

Gastrinoma (Zollinger-Ellison) Sendromu

Alptekin GÜRSOY, Murat Faik ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

İlk kez 1955 yılında Zollinger ve Ellison üst jejunum ülserasyonu, gastrik asit hipersekresyonu ve pankreasın non-beta adacık hücre tümörleri ile karakterize bir sendrom tariflediler. Tipik peptik ülser hastalığının tersine, bu sendrom sıklıkla progresif, persistan ve sıklıkla yaşamı tehdit edici idi. Sonraki yıllarda gastrinin bu sendromdan sorumlu olduğu saptandı.

EPİDEMİYOLOJİ

Zollinger-Ellison sendromunun gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Peptik ülser hastalığı olanlarda insidansının %0.1 ve rekürren peptik ülser hastalığı olanlarda %2 olduğu bilinmektedir (1). Fakat bu insidansın daha yüksek olması muhtemeldir, çünkü H. Piloni ve non-steroidal antiinflamatuar ilaçların yol açtığı tipik ülserlerin yol açtığı semptomları ile Zollinger-Ellison sendromunda ortaya çıkan semptomlar birbirine benzemektedir. Bu semptomlar standart tedavi ile kontrol edilebilir ve bu hastalar sıklıkla hipergastrinemi açısından test edilmezler. Hastaların büyük bir çoğunluğu 20-50 yaş arasındadır fakat 7 yaş gibi erken bir yaşta veya 90 yaş gibi geç bir yaşta vakalar bulunabilir. Erkek kadın oranı 2:1 civarındadır (2, 3). Gastrinoma sporadik veya multipl endokrin neoplazi sendromu 1 (MEN-1) ile ilişkili olabilir. Vakaların %80'i sporadiktir. Somatik akkiz MEN-1 gen mutasyonları az sayıda sporadik vakada bildirilmiştir (4, 5). Gastrinomaların %60'ı maligndir. Diğer pankreatik nöroendokrin tümörlerde olduğu gibi malignite tek başına histopatolojik kriterlere bakıl-

maksızın pankreas dışı invazyon, lenf nodlarına yayılım veya uzak metastaz varlığına göre konur. Bazı araştırmacılar gastrinomaların malign potansiyelinin, kadınlarda, çok yüksek gastrin seviyeleri olanlarda, pankreas içerisinde yer alan tümörlerde yüksek olduğunu öne sürmektedirler (6-11).

DOĞAL SEYİR

Yakın geçmişe kadar gastrinomaların doğal seyri bilinmiyordu. Hastalar gastrik asit hipersekresyonundan kaybediliyordu. Duyarlı görüntüleme yöntemleri bulunmadığından hastalığın evresi ve ilerlemesi saptanamıyordu. Bu hastalık nadir olduğundan farklı protokollere göre tedavi edilmiş ve sınırlı sayıda hastaların karşılaştırılması zordu. NIH (National Institutes of Health) tarafından önce 1995 yılında 185 olgu, daha sonra 1999 yılında 221 olgu içeren iki seride hiçbir hastada gastrik asit hipersekresyonuna bağlı ölüm gözlemlenmediği için prognostik faktörleri belirlemek mümkün olmuştur (11).

Gastrinomalar sıklıkla malign olsa da biyolojik davranışları yavaştır. Eğer metastaz yok ise, 10 yıllık sağ kalım %90-100 arasında değişmektedir (12-14). NIH serisinde karaciğer metastazı olanlarda 10 yıllık sağ kalım %30 olarak bulunmuştur (11). Kötü prognoz kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

MEN-1 vakalarında prognoz daha iyidir. Bu hastalar daha benign seyirlidir (15, 16). MEN-1 ile ilişkili gastrinomaların 30 yıllık takibinde 5 ve 10 yıllık sağkalım sırası ile %85 ve %62 olarak bulunmuştur

Tablo 1. Gastrinoma: prognostik faktörler

• Karaciğer metastazi
• Lenf metastazi
• Kemik metastazi
• Ektopik Cushing sendromu varlığı
• Karaciğerde hızla büyüyen tümör

(17). Farklı bir seride, MEN-1 ile ilişkili gastrinomalarda 20 yıllık sağ kalım %100 ve sporadik gastrinomalarda %68 olarak bildirilmiştir. MEN-1 sendromu ile ilişkili ve sporadik gastrinomalar arasındaki sağ kalım süresi farklılığı karaciğer metastazlarının sporadik vakalarda daha yüksek olması (%6 ve %22) ile ilişkili görünmektedir (11).

PATOLOJİ

Gastrinomalar pluripotent endokrin hücrelerden köken alırlar (5). Histolojik olarak bu tümörler iyi diferansiyeli, az sayıda mitozla sahip ve diğer pankreatik nöroendokrin tümörlere benzerler. Gastrinoma hücreleri sıklıkla vasoaktif intestinal peptid, insülin, glukagon gibi diğer nöroendokrin peptidleri içeren nörosekretuar granüllere sahiptirler. Malign potansiyel histolojik grade ile ilişkisizdir. Gastrinomanın diğer adacık hücre tümörleri ile ayırtması sadece artmış serum gastrin düzeyinin gösterilmesi ile yapılabilir (2). Midede gastrinin trofik etkilerine bağlı olarak parietal hücre kitlesinde bir artma gözlenir. Duodenum ve jejunumda villuslar küntleşebilir ve hatta kaybolabilir. Polimorfonükleer lökosit ve eosinofil infiltrasyonu saptanabilir (18, 19).

KLİNİK BULGULAR

Zollinger-Ellison sendromu olan hastaların %90'u peptik ülser geliştirir. Bu sendromu olan hastalarda, sporadik peptik ülser hastalığında olduğu gibi, sıklıkla 1 cm altında soliter ülserler saptanır. Bu ülserlerin %75'i duodenumun ilk bölgesinde, %14'ü distal duodenumda, %11'i jejunumda saptanır. Rekürens sporadik ülserlere göre çok daha siktir (20).

Diare ayrıca ZES'in önemli bir semptomu olabilir. Diare semptomuna yol açan nedenlerden biri; artmış gastrin asit sekresyonu ince barsak ve kolon tarafından absorbe edilemeyecek kadar yüksek volüm yüküne yol açmasıdır. Diğer bir neden; aşırı asit üretimi pankreas bikarbonat sekresyonunun nötralize edici kapasitesini aşar. Barsak içeriğinin azalan pH'sı pankreatik sindirim enzimlerini inaktive eder, safra asitleri tarafından yapılan yağ emulsifikasyonu engellenir ve barsak epitel hücre-

lerinin hasarlanmasına yol açar. Ortaya çıkan malabsorbsiyon ve maldigesyon steatore ile sonuçlanır. Ayrıca, yüksek serum gastrin konsantrasyonu ince barsaklardan sodyum ve su emilini engeller (2).

Tanı anında metastatik hastalık vakaların yaklaşık 1/3'ünde saptanır. Karaciğer en sık yayılım yeridir. Kemik metastazları görülebilir fakat bu hastalarda mutlaka hepatik metastaz mevcuttur (21).

NIH serisinde 25 yıllık takipte 261 hastanın klinik semptom ve bulguları değerlendirilmiştir. Semptomların ortalama başlangıç yaşı 41, semptom başlangıcı ve tanı arasında geçen ortalama süre 5.2 yıldır. Kanın ağrısı (%75) ve diare (%73) en sık karşılaşılan başlangıç semptomlarıdır. Reflü ve kilo kaybı sırası ile %44 ve %17 sıklıkla saptanır. Hastaların %25'inde başlangıç gastrointestinal kanama şeklindedir. Nefrokalsinoz veya renal kolik sporadik tümörler ile karşılaşıldığında MEN-1 hastalarında daha siktir. Endoskopide belirgin gastrik kıvrımlar hastaların %94'ünde saptanırken, pilor, duodenum ve özefagus striktürü hastaların sadece %10'undan azında saptanır (21, 22).

TANI

Peptik ülser hastalığı olan hastaların çok küçük bir bölümünde ZES mevcuttur. Aşırı asit salınımına ait bulgular (multipl, tedaviye dirençli ülser veya duodenum distalinde ülser), diare, MEN-1 şüphesi olan hastalarda ZES akla gelmelidir (Tablo2) (22).

Tablo 2. Peptik ülser hastalığında gastrinoma düşünülmesi gereken durumlar

• Multipl ülserler
• Diare
• H. Piloni eradikasyonuna cevapsızlık
• Pankreas tümörü
• Duodenum distalinde ülser
• Medikal tedaviye dirençli ülserler
• Cerrahi tedaviye dirençli ülserler
• Endoskopide gastrik mukozal kıvrımlarda belirginleşme
• Ciddi özefagus semptomları
• Ailede yaygın ülser anamnezi
• Komplike duodenal ülser
• Aile hikayesi veya MEN-1 düşündürülen bulgular
– Hiperkalsemi veya nefrolithiazis
– Hipoglisemi
– Fonksiyonel veya non-fonksiyonel hipofiz adenomu

ZES tanısında en sık kullanılan 4 test mevcuttur.

- Açlık serum gastrin
- Sekretin uyan testi
- Kalsiyum uyan testi
- Gastrik asidite çalışmaları

Bu testler içerisinde açlık serum gastrin ölçümleri ve sekretin uyan testi rutin olarak kullanılmaktadır. Sekretin temin etmek mümkün olmayan durumlar için geliştirilmiş bazı alternatif testler de mevcuttur.

SERUM GASTRİN DÜZEYİ

Serum gastrin düzeyi ZES düşünülen her vakada ölçülmelidir. Gastrin için üst değer 110 pg/mL dir. Gastrik asit hipersekresyonu varlığında (gastrik pH < 5.0), serum gastrin düzeyinin 1000 pg/mL üzerinde olması tanısaldır. Gastrik pH ölçümü, sekonder hipergastrinemiye yol açabilecek aklorhidri (pernisyöz anemi veya atrofik gastrit) durumunu dışlamak için önemlidir. Çünkü aklorhidri varlığında serum gastrin düzeyleri 1000 pg/mL üzerine çıkabilir (3). Bu düzeydeki hipergastrinemi renal yetmezlik, aşırı ince barsak rezeksiyonlarında, G-hücre hiperplazisinde, mide çıkışı obstrüksiyonunda, antisekretuar ilaç alanlarda normal veya hafif artmış gastrik asit sekresyonu ile birlikte olabilir. Tablo 3'de kronik hipergastrinemi nedenleri verilmiştir.

SEKTERİN UYARI TESTİ

Sekretin uyan testi gastrinoma vakalarının diğer hipergastrinemiye yol açan nedenlerden ayrımının yapılmasını sağlayan ve açlık serum gastrin düzeyi şüpheli ZES düşünülen her vakada yapılması gereken bir testtir. Bilinmeyen bir mekanizma ile sekretin gastrinoma hücrelerinden gastrin salınımını uyarır. Sonuçta sekretin uygulaması sonrası serum gastrin düzeyinde dramatik bir artış olur. Tersine, normal gastrik G hücreler sekretin ile inhibe olur, böylelikle hipergastrinemiye yol açan diğer

nedenler durumunda serum gastrin düzeyi düşer. Sekretin uyan testinde 2 mg/kg sekretin intravenöz olarak verilir ve klasik olarak 0, 2, 5, 10, 15 ve 20 dakikalarda serum gastrin düzeyleri ölçülür. Serum gastrin düzeyinde 200 pg/mL ve üzerindeki artışlarda test pozitif olarak değerlendirilir. Bu test gastrinoma için %90 üzerinde sensitif ve spesifiktir (3, 23).

GASTRİK ASİT SEKRASYON ÇALIŞMALARI

Önceleri gastrik asit sekresyon çalışmaları ZES tanısında öncelikli test olarak kullanılırken artık bir çok merkezde kullanım dışı kalmıştır (23). Teknik olarak uygulama güçlüğü olan bu testin yerini diğer testler almıştır.

Serum kromogranin A: Serum kromogranin A nöroendokrin tümörler için genel bir tümör işaretleyicisidir. Farklı alt tipler arasında ayırıcıdır. Gastrinomali hastaların büyük çoğunluğunda düzeyi artmıştır ve artış miktarı tümör hacmi ile doğru orantılıdır (3). Bu işaretleyici gastrin ölçümlerine göre çok daha az sensitif ve spesifiktir fakat bazı zor vakalarda tanı doğrulamak için kullanılabilir.

Kalsiyum uyan testi: Kalsiyum uyan testi, sekretin uyan testi ile karşılaştırıldığında daha az sensitif ve spesifiktir. Fakat ZES hastalarında negatif sekretin uyan testine rağmen pozitif olabilir. Gastrik asit aşırı salınımı olan, gastrinoma şüphesi yoğun olan hastalarda sekretin testi negatif olsa bile kalsiyum uyan testi ile pozitif sonuç elde edilebilir. Test kalsiyum glukonat 5 mg/kg/saat intravenöz 3 saat süre ile verilerek her yarım saatte bir serum gastrin düzeyi ölçülerek yapılır. Gastrinoması olan hastalarda infüzyon serum gastrin düzeyinde artış ile sonuçlanır. Bir çalışmada, kalsiyum infüzyon testinin sensitivitesini belirlemek için 80 kişilik ZES tanısı ispatlı bir hasta grubunda sekretin uyan testi ve kal-

Tablo 3. Kronik hipergastrinemi sebepleri

A. Gastrik asid hiposekresyonu / aklorhidri ile beraber gidenler	B. Gastrik asid hipersekresyonu ile beraber gidenler
1. Pernisiyöz anemi / atrofik gastrit	1. H. Piloni enfeksiyonu
2. H-K ATP az inhibitörleri ile etkili antisekretuar tedavi	2. Gastrik outlet obstrüksiyonu
3. Kronik böbrek yetmezliği	3. Antral G-Hücre hiperfonksiyon / hiperplazisi
4. H. Piloni enfeksiyonu	4. Kronik renal yetmezlik (daha nadir)
5. Gastrektomi sonrası	5. "Retained gastric antrum" sendromu
	6. Kısa barsak sendromu
	7. Zollinger Ellison sendromu

siyum uyan testi karşılaştırılmıştır. Serum gastrin düzeyi 1000 pg/mL altında olanlarda, artış miktarı kriteri 395 pg/mL olarak alındığında sensitivite %43, artış miktarı kriteri %50 olarak alındığında sensitivite %74 olarak bulunmuştur. Pozitif cevaplar 120. ve 180. dakikalarda elde edilmiştir. Test negatif sekretin uyan testi olan hastaların 1/3'ünde pozitif olarak bulunmuştur (24).

Biyokimyasal tanı yaklaşımı: Gastrik asti yüksekliği varlığında (gastrik pH<5.0), açlık serum gastrin düzeyinin 1000 pg/mL üzerinde olması tanı koydurucudur. Bu hastalarda yapılması gereken bir sonraki işlem tümör lokalizasyon çalışmalarıdır. Tümör lokalizasyon çalışmaları orta dereceli gastrin yüksekliği (250-1000 pg/mL) olan ve endoskopide gastrik mukozal kalınlaşması olan hastalarda da başlatılmalıdır.

ZES tanı şüphesi düşük olan hastalarda 3 yaklaşım öngörülebilir.

1. Görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir,
2. Kalsiyum stimülasyon testi ve serum kromogranin A ölçümü yapılabilir,
3. Bir pompa inhibitörü ile gastrik asit sekresyonu kontrol altına alınarak hasta tedavi edilir ve sekretin temin edilmeye çalışılır.

Lokalizasyon çalışmaları: ZES tanısı konulduktan sonra gastrinoma için lokalizasyon çalışması başlatılır. Burada diğer adacık hücre tümörlerini lokalize etmede kullanılan yöntemler kullanılır. In-III somatostatın reseptör sintigrafisi ve SPECT diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha sensitif ve spesifiktir. Bu nedenle başlangıç görüntüleme yöntemi olarak idealdir. Alternatif olarak, primer tümörü görüntüleme için daha düşük sensitiviteye sahip olmakla birlikte dinamik abdomen bilgisayarlı tomografide ilk görüntüleme yöntemi olarak seçilebilir, bu yöntem özellikle abdominal metastazların görüntülenmesinde oldukça yararlıdır (25, 26).

Eğer hepatik metastazlar belirgin ise cerrahi veya perkütan biyopsi bir sonraki basamaktır. Kemik metastazları hepatik metastazı olanlarda bulunur ve en iyi somatostatın reseptör sintigrafisi ile görüntülenir (21). Eğer tümör veya metastazı bulunmazsa ve klinik şüphe kuvvetli ise endoskopik ultrasonografi yapılabilir. Eğer bu testler tümörü lokalizasyonda başansız olursa, anjiyografi, intraoperatif USG, transillüminasyon veya palpasyon ile tümör lokalize edilir.

TEDAVİ

Gastrinoma tedavisi son 20 yıl içerisinde, etkili asit salgısını baskılayıcı tedavilerin geliştirilmesinden sonra oldukça değişmiştir. Semptomlar bu tedavi yaklaşımları ile kolaylıkla kontrol altına alınıyor olsa bile küratif tedavi yaklaşımı cerrahidir. Sporadik gastrinomalarda yaklaşım konusunda ortak görüş tümörün cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Ek olarak metastatik tümörlerde kitle küçültücü operasyonlar bile semptomları düzeltmekte ve sağ kalımı artırmaktadır. Fakat MEN 1 sendromlarında saptanan gastrinomalar için cerrahi yaklaşım konusu halen tartışmalıdır. Bu tartışmanın kaynağı tümörün multipl olması, sporadik tümörlerle karşılaştırıldığında daha iyi klinik seyirinin olmasıdır. Ama genel görüş cerrahinin bu hasta grubunda daha etkili bir tedavi yaklaşımı olduğudur. Geçmişte yapılan aksine, gastrinomalarda total gastrektomi gibi antisekretuar cerrahi bugün sadece oral ilaç tedavisi uygulanamayan diğer tedavi yaklaşımlarının yetersiz kaldığı hastalarda kullanılmaktadır (27-30). Cerrahinin mümkün olmadığı ve asit salgısını baskılayan tedavinin semptomları kontrol altına alamadığı, malign gastrinoma vakalarında octreotide etkili bir antitümör ajandır. Kemoterapi yaklaşımına göre octreotide tedavisi daha etkilidir (31).

KAYNAKLAR

1. Isenberg JJ, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1973; 65 (1): 140-5.
2. Modlin IM, Jaffe BM, Sank A, Albert D. The early diagnosis of gastrinoma. *Ann Surg* 1982; 196: 512-7.
3. Delvalle J, Yamada T. Zollinger-Ellison Syndrome. In: *Textbook of Gastroenterology*. Yamada T (Ed), JB Lippincott, Philadelphia 1995; p. 1430.
4. Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*. 1994; 31 (2): 77-156.
5. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res*. 1997; 57 (21): 4682-6.
6. Delcore R Jr, Cheung LY, Friesen SR. Characteristics of duodenal wall gastrinomas. *Am J Surg* 1990; 160: 621-4.

-
7. Fraker DL, Norton JA, Alexander R, et al. Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 1994; 220: 320-30.
 8. Pipeleers-Marchial M, Donow C, Heitz PU, et al. Pathologic aspects of gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome with or without multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 1993; 17: 481-8.
 9. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: A statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 13-22.
 10. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, et al. Location, incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 10: 1086-93.
 11. Weber HC, Venzon DJ, Lin JT, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637-49.
 12. Eriksson B, Oberg K. An update in the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* 1993; 32: 203-8.
 13. Eriksson B, Oberg K. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Br J Surg* 2000; 87: 129-31.
 14. Norton JA, Doppman JL, Jensen RT. Curative resection in Zollinger-Ellison syndrome: Results of a 10-year prospective study. *Ann Surg* 2000; 215: 8-18.
 15. Malagelada JR, Edis AJ, Adson MA, et al. Medical and surgical options in the management of patients with gastrinoma. *Gastroenterology* 1983; 84: 1524-32.
 16. Thompson JC, Lewis BG, Wiener I, et al. The role of surgery in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1983; 197: 594-607.
 17. Zollinger RM, Ellison EC, O'Dorisio TM, et al. Thirty years' experience with gastrinoma. *World J Surg* 1984; 8: 427-35.
 18. Snow ND, Liddle RA. Neuroendocrine tumors. In: *Gastrointestinal Cancers: Biology, Diagnosis, Therapy*, Rusygi AK (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia 1995; p. 585.
 19. Robbins SL, Kumar V. Islet cell tumors. In: *Basic Pathology*, Robbins SL, Kumar V (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1987; p. 606.
 20. Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med*. 1995; 46: 395-411.
 21. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (3): 1040-53.
 22. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, et al. Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000; 79 (6): 379-411.
 23. Orloff SL, Debas HT. Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am*. 1995; 75 (3): 511-24.
 24. Frucht H, Howard JM, Slaff JL, et al. Secretin and calcium provocative tests in the Zollinger-Ellison syndrome. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1989; 111 (9): 713-22.
 25. Prinz RA. Localization of gastrinomas. *Int J Pancreatol*. 1996; 19 (2): 79-91.
 26. Alexander HR, Fraker DL, Norton JA, et al. Prospective study of somatostatin receptor scintigraphy and its effect on operative outcome in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg*. 1998; 228 (2): 228-38.
 27. Plockinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system: the role of early diagnosis, genetic testing and preventive surgery. *Dig Dis*. 2002; 20 (1): 49-60.
 28. McIntyre TP, Stahlfeld KR, Sell HW Jr. Gastrinoma. *Am J Surg*. 2002; 183 (6): 666-7.
 29. Li ML, Norton JA. Gastrinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2001; 2 (4): 337-46.
 30. Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, et al. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer*. 2002; 94 (2): 331-43.
 31. Norton JA, Whitman ED. Insulinoma. *The Endocrinologist* 1993; 3: 258-67.