parakrin, otokrin ve ekzokrin fonksiyonları düzenler. Doğal somatostatinin yarı ömrü çok kısadır. Bu nedenle metabolik olarak daha stabil ve yarı ömrü daha uzun “Oktreotid” (yarı ömrü 1.5-2 saat) ve “lanreotid” (yarı ömrü 2.5 saat) gibi analogların kullanıma girmesi ile bu sorun çözülmüştür. “Oktreotid” ve ona yapısal benzerlik gösteren “lanreotid” sst-2’ye yüksek affinite ile, diğerlerine orta derecede affinite ile bağlanır. Sst-1 ve sst-4 e affinitesi yoktur (121). Somatostatin analoglarının klinik faydası tümör hücrelerinde somatostatin reseptörlerinin bulunması ile iliskilidir (122). Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin >% 80 oranında somatostatin reseptörlerini eksprese ettiği bildirilmiştir. Somatostatin analogları semptomatik iyileşme, primer tümörde ve metastazlarda küçülme sağlamaktadır (123,124). Somatostatin analoglarının antiproliferatif ve antimitotik etkileri mevcuttur. İnsülinomalar %50 oranında sst-2’yi eksprese ederler. Bu nedenle insülinomalarda somatostatin analogları ile hipogliseminin engellenmesi ancak %50 olguda sağlanabilmektedir (121,125). “Oktreotid” ve “lanreotid”in uzun etkili depo preparatlarının kullanımı idame tedavide etkin olmuştur.

Tedavi sırasında uzun süreli kullanımda “taşiflaksi” nedeniyle ilaca yanıtızlık sorunu oluşabilir. Somatostatin analoglarının hormon üretimi ve tümör büyümesi üzerine olan inhibitör etkilerinin ortadan kalkabildiği bildirilmektedir . Taşiflaksinın mekanizması açık değildir. Reseptörlerde “down” regülasyon taşiflaksiden sorumlu tutulan mekanizmadır. Median cevap süresi 12 ay olarak bildirilmektedir. Taşiflaksi gelişmesi durumunda kullanılan preparatın dozunun arttırılması denenebilir. Somatostatin analoglarının iyi bilinen uzun dönem kullanımda başlıca yan etkisi, kolesistokinin salınımının inhibisyonuna bağlı olarak, safra taşı gelişimidir.

Radyonüklid Tedavi:

Radyonüklid tedavide hedef doku eksternal radyoterapi ile absorbe edebileceği dozdan daha fazla radyasyona maruz kalır. GEP NET'ler genel olarak diğer solid tümörlere göre radyoterapiye daha dirençlidir. Ancak reseptör aktiviteleri sayesinde radyonüklid tedavi uygulanabilmesi nöroendokrin tümörler için bir avantajdır. Oktreotid sintigrafisinde tumor dokusunda yeterli aktivite tutulumunun olması, klasik tedavi yöntemlerine cevap alınamaması, fonksiyonel olanlarda semptomlarda artış olması veya radyolojik olarak tumor progresyonunun gösterilmiş olması durumunda radyonüklid tedavi denenebilir (126).

Bugüne kadar GEP NET'lerde radyonüklid tedavi genellikle diğer tedavi yöntemlerine cevap vermeyen ve progresyon gösteren olgularda uygulanmıştır. Radyonüklid tedavi adjuvant olarak düşünülebilir ve reseptör pozitif tümörlerde cerrahi sonrası gizli metastazların tedavisi için kullanılabilir. Ayrıca non-rezektabl tümörlerde neoadjuvan tedavi olarak denenmektedir (127,128). Gebelik en önemli kontrendikasyonunu oluşturmaktadır.

İnterferon Tedavisi:

İnterferon- α tek başına denenebileceği gibi somatostatin analogları veya kemoterapi ile kombine de kullanılabilir. Tümör proliferasyonu inhibe edici etkileri yanında özellikle hepatik metastazlarda fibrozis gelişimini kolaylaştırıcı etkileri ve immunmodülatör etkileri mevcuttur. Biokimyasal cevap oranı %44 ve semptomatik cevap oranı %40–70 arasında bildirilmektedir. Tümör boyutlarında küçülme %10–11 oranında gelişmektedir. İnterferon apoptozu uyardığı ve tümör hücrelerinin metastazlarında tümör boyutlarında anlamlı değişiklik olmadan tümör içi fibröz doku artışı gelişmektedir. Bu da biyokimyasal cevap ve tümör boyutlarında küçülme şeklinde gelişen cevap oranlarındaki farkı açıklayabilir.

Somatostatin analogları ile kombine edilmesinin analoglara bağlı taşiflaksi gelişimini azalttığı ifade edilmektedir. Oktreotid ve interferon tedavisinin additif ve sinerjistik etkileri olduğu ifade edilmistir. Bununla birlikte bu şekilde tedavi edilen hastaların sayısı azdır.

Karaciğer Metastazlarında Tedavi:

Pankreas nöroendokrin tümörlerinin, özellikle nonfonksiyonel olanlarının, tanı konulduğu sırada karaciğerde metastaz saptanma olasılığı ender rastlanan bir durum değildir. PNET'lerde tanı anında %30-85 karaciğer metastazı vardır (130,131). Diğer malignitelere göre nöroendokrin tümörler daha yavaş seyirli olup, tedavi edilmeyen karaciğer metastazlı olgularda bile %13-54 arasında değişen beş yıllık sağkalım oranları bildirilmektedir (129,132). Ancak küratif karaciğer cerrahisi ile 5 yıllık sağkalım %71-85'lere çıkmaktadır (133). Metastazlar birçok farklı tedavi yönteminden yarar görmektedir. Karaciğer metastazlarının tedavisinde seçilmesi gereken ilk yöntem küratif cerrahi rezeksiyon olmalıdır. Ancak küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı, buna karşın kitle etkisi veya hormonal salınım nedeni ile ciddi semptomları olan hastalarda ise kitle küçültücü cerrahi veya karaciğer transplantasyonu da diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (134,135). Küratif cerrahi rezeksiyonda ideal olan 1 cm'lik temiz cerrahi sınırın elde edilmesidir (136). Ancak teknik olarak uygun olmayan olgularda temiz cerrahi sınırlar bile sağkalıma etkilidir. Tüm çalışmalarda küratif amaçlı yapılan rezeksiyonlardan sonra sağkalım oranlarının ve semptomsuz yaşam süresinin belirgin olarak uzadığı görülmektedir (137,138). Hastalığın yavaş seyirli olması nedeniyle özellikle yaygın karaciğer metastazlarının tedavisinde agresif girişimlerden kaçınılmalıdır. Hayatı tehdit eden veya klinik olarak semptomlara neden olan tümörlere ana kitlenin %90 oranında çıkarabileceği durumlarda palyatif amaçlı kitle küçültücü girişim yapılması önerilmektedir (134) . Ancak tumor rekürrensının %76 gibi olduğunu ve yarısının ilk 2 yılda gerçekleştiğini akıldan çıkarmamak gerekir.

Rezeksiyon sonrası kalacak parankim hacminin yetersizliği nedeniyle rezeksiyon uygulanamayan hastalarda preoperatif transkateter intra-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve/veya portal ven embolizasyonu ile hem tümör hacminde küçülme, hem de sağlam karaciğer parankiminde hipertrofi sağlanarak güvenli rezeksiyon yapma olanağı sağlanabilir. Karaciğerde bilobler yaygın hastalık varlığında ana lezyonun çıkartılarak kitle küçültücü girişim yapılmasında önerilen bir yöntemdir. Özellikle semptomatik hastaların bu girişimden yarar gördüğü bilinmektedir. Geriye kalan lezyonlara ise sistemik kemoterapi ile birlikte TAKE veya radyofrekans ablasyon gibi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Tümör çapı <4 cm olup, en fazla 8-10 adet metastazı olanlara radyofrekans ablasyon uygulanabilir. Metastazları koterize etmek veya perkütan alkol injeksiyonu semptomların kontrol edilmesinde etkili olabilir. TAKE,

endokrin tümörlerin karaciğer metastazlarında sistemik kemoterapi ya da somatostatin analogları ile yapılan medikal tedavilere yanıt alınamayan olgularda %66-100 semptomatik yanıt, %33-80 morfolojik yanıt alındığı bildirilen etkinliği kabul edilmiş bir palyatif tedavi yöntemidir (139,140,141). Bazı ekoller ana kitlenin %90 oranında çıkarılabileceği olgularda palyatif amaçlı kitle küçültücü (debulking- sitoreduktif) girişim yapılmasını önermektedir (134). İyi seçilmiş hasta gruplarında karaciğer naklininde sağkalım ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (142). Karaciğer nakli planlanan hastada ekstrahepatik hastalık olmamalıdır. Ayrıca hastalığın kontrol altında veya asemptomatik olduğu olgularda da transplantasyon planlanmamalıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 2007-2014 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tedavi edilen pankreatik endokrin tümör hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait klinik bilgiler, hastane arşiv sisteminden tarandı. Hasta takip bilgileri poliklinik kayıtlarından, telefon ile çağrı ve nüfus kayıtlarından güncellendi. Elde edilen bilgiler Microsoft Excel ortamında hazırlanan veri tabanına kaydedildi. Tedavi edilen 35 pankreatik nöroendokrin tümör hastası retrospektif olarak irdelendi. Ancak verileri tam olan 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastalara ait klinik, patolojik ve sağkalım verilerinin kıyaslanması planlandı. Patoloji preparatlarına uygulanan immunhistokimyasal incelemelerden çıkan veriler kıyaslamaya dahil edildi.

Hastaların demografik verileri ve klinik bilgilerinden preoperatif radyolojik tetkikleri, uygulanan operasyon tipi, operasyon sırasındaki bulgular, postoperatif morbidite, poliklinik takip bilgileri kaydedildi.

Preoperatif radyolojik tetkik olarak tüm hastalara Doppler US yapıldı. Hastalara ikinci sıklıkta radyolojik tanı aracı olarak Bilgisayarlı Tomografi (BT) tercih edilmiştir. Diğer invaziv ve noninvaziv tanı yöntemleri (Endoskopik Ultrasonografi (EUS), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Manyetik Rezonans Kolanjio Pankreatografi (MRKP)) rutin kullanılmamıştır. Pankreatik nöroendokrin tümör olduğundan kuşku edilen hastalar Somatostatin Reseptör Sintigrafisi (SRS) çekilmiştir.

Tümör yerleşimine göre hastalara pilor koruyucu veya standart (whipple) pankreatikoduodenektomi, distal pankreatektomi ve enükleasyon uygulanmıştır. Lokal invazyon, vasküler invazyon, uzak metastaz bulguları olan tüm tümörler düşük dereceli karsinom olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Versiyon 22.0 istatistiksel paket programını kullanarak yapılmıştır. Frekans tablolarında sözel değişkenler için sayı ve yüzdelere oluşturulmuştur ve ayrıca değişkenlere ilişkin ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler elde edilmiştir. Çapraz tablolar yapılarak ki-kare analizi sonucunda p değeri 0,05 küçük çıktığı durumlar için gruplar arası ilişki istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir. Ayrıca bağımlı ve bağımsız

değişkenler için regresyon yöntemi ile değişkenler arasındaki ilişkiler incelenmiştir Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsmirnov testi ile kontrol edilmiştir. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlamadığında ise fischertest kullanılmıştır. p değeri 0,05 küçük çıktığı durumlar için değişkenler arası ilişki istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir.

BULGULAR

İstatistiksel analizler IBM SPSS Versiyon 22.0 istatistiksel paket programını kullanarak yapılmıştır. Frekans tablolarında sözel değişkenler için sayı ve yüzdelere oluşturulmuştur ve ayrıca değişkenlere ilişkin ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler elde edilmiştir. Analiz yöntemi olarak Mann Whitney U ve ki-kare analizleri yapılarak elde edilen sonuçlarda p değeri 0,05 küçük çıktığı durumlar için gruplar arası ilişki istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, oran ve frekans değerleri kullanılmıştır. Sağkalım oranlarının hesaplanmasında Cox regresyon ve Kaplan Meier yöntemleri uygulanmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlamadığında ise fischertest kullanılmıştır. p değeri 0,05 küçük çıktığı durumlar için değişkenler arası ilişki istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir.

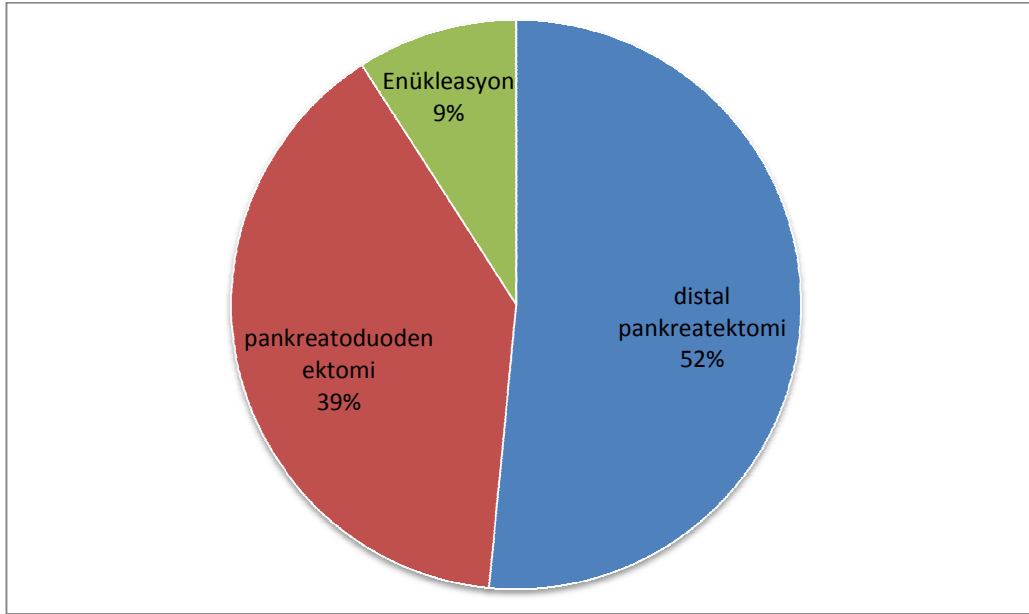
Çalışmaya alınan toplam 33 hastalara ait demografik veriler irdelendiğinde, ortalama yaşının $52,9 \pm 2,11$, en yaşlısının 78, en gencinin 32 yaşında olduğu görüldü. Hastaların 15'i (%45,5) kadın, 18'i (%54,5) erkek idi. Erkek/kadın oranı, 1.2/1 olarak hesaplandı.

Tablo 10: Hastaların demografik özellikleri

		Ort. $\pm$ s.s. /n-%	Med(Min-Max)	p
Yaş		$52,9 \pm 2,11$	46 (32-78)	,000
Yaş	Kadın	48,4 46,1%	45 (32-66)	,000
	Erkek	56,6 53,9%	54 (39-78)	,000

Tümörlerin 30'i (%90,9) nonfonksiyonel ve 3'i (%9,1) fonksiyoneldi. Preoperatif radyolojik, ince kesit BT 22 (%61,1) en sık kullanılan yöntemdi. Özellikle fonksiyonel grupta intraoperatif US' de yaygın olarak kullanıldı.

Hastaların %52'sine distal pankreatektomi, %39'una Whipple operasyonu, %9'una Enükleasyon operasyonları uygulanmıştır. Grafik- 1'de hastalara uygulanan operasyon tiplerinin dağılımı görülmektedir.



Grafik 1:

Hastaların operasyon ile ilgili bilgileri tablo 11’de özetlenmiştir. Tümör çapları 0,4 cm ile 23 cm arası değişmekle birlikte ortalama 1,3 cm olarak hesaplandı. Lenf nodu disseksiyonu yapılan 10 olgudan alınan toplam 124 lenf nodunun 46 (%37,1) tanesinde lenf nodları metastatik olduğu saptandı. Metastatik olanlarda çıkarılan lenf nodu ortalama sayısı 4,6 , disseksiyon yapılan tüm lenf nodlarının ortalama sayısı ise 12,4 idi.

Tablo 11: Hastaların operasyon bilgileri

	No.	%
Lenf nodu disseksiyonu		
Yapılmayanlar	15	41,7
Yapılanlar	21	58,3
Metastatik olanların sayısı	15	41,7
Karaciğer metastazı	6	16,7
Ekstrapankreatik invazyon	7	19,4
Cerrahi sınır pozitifliği	6	16,7
Multifokal olanlar	4	11,1

Toplam 33 hastanın 6 tanesi survey dönemde olmak üzere toplam 6 mortalite gelişti. Nüks, prognozu tam olarak bilinen, 33 hastanın 17 (%51,5) tanesinde saptandı. Ve bu 17 hastanın 6 (%35,2) tanesinde ölüm olayı gerçekleşti. **Beş yıllık genel sağkalım %81,8 (S.E. $\pm 0,035$) olarak hesaplandı.**

Patolojik bulguların hasta sayılarına göre dağılımları tablo 12’de vurgulanmıştır. Ki-67 ortalaması %9,81 olarak saptanmıştır. On büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının ortalamaları ise 5,39 (0-63) olarak bulunmuştur. Güncel klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre hasta sayılarının dağılımları tablo 13’de vurgulanmıştır.

Tablo 12: Patolojik bulguların dağılımı

	No	%
Vasküler invazyon olanlar	16	48,5
Perinöral invazyon olanlar	15	45,5
Lokal invazyon durumu		
Kapsül ve peripankreatik invazyonu olmayanlar	13	39,4
Sadece kapsül invazyonu olanlar	20	60,6
CD10 (+)	4	12,1
Sitokeratin 19 (+)	11	33,3

Tablo 13: Güncel klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre hastaların dağılımı (n=33)

	No	%
Grade 1	15	45,5
Grade 2	11	33,3
Grade 3	7	21,2

Klinik parametrelerden operasyon sırasında karaciğer metastazı olması ($p=0,02$) ve cerrahi sınır pozitifliği ($p=0,04$) nüks ile ilişkili olarak bulundu ($p<0,05$). Diğer parametreler olarak multifokalite ($p=0,09$) ise nüks ile ilişkisiz olarak bulundu (p değerleri $>0,05$). Tümör çapı ≥ 2 cm olan 27 hastanın 17 tanesinde nüks var iken, tümör çapı <2 cm olan 6 hastanın hiçbirisinde nüks görülmemiştir. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,028$).

Işık mikroskopisinde konvansiyonel patolojik parametrelerin kendi aralarında ve nüks ile ilişkili olup olmadıklarına baktığımızda perinöral invazyon ($p=0,04$), kapsül invazyon ($p=0,03$) ve nüks görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri $<0,05$). Tümör de sadece vasküler invazyon ($p=0,06$) nüks ile ilişkisiz olarak bulundu (p değerleri $>0,05$). Lenf nodu disseksiyonu yapılan 10 hastada lenf nodu metastazı ($P=0,26$) olması ile nüks arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Mitoz sayısı ($p=0,02$) çokluğu nüks ve vasküler invazyon ($p=0,014$) ile ilişkili olarak bulundu (p değerleri $<0,05$).

İmmunhistokimyasal incelemelerde Ki-67 yüksekliği nüks ($p=0,01$), perinöral invazyon ($p=0,024$) ve vasküler invazyon ($p=0,047$) ile ilişkili olarak bulundu (p değerleri $<0,05$). Ki-67 yüksekliği ile operasyon sırasında karaciğer metastazı olması ($p=0,122$) ve mitoz ($P=0,120$) gibi diğer ışık mikroskopisi bulguları ilişkisiz bulundu (p değerleri $>0,05$). CD10 ($p=0,141$) ve sitokeratin 19 ($p=0,246$) pozitifliği ile nüks ve diğer patolojik bulgular ilişkisiz olarak bulundu (p değerleri $>0,05$). Ayrıca CD10 pozitifliği ile sitokeratin 19 pozitifliği arasında da ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Hastaların WHO 2010 sınıflandırmasına göre prognozları tablo 8’de verilmiştir. WHO 2010 sınıflaması ile vasküler invazyon ve peripankreatik invazyon ilişkili olarak bulundu (p değerleri $<0,05$). Sadece nüks ile WHO 2010 sınıflamasına göre aralarında ilişki bulunamadı ($p=0,285$) ($p>0,05$).

WHO 2010 sınıflamasında grade 3 grup üzerinde değerlendirildi. Grade 1 toplam 15, grade 2’de toplam 11 ve grade 3’de 7 hastanın nüks ile ilişkisine bakıldı, nüks ve diğer parametreler ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p değerleri $>0,05$).

Tablo 14: Hastaların güncel klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre nüks ve sağkalım dağılımları (n=33)

	Hasta		nüks		Ölüm	
	No	%	No	%	No	%
Grade 1	15	45,5	4	25,0	2	33,3
Grade 2	11	33,3	6	37,5	3	50,0
Grade 3	7	21,2	6	37,5	1	16,6
Toplam	33		16		6	

Kaplan-Meier ile yapılan sağkalım analizlerinde, genel sağkalıma etkili olabilecek parametreler karşılaştırıldığında tablo 9’da sonuçlar elde edilmiştir.

TNM Evre I olan 3 olgunun hiçbirinde ölüm gerçekleşmemiştir. Evre II olan 10 olgunun 2’si ölmüş; 8’i (% 80) ise yaşamaktadır. Evre IIB olan 3 olgunun 1’i ölmüş; 2’si (% 66,3) ise yaşamaktadır. Evre III olan 8 olgunun 2’si ölmüş; 6’si (% 75) ise yaşamaktadır. Evre IV olan 9 olgunun 1’i ölmüş; 8’si (%89) ise yaşamaktadır.

Evrelere göre sağ kalım oranları analiz edilip değerlendirildiğinde ortalama 5 yıllık sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. (p:0.006; p<0.05). Evre I olan olguların sağ kalım süreleri, Evre IIB (p:0.002; p<0.05) ve Evre IV (p:0.04; p<0.05) olan olguların sağ kalım sürelerinden anlamlı şekilde uzundur. Diğer evrelere göre olguların sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 15: Prognostik parametrelerin sağkalım üzerine etkisi

	Sağkalıma etkisi		P değeri ($p < 0,05$ anlamlı)
	Var	Yok	
Tümör çapının ≥ 2 cm olması		+	0,310
Lenf nodu metastazının olması	+		0,018
İlk operasyon sırasında karaciğer metastazı olması		+	0,242
Takipte nüks gelişmesi	+		0,011
Evre 1	+		0,006
Evre 2A		+	0,156
Evre2B	+		0,002
Evre3		+	0,065
Evre 4	+		0,041
Tümörün multifokal olması	+		0,038
Cerrahi sınırdaki tümörün devam etmesi		+	0,862
Patolojik parametreler			
Vasküler invazyon (+)		+	0,231
Perinöral invazyon (+)		+	0,657
Sadece kapsül invazyonu (+)		+	0,341
Ki 67			
$\geq \%2$		+	0,182
$> \%2$		+	0,176
$\geq \%3$	+		0,066
$> \%3$	+		0,042
Mitoz sayısı(10 BB): <2 , 2-10, 10 $<$ olması	+		0,001
CD10 (+)		+	0,747
Sitokeratin 19 (+)		+	0,139
Grade 1, Grade 2, veya Grade 3 olmak		+	0,517

TARTIŞMA

Pankreatik endokrin tümörler (PNET'ler) pankreasın yaygın olmayan neoplazmlarındandır. PNET'li hastaların klinik gidişi değişkendir ve hastalığın büyüklüğüne bağlıdır. PNET'li hastalar pankreatik adenokarsinomlu hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler(164). PNET'lerin klinik yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirse de rezeksiyon hala erken evre hastalık için tek küratif tedavi olarak kalmaktadır. Kemoterapi, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, biyoterapi, polipeptid radyonüklid reseptör tedavisi, antianjiyojenik tedavi ve tek başın selektif internal radyoterapi, PNET'ler için alternatif tedavi yaklaşımları uzun dönemde sağkalım faydası göstermekte başarısız olmuştur.

Operatif rezeksiyon, PNET'li hastalarda kür potansiyeli olan tek tedavi yöntemidir. Diffüz metastazı olmayan hastalarda operatif rezeksiyon daha etkilidir. Tümörleri tamamen rezeke edilmiş hastalar genelde daha iyi prognoza sahiptir ve seçilmiş ileri evre hastalarda agresif cerrahi tedavi de hayatta kalma süresini uzatabilir. SEER veritabanını kullanarak yapılan çalışmalar gelişmiş bir sağkalım gösterdi, rezeksiyon yapılan hastalarda medyan sağkalım süresi 58-97 ay iken, rezeksiyon yapılmayan hastalarda bu 15-21 aydır (149,153). PNET'lerle ilgili birçok retrospektif çalışma prezentasyon modu ve postoperatif prognoz hakkında değerli bilgiler vermektedir. Önemli prognostik faktörlere fonksiyonel bir tümör varlığı, tümör büyüklüğü ve metastaz olması gibi sınıflama ilişkili faktörler ve mitoz oranı, nekroz varlığı, perinöral invazyon, pozitif immunohisyo kimyasal işaretlenmeler ve artmış Ki-67 indeks oranı gibi evreleme faktörleri dahildir (18,20,154,155). Bizde kendi serimizi bu parametreler açısından literatürün ışığında irdledik.

Prognozu etkileyen önemli bir prediktör PNET'lerin fonksiyonel durumudur(103,154). Çalışmaların çoğu fonksiyonel neoplazmların nonfonksiyonel olanlara kıyasla daha iyi prognoza sahip olduklarını göstermiştir (160,161). Diğer çalışmalar fonksiyonel neoplazmların etkisinin olmadığını ya da daha kötü prognozlu olduğunu göstermiştir (162).

Halfdanarson et al. (10), yaş ve evre gibi diğer belirleyiciler için düzeltme yaptıktan sonra fonksiyonel PNET'lerin daha iyi prognoza sahip olduğu SEER verilerini gözden geçirdi. Prognoz zamanla daha iyi hale geldi ve evre değişimi ile açıklanamıyordu; veri öneriyor ki daha agresif cerrahi tedavi ya da iyileştirilmiş medikal bakım daha iyi prgnozla sonuçlanıyor (10).

Fonksiyonel neoplazmların daha iyi prognoza sahip olduğu düşünülüyor çünkü daha erken bir evrede tanımlanabiliyorlar. Memorial Sloan Ketterin Cancer Center’de 183 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışma gösterdi ki hastalık spesifik 5-yıl sağ kalım fonksiyonel ve nonfonksiyonel neoplazmı olan hastalarda farklı değil (sırasıyla %88 vs %84), ancak fonksiyonel tümörler daha az lenf noduna yayılmış daha küçük tümörler olarak görülmüştür (163). Dahası, evre ilişkili mitoz oranı ve nekroz fonksiyonel ve nonfonksiyonel neoplazmlar arasında farklılık göstermiyor (163). Bu bulgular fonksiyonel ve nonfonksiyonel neoplazmları olan hastaların sonuçları arasındaki farklılığın tümör biyolojisinden zaide hastalığın erken evre tanınması ile ilişkilidir. İnsülinomalar biraz farklı çünkü çok semptomatik ve genellikle 2 cm’den daha küçükken tespit edilir ve büyük çoğunluğu (%90) benign neoplazmlardır.

Çeşitli çalışmalar nonfonksiyonel PNET’ler üzerine yoğunlaşmış (83,84) ve uzak metastazın ve inkomplet rezeksiyonun varlığı daha kötü sağkalım öngörmektedir. 5-yıllık genel sağkalım %26’dan %58’e değişmektedir ve hem fonksiyonel hem nonfonksiyonel PNET’lerin kombine olduğu serilerde daha da az görünüyor. Bu çalışmaların heterojenitesi ve seçim yanlılığı potansiyelinden dolayı herhangi bir karşılaştırması sorunlu olacaktır (165,166). Yaş, sınıf ve evre gibi prognostik faktörlere göre ayarlamayı ardından bile non fonksiyonel PNET’ler fonksiyonel PNET’ler ile karşılaştırıldığında daha düşük prognozu var gibi görünmektedir (10). Bizim serimizde fonksiyonel ve nonfonksiyonel grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

NF-PNET’ler içeren 163 hastalık seride median tumor çapı 6 cm bulunmuş ve çok değişkenli analizde tümör çapının genel sağkalım ve nüks ile anlamlı korelasyonu bulunmamıştır (82). Hochwald ve ark. Çalışmasında tümör çapı ile sağkalım arasında direkt olarak ilişki olmadığı belirtilmiştir (18). Deshpande ve ark. Tarafından yayınlanan geniş bir seride tümör çapının nonmetastatiklerde nüks ve sağkalımı gösterebileceği bildirilmiştir (163). Literatürde daha birçok çalışmada tümör çapı ile sağkalım arasında ilişki gösterilmiştir (26, 150, 158). Tomassetti ve ark. Serilerinde ise ilişkisiz bulmuşlardır (159). Tablo 10’da literatürdeki bazı çalışmaların tümör çapı ile sağkalım ilişkisi özetlenmiştir. Bizim serimizde ise nonfonksiyonel olanların tümör çap ortalamasının fonksiyonel olanlara göre daha büyük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tümör çapının genel sağkalıma etkisiz olduğu, rekürrense ise etkili olabileceği ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Table 16: Literatürdeki bazı çalışmalarda tumor çapı prediktif değeri

Referans	N	Primer Tümör parametresi	Yorum
Weber ve ark.	185	Tümör çapı	Sadece ZES hastaları; primer tümör çapı ve karaciğer metastaz oluşum sıklığı ilişkisi
Skogseid ve ark	12	Tümör çapı	Benign ve Malign PNET'ler arasında primer tümör çapı açısından anlamlı fark yok
Phan ve ark	27	Tümör çapı	Tek değişkenli analizde tümör çapı ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon yok
Phan ve ark	98	Tümör çapı	Benign ve Malign PNET'ler arasında primer tümör çapı açısından anlamlı fark yok
Madeira ve ark	82	Tümör çapı	Çok değişkenli analizde tümör çapı ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon yok
Lowney ve ark	43	Tümör çapı	Primer tümör çapı ile metastaz oluşum sıklığı arasında anlamlı korelasyon yok
Lairmore ve ark	21	Tümör çapı	Primer tümör çapı ile lenf nodu veya karaciğer metastaz oluşum sıklığı arasında anlamlı korelasyon yok
Solorzano ve ark	163	Tümör çapı	Çok değişkenli analizde tümör çapı ile sağkalım arasında anlamlı korelasyon yok

HPF, high-power field;; ZES, Zollinger–Ellison sendromu.

Tümör derecesi de sağkalımı etkileyen önemli prediktör olarak gösterilmektedir (18,24,26,97,150). G2 ve G3 tümörlü hastalar daha kısa 5- ve 10- yıllık sağkalıma sahip ve ölüm riski 2- ve 10-kat daha fazladır(167). Fischer ve ark. Yaptığı 291 hastayı kapsayan çalışmada tümör derecesi G3, lenf nodu ve uzak metastaz olması sağkalımı negatif etkileyen bağımsız öngörücü olduğunu göstermişler. Bu çalışmada G3 tümörlü ve uzak metastazı olmayan hastada rezeksiyon sonrası 5-yıllık sağkalım oranı %40 olarak bildirilmiştir(152). Bizim serimizde sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Nüks ve diğer parametreler ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Literatürde lenf nodu metastazının PNET içi önemi tartışmalı nokta olarak kalmaktadır. Lenf nodu satatüsünün sağkalımı etkileyen faktör olduğunu(159,168) ve tam tersi sağkalım ile ilişkisi olmadığına (24,12) dair çalışmalar mevcut. 2014 yılında yapılan çalışmada Hashim ve

ark. Lenf nodu metastazı varlığı kötü prognoz belirleyicisi olduğunu ve nodal statüsü orataya koyarak hastaların adjuvan tedavi şeklini belirlenmesinde rejyonel lenfadenektominin önemli olduğunu vurgulamışlar(169). Diğer bir çalışmada 15 mm küçük non-gastrinoma PNET’lerde lenf nodu diseksiyonu uygulamadan sınırlı pankreatektomi yeterli olabileceği ve tüm gastrinomalar ve 15 mm büyük PNET’ler için pankreatektomi ve lenfadenektomi uygulanması gerektiği vurgulanmıştır (170). Ayrıca Krampitz ve ark. Yaptığı çalışmada lenf nodu metastazı olması PNET hastalarında hastalıksız sağkalımı negatif yönde etkilediği gösterilmiştir (172). Pankreatik duktal adenokarsinomlarda lenf nodu metastazının prognostik rolü iyi bilinmektedir ve son yıllarda epitelyal malign tümörler için pankreas rezeksiyonu uygulanan hastalarda lenf nodu oranının sağkalıma etkisi açığa kavuşmuştur(173,174). Lenf nodu oranının prognoza etkisi özellikle küratif rezeksiyon sonrası nüks gelişimindeki rolü konusunda birkaç çalışma mevcuttur. (94,175). Boninsegna ve ark. PNET’lerde rezeksiyon sonrası lenf nodu oranının >0.20 ve Ki67 $>5\%$ olması nüks için en etkili öngörücü olduğunu gösterdi. Bizim çalışmada lenf nodu metastazı olması, nüksde etkisiz ancak sağkalıma etkili olarak bulunmuştur.

Vasküler invazyon, perinöral invazyon sağkalıma etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. La Rosa ve ark. Yaptığı çalışmada vasküler ve perinöral invazyon olması sağkalımı olumsuz etkileyen faktör olarak bulmuşlar (176). Bizim çalışmada vasküler ve perinöral invazyon olması sağkalıma etkisi olmadığı ancak nüks ile ilişkili olduğu görüldü.

Uzak metastaz en sık karaciğere olmaktadır. Hochwald ve ark. Karaciğer metastazı olmasının nüks de etkili fakat sağkalımda etkisiz olduğunu savunmuşlardır (18). Mayo klinikten Thompson ve ark. Karaciğer metastazını genel sağkalıma olumsuz etkili bulmuşlardır. Solorzano ve ark. M.D. Anderson Kanseri Merkezi’nden bildirdikleri 163 hastalık serilerinde karaciğer metastazını genel sağkalıma etkili bulmuşlardır (82). Tomassetti ve ark. Da karaciğer metastazı olmasının sağkalımı etkileyeceğini belirtmişlerdir (159). Madeira ve ark. Bildirdikleri 82 hastalık çalışmalarında karaciğer metastazı genel sağkalıma etkisi olan en önemli parameter olarak bildirilmiştir (150). Bilimoria ve ark. 3851 hastalık seri analizinde karaciğer metastazı olmasının sağkalımı olumsuz etkileyen faktör olarak bildirmişlerdir (24). Bizim serimizin sonuçlarında karaciğer metastazı olması nüks gelişme riskini arttırmakla beraber genel sağkalıma etkisiz olarak bulunmuştur.

Ki67 proliferatif indeksi için gerçek kanıt düzeyini literatürde çelişkili sonuçlar nedeniyle değerlendirmek güçtür. 7 hastalık sınırlı seride Ki67 indeksi ve sağkalım arasında zayıf ilişki bulunmuştur(177). Bir başka çalışmada 61 hastalık tek değişkenli çalışmada Ki67 indeksi en sensitif parametre olduğu vurgulandı(176). İspanyada yayınlanan geniş seride Ki67 indeksinin sağkalımı etkileyen en önemli faktör olduğu bildirilmiştir(178). Tablo 11’de bazı çalışmalardan Ki67 eşik değeri ve sağkalım ile ilişkisi özetlenmiştir. Bizim serimizde Ki-67 değerinin >%3 olması nüksde ve genel sağkalımda anlamlı olarak bulunmuştur. Ki-67 immunohistokimyasal 56etastati olarak 56etastat nöroendokrin tümörlerinde de anlamlıdır.

Table 17: Literatürdeki çalışmalarda Ki67 prediktif değeri ve uzun vadeli sonuçları

Von Herbay ve ark	7	Ki67	Yarı kantitatif analiz; 7 hastadan 6’da Ki67 ile metastatik hastalık arasında zayıf korelasyon
La Rosa ve ark	61	Ki67	Cutoff: %2 ; Tek değişkenli analizde malignite açısından pozitif prediktif değer
Pelosi ve ark	54	Ki67	Cutoff: %5 ; Çok değişkenli analizde sağkalım açısından pozitif prediktif değer
Perret ve ark	35	Ki67	Cutoff: %4 ; sağkalım için bağımsız prediktif değer değil
Hochwald ve ark	87	Ki67 (MIB1)	Cutoff: her 10HPF başına 50; sağkalım ve nüks ile korelasyonu yok
Jorda ve ark	39	Ki67	Yarı kantitatif analiz; Ki67 ile metastaz varlığı arasında zayıf korelasyon

Literatürde cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım ile ilişkili olduğunu bildiren daha birçok çalışma vardır (150,154). Lokalize hastalığı olan nonmetastatik hastalarda temiz cerrahi sınır ile sağkalım açısından fark oluştuğunu bildirmişlerdir (82). Dralle ve ark. 56etastatic cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalımı etkilediğine vurgu yapmışlardır (165). 46 hastayı kapsayan seride PNET’ler de pozitif cerrhi genel sağkalımı etkilemediği vurgulanmıştır (176). Bizim çalışmada cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım ile ilişkisinin olmadığı bulundu.

Tablo 18: Literatürdeki bazı çalışmaların genel sağkalım oranları

Referans	N	5-yıllık sağkalım (%)
Sarmiento	29	81
Legaspi & Brennan	33	76
Phan	50	73
Lo	64	49
Phan	125	65
Thompson	58	42
Broughan	84	63–97
Solorzano	163	43
Bizim seri	33	81

Sonuç olarak, histopatolojik incelemelerden en değerli olanları, hem nüks hem de sağkalım ile ilişkili olan, Ki-67 ve mitoz sayısıdır. İlk cerrahi girişim sırasında, karaciğerde metastatik hastalığı olanların, uygun cerrahi tedavi ile nonmetastatikler ile yakın sağkalım sağlayacağını akılda tutmak ve cerrahi girişimi buna göre planlamak gerekir. Cerrahi sınır salim olmasa bile hastaların cerrahi rezeksiyondan yarar göreceği hatırlanmalıdır. Klinik uygulamada, debulking bile olsa cerrahi şansı zorlanmalıdır. Rekürrens ve sağkalım birbirinden ayrı tutulmalıdır. Hastalar düzenli onkolojik takipte tutulmalıdır. Nüks olduğu hallerde uygun ve zamanında tedavi ile sağkalım avantajı sağlanmaktadır.

ÖZET

Giriş ve amaç: Bu çalışmanın amacı anabilim dalımızda operasyon geçiren pankreatik nöroendokrin tümör olgularının prognozunun literatür ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, 2007-2014 yılları arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde tedavi edilen ve prognozu bilinen pankreatik nöroendokrin tümör hastaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, cerrahi tedavi şekilleri, postoperatif nüks ve sağkalım durumları, patolojik verileri değerlendirildi. Güncel kılavuzlardan WHO 2010 kılavuzuna göre ve TNM'e göre hastalar değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyalardan Ki-67, CD10 ve sitokeratin 19 bakıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS Versiyon 22.0 istatistiksel paket programını kullanarak yapıldı. Sağkalım oranlarının hesaplanmasında Cox regresyon ve Kaplan Meier yöntemleri uygulandı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlamadığında ise fischertest kullanıldı. p değeri 0,05 küçük çıktığı durumlar için değişkenler arası ilişki istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 33 hastalara ait demografik veriler irdelendiğinde, ortalama yaşının $52,9 \pm 2,11$, en yaşlısının 78, en gencinin 32 yaşında olduğu görüldü. Tümörlerin 30'i (%90,9) nonfonksiyonel ve 3'i (%9,1) fonksiyoneldi. Hastaların %52'ine distal pankreatektomi, %39'üne Whipple operasyonu, %9'una enükleasyon operasyonları uygulandı. ortalama tümör çapı 1,3 cm olarak hesaplandı. Ki-67 ortalaması %9,81 olarak saptanmıştır.

Nüks, prognozu tam olarak bilinen, 33 hastanın 17 (%51,5) tanesinde saptandı. Ve bu 17 hastanın 6 (%35,2) tanesinde ölüm olayı gerçekleşti. Beş yıllık genel sağkalım %81,8 (S.E. $\pm 0,035$) olarak hesaplandı. Ki-67 ortalaması %9,81 olarak saptanmıştır. On büyük büyütme alanındaki mitoz sayısının ortalamaları ise 5,39 (0-63) olarak bulundu. Lenf nodu disseksiyonu yapılan 10 hastada lenf nodu metastazı (P=0,26) olması ile nüks arasında ilişki saptanmadı. Diğer parametreler olarak cerrahi sınır pozitifliği ve multifokalite ise nüks ile ilişkisiz olarak bulundu (p değerleri >0,05). Klinikopatolojik sınıflandırma ve derecelendirme sistemlerine göre nüks ve sağkalım dağılımları tablo14'de verilmiştir.

Sonuç: Hem nüks hem de sağkalım ile ilişkili olan, Ki-67 ve mitoz sayısıdır. Prognozu belirlemede WHO sınıflandırması TNM derecelendirmesine göre etkindir. Karaciğerde

metastatik hastalığı olanların, uygun cerrahi tedavi ile nonmetastatikler ile yakın sağkalım sağlayacağını akılda tutmak gerekir. Cerrahi sınır salim olmasa bile hastalar cerrahiden yarar görebilir. Hastalar düzenli takipte tutulmalıdır. Nüks olduğu zaman uygun tedavi ile sağkalım avantajı sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Junqueira L.C., Carneiro J., Kelley R.O. Basic Histology. 9th Ed. Appleton & Lange 1998
2. Principles Of Surgery; Schwartz et al McGraw Hill 9th edition 2010
3. Cerrahi Anatomi Modern Cerrahinin Embriyolojik ve Anatomik Temelleri John E. Skandalakis et al Palme Yayıncılık 2008.
4. Tıbbi Fizyoloji. William F. Ganong. Prentice Hall International Inc.17. baskı. Çeviri:Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. 1996.
5. McHenry CR, Strain JW. Anatomy and Embryology of the pancreas. In:Clark O. H, editor. Textbook of endocrine Surgery. Philedelphia: Saunders; 1997. p. 549-555
6. Guyton AC. Pancreas. Textbook of medical physiology.6th ed. London: W.B. Saunders company; 1981
7. Bayliss VM, Starling EH. On the causation of the so-called ‘peripheral reflex secretion’ of the
8. pancreas. Pros R Soc Lond (Biol) 1902; 69: 352.
9. Hobart P, Crawford R, Shen L, et al. Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding two distinct somatostatin precursors found in the endocrine pancreas of angelrfish. Nature 1980; 288: 137.
10. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. Endocrine-Related Cancer. 2008;15:409–427.
11. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al One hundred years after ‘carcinoid’: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. Journal of Clinical Oncology. 2008;26:3063–3072.

12. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 008;113:2655–2664.
13. Modlin IM, Zikusova M, Kidd M et al (2006) The history and epidemiology of neuroendocrine tumours. In: Caplin M and Kvols L (Eds) *Handbook of neuroendocrine tumors*, Bioscientifica.
14. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al (2001) Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-71.
15. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB et al (2008) Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer* 1:1807-43.
16. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*. 1995;425:547–560.
17. Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the pancreas. In: Rosai J, Sobin LH, editors. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: AFIP; 1997: 262.
18. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, et al Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:2633–2642.
19. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1014:13–27.
20. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*. 2006;449:395–401.
21. Bosman FT, et al Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO*

Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010: 13.

22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 7th ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2012.
23. Heyman MF, Joubert M, Nemeth J, et al Prognostic and immunohistochemical validation of the Capella classification of pancreatic neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases. *Histopathology*. 2000;36:421–432.
24. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al: Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3,851 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 490–500.
25. Vagefi PA, Razo O, Deshpande V et al (2007) Evolving patterns in the detection and outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: the Massachusetts General Hospital experience from 1977 to 2005. *Arch Surg* 142:347- 354.
26. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L et al (2011) Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 150:75-82.
27. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B et al (2012) ENTS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System. Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 95:120-134.
28. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC et al (1991) Functioning insulinoma – incidence, recurrence and long term survival of patient: a 60-year study. *Mayo Clinic Proc* 66:711-719.
29. Davi' MV, Falconi M (2009) Pancreas: Insulinoma--new insights into an old disease. *Nat Rev Endocrinol* 5:300-302.
30. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB et al (2009) Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1069-1073.

31. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94:709-728.
32. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB (2004) The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25:458-511.
33. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the Management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95:98-119.
34. Metz DC, Jensen RT (2008) Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 135:1469-92.
35. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al (2010) NANETS treatment guidelines: well differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 39:735-752.
36. Cadiot G et al (2007) Zollinger-Ellison Syndrome. Unresolved and Controversial Aspects. In: Modlin IM and Oberg K (Eds) *A century of advances in neuroendocrine tumor biology and treatment* Felsenstein C.C.C.P, pp 66-74.
37. Gibril P, Schumann M, Pace A, Jensen RT (2004) Zollinger Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1): a prospective NIH study of 107 patients and comparison with 1009 patients from the literature. *Medicine* 83:43-83.
38. Oberdorfer S (1907) Karzinoide tumoren des Dunndarms. *Frankf Z Pathol* 1:426-32.
39. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT et al (1995) Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* 108:1637-1649.
40. Priest WM, Alexander MK (1957) Islet cell tumor of the pancreas with peptic ulceration, diarrhea and hypokalemia. *Lancet* 273:1145-1147.

41. Verner JV, Morrison AB (1958) Islet cell tumour and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 25:374-380.
42. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE (1973) Vasoactive intestinal peptide and watery –diarrhea syndrome. *Lancet* 2:14-16.
43. Soga J, Yakuwa Y (1998) Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 17:389-400.
44. Peng SY, Li JT, Liu YB et al (2004) Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) diagnosis and treatment of VIPoma *Pancreas* 28:93-97.
45. Ghaferi-Karen AA, Choinacki A Long WD, Cameron JL et al (2008) Pancreatic VIPomas: subject review and one Institutional experience. *J Gastrointest Surg* 12:382-393.
46. Smith SL, Branton SA, Avino AJ et al (1998) Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: a 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 124:1050-1055.
47. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P et al (2005) VIPomas: An update in diagnosis and management in series of 11 patients. *Hepatogastroenterology* 52:1259-1265.
48. van Beek AP, de Haas ERM, van Vloten WA et al (2004) The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J of Endocrinol* 151:531-537.
49. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H et al (2003) Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 124:1325-1336.
50. Wermers RA, Fatourehchi V, Wynne AG et al (1996) The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients. *Medicine* 75:53-63.
51. Hellman P, Andersson M, Rastad J et al (2000) Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 24:1353-1360.
52. Kimura R, Hayashi Y, Takeuchi T et al (2004). Large duodenal somatostatinoma in the third portion associated with severe glucose intolerance. *Intern Med* 43:704-707.

53. Mao C, Shah A, Hanson DJ et al (1995) Von Recklinghausen's disease associated with duodenal somatostatinoma: contrast of duodenal versus pancreatic somatostatinomas. *J Surg Oncol* 59:67-73.
54. Krejs GJ, Orci L, Conlon JM, et al (1979) Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features. *N Engl J Med* 301:285-292.
55. Maton PN, London JF, Gerdner JD, Jensen RT, Norton JA Gastrinomas: localization by means of selective intraarterial injection of secretin. *Radiology* 1990; 174: 25-29.
56. F. Maccioni, P. Rossi, N. Gourtsoyiannis, M. Bezi, L. Di Nardo, L. Broglio. US and CT findings of small bowel neoplasms. *Eur J Radiol* 1997; 7: 1389-1409.
57. Maglinte DD; Bender GN, Heitkamp DE, Lappas JC & Kelvin FM;. Multidetector-row helical CT enteroclysis. *Radiologic Clinics of North America* 2003; 41: 249-262.
58. Ünther RW, Klose KJ, Rückert K, Beyrll tumors: preoperative and intraoperative ultrasound, computed tomography, arteriography, digital subtraction angiography, and pancreatic venous sampling. *Gastrointest* 1985; *Radiol* 10: 145-152.
59. Grant CS. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28: 533-554.
60. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Denevey CW CT of pancreatic islet cell tumors. *Radiology* 1984; 150: 491-494.
61. Jensen RT. Role of somatostatin receptors in gastroenteropancreatic tumors. In: Lamberts SWJ, Dogliotti L. Eds, *The Expanding Role of Octreotide I, Advances in Oncology*. Bioscientifica, 2002, pp: 45-71.
62. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836-846.

63. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging. *Semin Nucl Med* 2002; vol XXXII (no: 2): 84-91.
64. Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Eur J Nucl med* 1998; 25: 1396-1403.
65. De Kerviler E, Cadiot G, Kebtahi R, Faraggi M, Le Guludec D, Mignon M. Somatostatin receptor scintigraphy in forty-eight patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1191-1197.
66. Kwekkeboom DJ, lamberts SW, Habbema JD, Krenning EP. Cost-effectiveness analysis of somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37: 886-892.
67. Lambert SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrin tumors. *N Engl Med* 1990; 1; 323: 1246-1249.
68. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1] and [123I-Tyr3] octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-731.
69. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 1996; 1; 125: 26-34.
70. Bombardieri E, Maccauro M, Deckere E, Savelli G, Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl.2): 51-61.
71. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm PM, Usadel KH. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 79-83.
72. Doppman , Shawker TH, Miller DL. Localisation of islet cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 793-804.

73. Falconi M, Molinari E, Carbognin G, et al. What preoperative assessment is necessary for insulinomas? Calculating the degree of waste: analysis of 29 cases. *Chir Ital.* 2002; 54(5):597- 604.
74. Doppman JL, Jensen RT. Localization of gastroenteropancreatic tumours by angiography. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 31: 163-166.
75. Hiramoto JS, Feldstein VA, LaBerge JM, et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg.* 2001 Sep;136(9):1020-1026.
76. Marubayashi S, Tanak T, Shimizu Y, et al. Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma. *Hiroshima J Med Sci.* 1998 Jun;47(2):69-72.
77. Ugur O, Kothari PI, Finn RD et al (2002) Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTADPhe1- Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. *Nucl Med Biol* 29:147-157.
78. Foti G, Boninsegna L, Falconi M, Pozzi Mucelli R (2012) Preoperative assessment of nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: role of MDCT and MRI. *Rad Med*
79. Ogawa T, Isaji S, Yabana T (2000) A case of mixed acinar endocrine carcinoma of the pancreas discovered in an asymptomatic subject. *Int J Pancreatol* 27:249-257.
80. Gabata T, Terayama N, Yamashiro M et al (2005) Solid serous cystadenoma of the pancreas: MR imaging with pathologic correlation. *Abdom Imaging* 30:605-609.
81. Ghavamian R, Klein KA, Stephens DH et al (2000) Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: clinical and radiological features. *Mayo Clin Proc* 75:581-585.
82. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery.* 2001;130: 1078–1085.

83. Matthews BD, Heniford BT, Reardon PR, Brunicardi FC, Greene FL. Surgical experience with nonfunctioning neuroendocrine tumors of the pancreas. *The American Surgeon*. 2000;66:1116–1122.
84. Bartsch DK, Schilling T, Ramaswamy A, et al. Management of nonfunctioning islet cell carcinomas. *World Journal of Surgery*. 2000;24:1418–1424.
85. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al (1999) Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 341:635-644.
86. Norton JA, Jensen RT (2004) Resolved and unresolved controversies in the surgical management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 240:757-773.
87. Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L et al (2012) Surgical management of insulinomas: short and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg* 147:261-266. Norton JA (1994) Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 31:77-156.
88. Norton JA (1994) Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg* 31:77-156.
89. Falconi M, Plockinger U, Kwekkenboom DJ et al (2006) Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 84:196-211.
90. Gullo L, Migliori M, Falconi M, et al. Nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: a multicenter clinical study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98: 2435–2439.
91. Falconi M, Zerbi A, Crippa S et al (2010) Parenchyma-preserving resections for small nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg Oncol* 17:1621-1627.
92. Falconi M, Mantovani W, Crippa S et al (2008) Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumors. *Br J Surg* 95:85-91.
93. Aranha GV, Shoup M (2005) Nonstandard pancreatic resections for unusual lesions. *Am J Surg* 189:223-228.

94. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S et al (2011) Malignant pancreatic neuroendocrine tumor: Lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer*.
95. Akerstrom G, Hellman P (2007) Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:87-109.
96. Fendrich V, Langer P, Celik I et al (2006) An aggressive surgical approach leads to longterm survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Ann Surg* 244:845-851.
97. Schurr PG, Strate T, Rese K et al (2007) Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg* 245:273-281
98. Sutcliffe R, Maguire D, Ramage J et al (2004) Management of neuroendocrine liver metastases. *Am J Surg* 187:39-46.
99. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT et al (2000) Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 190:432-445
100. Chen H, Hardacre JM, Uzar A et al (1998) Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 187:88-92.
101. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al (2003) Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 197:29-37.
102. Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L et al (2009) Primary tumor resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis* 41:49-55.
103. House MG, Cameron JL, Lillemoe KD et al (2006) Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer. *J Gastrointest Surg* 10:138-x"145.
104. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC et al (2005) Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressivemanagement improve survival? *Ann Surg* 241:776-783.

- 105.Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A et al (2001) Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Surgery* 130:677-682.
- 106.Langergraber G, Gupta JK, Pressl A et al (2004) On-line monitoring for control of a pilotscale sequencing batch reactor using a submersible UV/VIS spectrometer. *Water Sci Technol* 50:73-80.
- 107.Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE (2007) Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 142:10-19.
- 108.Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M et al (2011) Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumor only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 93:223-229.
- 109.Mabrut JY, Fernandez-Cruz L, Azagra JS et al (2005) Laparoscopic pancreatic resection: results of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 137:597-605.
- 110.Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendon H (2008) Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 32:904-917.
- 111.Yang CS, Shyr YM, Chiu CT, Su CH, Lin CP, Lin JT. Nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas—a multicentric clinical study in Taiwan. *Hepato-Gastroenterology*. 2000;47: 1747–1749.
- 112.Norton JA, Alexander HR, Fraker DL et al (2001) Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 234:495-505.
- 113.Triponez F, Goudet P, Dosseh D et al (2006) Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (≤ 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* May 30:654-662.

- 114.Lopez CL, Falconi M, Waldmann J et al (2012) Partial pancreaticoduodenectomy can provide cure for duodenal gastrinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg*.
- 115.Rindi G, Falconi M, Klersy C et al (2012) TNM Staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst* 104:764-77.
- 116.Moertel CG: Karnofsky memorial ecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1502-1522.
- 117.Broder LE, Cater SK: Pancreatic islet cell carcinoma. 2. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med* 1973; 79: 108-118.
- 118.Moertel CG, Lavin PT, Hahn RG: Phase II trial of doxorubicin therapy for advanced islet cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1567-1569.
- 119.Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4762-71.
- 120.Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4897-904.
- 121.Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with GEP NET with the novel radiolabelled somatostatin analogue(177 Lu-DOTA(0),Tyr3) octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:417-22.
- 122.Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 24: 389-427, 2003.
- 123.Todd JF, Meeran K. The tumor vanishes. *Clin Endocrinol* 53: 663-664, 2000.

- 124.Eriksson B, Oberg K. Summing up 15 years of somatostatin analog therapy in neuroendocrine tumors: future outlook. *Ann Oncol* 10 (suppl 2): S31-S38, 1999.
- 125.Özbey N. Treatment of metastatic carcinoid tumours with octreotide. *Int J Clin Pract* 56: 407, 2002.
- 126.Neary P, Redmond P, Houghton T, Gordon R. Carcinoid disease. *Dis Colon Rectum* 40: 349- 362, 1997.
- 127.Lewington VJ.Targeted radionüclide therapy for neuroendocrine tumors. *Endocrine Related Cancer* 2003; 10: 497-501.
- 128.Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 463-469.
- 129.Bodei L, Cremonesi M, Grana C, et al. Receptor radionüclide therapy with Y-90-DOTA Tyr3 octreotide (Y90-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1038-1046.
- 130.Thompson GB, Van Heerden JA, Grant CS, et al: Islet cell carcinomas of the pancreas: A twenty-year experience. *Surgery* 104: 1011-1017, 1988.
- 131.Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753-81.
- 132.Jensen RT. Natural history of digestive endocrine tumors. In:Mignon M, Colombel JF,eds. *Recent advances in pathophysiology and management of inflammatory bowel diseases and digestive endocrine tumors*. Paris, France: John Libbey Eurotext Publishing Co, 1999: 192-219.
- 133.Sjoblom SM. Clinical presentation and prognosis of gastrointestinal carcinoid tumors. *Scand j Gastroenterol* 1988; 23: 779-787.
- 134.Norton JA. Surgical treatment of neuroendocrine metastases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(4):577-83.

135. McEntee GP, Nagomery DM, Kvols LK, et al. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1990; 108: 1091-1096.
136. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a 31 case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225: 355-364.
137. Shirabe K, Takenaka K, Gion T. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997; 84: 1077-1080.
138. Carty S, Jensen RT, Norton JA. Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumours. *Surgery* 1992; 112: 1024-1031.
139. Dousset B, Saint-marc O, Pitre J. Metastatic endocrine tumours: medical treatment, surgical resection or liver transplantation. *World J Surg* 1996; 20: 908-915.
140. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology* 1993; 189: 541-547.
141. Wallace S, Ajani JA, Charnsangavej C, et al. Carcinoid tumors: imaging procedures and interventional radiology. *World J Surg* 1996; 20: 147-156.
142. Perry LJ, Stuart K, Stokes KR, et al. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic neuroendocrine tumours. *Surgery* 1994; 116(6): 1111-1117.
143. Routley D, Ramage JK, McPeake, Tan KC, Williams K. Orthotopic liver transplant in the treatment of metastatic neuroendocrine tumours of the liver. *Liver Transplant Surg* 1995; 1: 118-121.
144. Chen M, Van Ness M, Guo Y, Gregg J. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3:182–188.

- 145.Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, et al Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clinical Cancer Research*. 2008;14:7798–7803.
- 146.Fisher L, Kleeff J, Esposito I, et al Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *The British Journal of Surgery*. 2008;95:627–635.
- 147.Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, et al Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008; 113:256–265.
- 148.Strosberg JR, Cheema A, Weber J, et al Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:3044–3049.
- 149.Halldanarson TR, Rabe K, Rubin J, Petersen GM. (2007).Pancreatic endocrine tumors (PETs): incidence and recent trend toward improved survival. Presented at the 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium in Orlando, FL.
- 150.Madeira I, Terris B, Voss M, et al: Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut* 1998; 43: 422–427.
- 151.Lo CY, van Heerden JA, Thompson GB, et al: Islet cell carcinoma of the pancreas. *World J Surg* 1996; 20: 878–884.
- 152.Fischer L, Bergmann F, Büchler M.W. et al: Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *BJS* 2014; 101: 1405-1412
- 153.Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2005;14:1766–1773.

154. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 1998;2:472–482.
155. Travis WD, Rush W, Flieder DB. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1998;22:934–944.
156. Chu QD, Hill HC, Douglass HO Jr, et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9:855–862.
157. Lepage C, Bouvier AM, Phelip JM, Hatem C, Vernet C, Faivre J. Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population. *Gut*. 2004;53:549–553.
158. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12:1083–1092.
159. Tomassetti P, Campana D, Piscitelli L, et al. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. *Annals of Oncology*. 2005;16:1806–1810.
160. Sarmiento JM, Farnell MB, Que FG, Nagorney DM. Pancreaticoduodenectomy for islet cell tumors of the head of the pancreas: long-term survival analysis. *World Journal of Surgery*. 2002;26:1267–1271.
161. Cubilla AL, Hajdu SI. Islet cell carcinoma of the pancreas. *Archives of Pathology*. 1975;99:204–207.
162. White TJ, Edney JA, Thompson JS, Karrer FW, Moor BJ. Is there a prognostic difference between functional and nonfunctional islet cell tumors? *American Journal of Surgery*. 1994;168:627–630.

- 163.Ferrone CR, Tang LH, Tomlinson J, et al. Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified? *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:5609–5615.
- 164.Jarufe NP, Coldham C, Orug T, et al. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. *Dig Surg* 2005; 22: 157-162.
- 165.Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World Journal of Surgery*. 2004; 28:1248–1260.
- 166.Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, et al. Surgical treatment of nonfunctioning pancreatic islet cell tumors. *Journal of Surgical Oncology*. 2005;89:170–185.
- 167.Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, et al: Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23: 824
- 168.Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol*. 2008; 19:903–908.
- 169.Kazanjan KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Arch Surg*. 2006; 141:765–769. discussion 769–770.
- 170.Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg*. 2014 Feb;259(2):197-203.
- 171.Tsutsumi K, Ohtsuka T, Mori Y, et al. Analysis of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs) based on the tumor size and hormonal production. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):678-85.
- 172.Krampitz GW, Norton JA, Poultides GA et al. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Arch Surg*. 2012 Sep;147(9):820-7.

- 173.Pawlik TM, Gleisner AL, Cameron JL, Winter JM, Assumpcao L, Lillemoe KD, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery* 2007;141(5): 610-8.
- 174.La Torre M, Cavallini M, Ramacciato G, Cosenza G, Rossi Del Monte S, Nigri G, et al. Role of the lymph node ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma. Impact on patient stratification and prognosis. *J Surg Oncol* 2011 Nov 1;104(6):629-33.
- 175.Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, The role of lymph node ratio in recurrence after curative surgery for pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology*. 2013 Nov-Dec;13(6):589-93.
- 176.La Rosa S, Sessa F, Capella C et al. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Virchows Arch* 1996;429:323–33.
- 177.von Herbay A, Sieg B, Schürmann G, Hofmann WJ, Betzler M, Otto HF. Proliferative activity of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic endocrine system: DNA flow cytometric and immunohistological investigations. *Gut* 1991;32:949–53.
- 178.Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology*. 2013;98(2):156-68.
- 179.Arvid ND, Willett CG, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic neuroendocrine tumors with involved surgical margins: prognostic factors and the role of adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):e337-43.