

# Review of The Clinico-Pathological Features of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Iran

Neda Nozari<sup>1</sup>, Akram Pourshams<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran, Iran

## ABSTRACT

### **Background:**

Pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs) were increasing in the world. The annual incidence of PNETs was nearly 0.25 per 100 000 population. 1-2% of pancreatic neoplasms are PNETs.

### **Materials and Methods:**

This article reviewed the available original and review literatures which had been published in Persian and English in websites of Google scholar, Iran doc and Pub Med with keywords neoplasm, pancreas, neuroendocrine and Iran since 1995 to 2014 year. The aim of this article was to compared the clinic co-pathological characteristics of Iranian studies (seven articles) with other studies.

### **Results:**

Prevalence of PNETs was among 30-60 year and there was not gender preference in some studies. Abdominal pain was the most common manifestation of PNETs. 60-70% of PNETs was functional in Iran. In mostly of imaging procedures, neoplasm was reported in pancreatic head. These neoplasms were different rates of growth and aggressive behaviors. The clinical behavior of PNETs could be predicted according to clinical stage, grade and evidence of hormone syndromes. Neoplasm resection could be a cure for PNETs. Mean survival time depended on the extent of disease at diagnosis time and the differentiation of neoplasm. In one report of Iran, survival rate was 48% in non-functional PNETs versus nearly 100% in functional PNETs (Insulinoma) during 3 years follow up.

### **Conclusion:**

A team of specialists is necessary for successful and efficient treatment in PNETs field. Mean survival time in non-functional PNETs is shorter than functional form. Different results in clinical characteristics and neoplasm behavior in several studies maybe due to PNETs heterogeneity in the world. It's unlikely that could present a prognostic model for PNETs.

**Keywords:** Neoplasm; Pancreas; Neuroendocrine; Iran

*please cite this paper as:*

Nozari N, Pourshams A. Review of the Clinic Co-Pathologic Features of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Iran. *Govaresh* 2015;20:7-17.

### Corresponding author:

Akram Pourshams, MD, MPH

Digestive Disease Research Institute, Tehran

University of Medical Sciences Shariati Hospital,

N Kargar St. Tehran 14117, Iran

Tel: + 98 21 82415104

Fax: + 98 21 82415400

E-mail: akrapourshams@gmail.com

Received: 24 Dec. 2014

Edited: 15 Feb. 2015

Accepted: 16 Feb. 2015

# مروری بر تظاهرات بالینی و پاتولوژی نئوپلاسم های نورواندوکراین پانکراس در ایران

ندا نوذری<sup>۱</sup>، اکرم پورششمس<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

## چکیده

### زمینه و هدف:

نئوپلاسم های نورواندوکراین پانکراس (PNENS) در دنیا در حال افزایش است. شیوع سالیانه آن، ۰/۲۵ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده است. ۱-۲٪ نئوپلاسم های پانکراس را تشکیل می دهد.

### روش بررسی:

این مقاله به مرور مقالات در دسترس - اصلی و مروری، فارسی و انگلیسی - در وب سایت های گوگل اسکولار، ایران داک و پاب مد با کلمات کلیدی نئوپلاسم، نورواندوکراین، پانکراس و ایران از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۴ پرداخته است. بین خصوصیات بالینی و پاتولوژیک PNENS در ۷ مقاله از ایران با سایر مطالعات مقایسه ای اجمالی انجام گرفته است.

### یافته ها:

شیوع سنی PNENS بین ۳۰-۶۰ سال می باشد و در برخی مطالعات هیچ ارجحیت جنسی وجود ندارد. شایع ترین تظاهر آنها درد شکمی بوده است. در ایران ۶۰-۷۰٪ PNENS ها دارای عملکرد بوده اند. در اکثر روش های تصویربرداری تومور در ناحیه سر پانکراس قرار داشته است. این نئوپلاسم ها دارای سرعت متفاوتی از رشد و قدرت تهاجمی هستند. رفتار بالینی PNENS ها را می توان بر اساس مرحله، گرید و شواهد سندرم های هورمونی پیش بینی کرد. برداشتن نئوپلاسم می تواند یک درمان قطعی باشد. مدت زنده ماندن بستگی به وسعت بیماری در زمان تشخیص و میزان تمایز نئوپلاسم دارد. در یک گزارش از ایران، میزان زنده ماندن سه ساله ۴۸٪ در فرم بدون عملکرد در مقابل تقریباً ۱۰٪ در فرم دارای عملکرد (انسولینوما) بوده است.

### نتیجه گیری:

یک تیم تخصصی جهت درمان موفق لازم می باشد. میزان زنده ماندن در فرم بدون عملکرد نسبت به فرم دارای عملکرد کوتاه تر است. نتایج متفاوت در خصوصیات بالینی و رفتار نئوپلاسم، شاید نشانه ناهمگن بودن این نئوپلاسم در دنیا باشد. بعید است بتوان یک مدل پروگنوستیک برای همه انواع PNENS ها ارائه کرد.

**کلید واژه:** نورواندوکراین، پانکراس، نئوپلاسم، ایران

گوارش/ دوره ۲۰، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۳/ ۷-۱۷

1. Pancreas Neuroendocrine Neoplasms

### زمینه و هدف:

نئوپلاسم های نورواندوکراین (NENs) نادر هستند (۱-۴) و تنها

۱۲٪ آنها در پانکراس رخ می دهند. (۵و۴) در ۶۵٪ موارد نئوپلاسم های نورواندوکراین معده-روده و پانکراس (GEP-NENs)، بدون عملکرد<sup>۱</sup> می باشند. (۶) WHO اطلاق واژه NENs را به کلیه نئوپلاسم های نورواندوکراین از گرید پایین تا گرید بالا توصیه می کند (۷) اصطلاح NETs را برای تومورهای نورواندوکراین با گرید پایین تا متوسط و اصطلاح کارسینوم نورواندوکراین NEC را برای تومورهای با گرید بالا پیشنهاد می نماید. (۸و۷) NEN ها می توانند تقریباً کل بدن را با مشخصات مرفولوژیک، اولتراسوند و ایمونوهیستوشیمی مشابه درگیر کنند. (۱۰-۷) این مقاله با مرور مطالعات فارسی و انگلیسی در دسترس و منتشر شده در قالب مقالات مروری و اصلی در وب سایت های گوگل اسکولار، ایران داک و پاب مد با کلمات کلیدی نئوپلاسم، نورواندوکراین، پانکراس و ایران در فاصله سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۴

1. Non functional

### نویسنده مسئول: اکرم پورششمس

پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۴۰

نمابر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۲۰۰

پست الکترونیک: [akrampourshams@gmail.com](mailto:akrampourshams@gmail.com)

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۳

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۳/۱۱/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۱/۲۷

F GEP-NENs، بیشتر از نوع گاسترینوما (۳۱ و ۲ و ۱) یا انسولینوما هستند. (۳۱ و ۱۹ و ۱) مقالات محدودی در ایران، به گزارش بیماران با گلوکاگونوما پرداخته اند. (۳۲) به طور کلی بیماران با چهار تظاهر بالینی دیده می شوند:

- یافته اتفاقی در یک بیمار بدون علائم یا با علائم غیر مرتبط به GEP-NENs
  - بیمار با علائم ناشی از اثر موضعی GEP-NENs سندرم ها
  - متاستاز ناشی از منشأ اولیه نامعلوم GEP-NENs. (۳۱ و ۲ و ۱) به شرایطی اطلاق می شود که سیتولوژی یا هیستولوژی متاستاز NEN را تایید کرده است اما در اقدامات تشخیصی اولیه شامل سی تی اسکن<sup>۱</sup> شکم و قفسه سینه، سسنتیگرافی (scintigraphy)، آندوسکوپي فوقانی و تحتانی پاتولوژی دیده نشده است. (۷)
- دو تظاهر اول برای NF GEP-NENs تیبیک هستند. (۷) تشخیص PNENs معمولاً با تاخیر و بعد از ۷-۵ سال از شروع علائم رخ می دهد. این تاخیر تشخیصی اغلب باعث کاهش میزان زنده ماندن بیماران خواهد شد. (۵) در برخی مطالعات، PNENs رفتار تهاجمی تر از NENs ها در سایر نقاط بدن داشته اند. (۱۴ و ۲۴ و ۳۳)

**مقایسه تظاهرات بالینی بیماران با PNENs در مطالعات ایران و دنیا:**  
در مطالعه ایران ۶۰٪ (۳۴)، مطالعه سوئد ۴۱٪ (۳۵)، مطالعه چین ۴۰٪ (۳۶) و مطالعه کره ۲۱٪ (۳۷) بیماران F PNENs بودند. شیوع سنی PNENs بین ۶۰-۳۰ سال می باشد (۳۱) و در برخی مطالعات هیچ ارجحیت جنسی وجود ندارد. (۳۱ و ۳۸)

دردشکی شایع ترین علائم گزارش شده در PNENs در ایران و سایر مطالعات می باشد. (۳۴ و ۳۹ و ۳۴ و ۱۹ و ۷) دردشکی منتشر می تواند نشانه متاستاز کبدی (۷ و ۴۱) یا متاستاز به لنف نود باشد. (۷) سایر علائم مثل زردی و خونریزی در مطالعات ایران و دنیا شیوع کمتری داشتند. (۳۴ و ۳۴ و ۴۰) افزایش وزن ممکن است در ۴۰-۲۰٪ بیماران با انسولینوما دیده شود. (۲۸ و ۷) در مطالعه ای در ایران ۶۲٪ بیماران انسولینوما افزایش وزن و بقیه کاهش وزن داشتند. (۴۲) ۵۰٪ PNENs ها در سر (۳۵ و ۲۲)، ۲۶٪ در تنه (۲۳) و ۲۳٪ در دم پانکراس قرار دارند. (۳۸ و ۲۳) انسولینوما می تواند به صورت مساوی در سر، تنه و دم پانکراس دیده شود. ۷۵-۶۰٪ انسولینوماها کمتر از ۱/۵ سانتی متر هستند و می توانند حتی به اندازه ۲ میلی متر باشند. (۴۳) متوسط اندازه تومور انسولینوما ۲/۵ سانتی متر ذکر شده است. (۴۴) اغلب انسولینوماها منفرد هستند (۴۵ و ۴۶) اما در ۱۰-۵٪ موارد انسولینوماها، می توانند متعدد باشند. (۴۳) در سندرم MEN-1 معمولاً همیشه تومور متعدد و در ۸۷٪ در ناحیه تنه و دم قرار دارد. (۴۷) اکثر PNENs ها در ایران

نگاشته شده است. در مطالعات انجام گرفته در ایران بیشتر به خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک NENs پرداخته اند و اشارات محدودی به انواع PNENs داشته اند. در بررسی تنها به ۷ مقاله مروری و اصلی مرتبط با PNENs در ایران برخوردیم. در این مقاله سعی بر آن داشتیم که با توجه به اطلاعات موجود و در دسترس، به صورت اختصاصی به تظاهرات و رفتار بالینی PNENs ها بپردازیم.

### خصوصیات اپیدمیولوژیک GEP-NENs:

شیوع GEP-NENs در چهار دهه گذشته در آمریکا (۳/۶۵ برابر) و در انگلستان (۴/۸-۳/۸ برابر) افزایش داشته است. (۱۱) در آسیا نیز شیوع GEP-NENs افزایش داشته است. (۱۲ و ۱۳) شیوع سالیانه GEP-NENs در مردان ۲/۵۱ و در خانم ها ۲/۳۶ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده است. (۱۴) در گزارشی از مرکز سرطان دانشگاه تهران، شیوع NENs را به میزان ۸ بیمار در هر ۱۰۰ بیمار سرطانی ذکر کرده اند. (۱۵) PNENs ۱-۲٪ نئوپلاسم های پانکراس را تشکیل می دهد. (۳ و ۱۶ و ۱۷) در گزارشی از بررسی نمونه های پاتولوژی پانکراس از دانشگاه یزد، ۹/۸٪ گزارشات بدخیمی به نفع PNENs بوده است. (۱۸) به نظر می رسد شیوع PNENs در میان مطالعات GEP-NENs در آسیا اچین (۳۴/۸٪ و ۵۳/۳٪ (۱۳ و ۱۹) و کره (۸/۷٪) (۱۲) و در سایر مطالعات دنیا [اسپانیا (۳۴٪) (۲۰)، فرانسه (۳۲٪) (۲۱)، نروژ (۲۳٪) (۲۲) و اتریش (۱۱/۶٪) و (۹/۴٪) (۲۳ و ۱۴)] متفاوت باشند. (۲۴) به طور کلی شیوع سالیانه PNENs ۰/۲۵ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت گزارش شده (۱۷ و ۱۴) که از این میان ۰/۰۲ رفتار خوش خیم، ۰/۰۴ رفتار نامشخص و ۰/۱۹ رفتار بدخیم در PNENs به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر گزارش شده است. (۱۴) PNENs می تواند با بروز برخی سندرم ها مثل Von-hippel-Lindau (VHL) و MEN-1 (Multiple endocrine neoplasia type 1) همراه باشد. میزان شیوع کلی سندرم VHL، ۱/۸۹ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر جمعیت ذکر شده است. (۲۵) در مطالعه آمریکا شیوع VHL، ۱۱٪ (۲۶) و در مطالعه آلمان ۲٪ موارد در PNENs گزارش شده است. (۲۷) به طور کلی ذکر کرده اند که کمتر از ۰/۵٪ بیماران VHL، NET دارند. در حالی که NET در ۱۰٪ موارد در VHL رخ می دهد. (۲۷) در مطالعه آمریکا شیوع سندرم MEN-1 تقریباً ۱۱٪ در میان بیماران انسولینوما بود (۲۸) و می تواند در ۴۰٪ بیماران PNENs رخ دهد. (۲۹) بروز انسولینوما در سندرم توبروس اسکروزیس نیز گزارش شده است. (۳۰ و ۲۳)

### تظاهر بالینی PNENs ها:

PNENs ها علائم مختلفی در زمان تظاهر دارند و می توانند دارای عملکرد یا بدون عملکرد باشند. (۱ و ۵) این نئوپلاسم ها دارای سرعت متفاوتی از رشد و قدرت تهاجمی هستند. در نتیجه، پیش آگهی و میزان زنده ماندن متفاوتی هم خواهند داشت. (۲)

جدول ۱: مقایسه یافته های مطالعات روی بیماران F PNENs (انسولینوما) در ایران

متغیرها	مطالعه نودری (۴۹)	مطالعه کمانی (۴۲)	مطالعه لاریجانی (۵۰)	مطالعه کلانتر (۵۱)	مطالعه ستوده منش (۵۲)	مطالعه حقیقی (۳۲)
متوسط سن (سال)	۴۰	۵۲/۵	۳۹	۳۷/۶	۴۲/۴	۴۹
ارجحیت جنسی (%)	زن ۶۲	مرد ۵۶/۲	مرد ۵۲/۹	زن ۶۶/۷	زن ۵۳/۸	مرد ۵۷/۱
مدت علائم (ماه)	۱۴	-	۴۰	۱۸/۲	-	۱۹
تومورهای سالید (%)	۱۰۰	-	۷۶/۳	-	-	۹۳/۷
شایع ترین محل تومور (%)	سر ۳۳/۴	سر ۷۵	-	تنه ۴۴/۵	-	سر ۵۷
متوسط اندازه تومور (cm)	۲/۷	۲/۱۳	۲/۹	۱/۸	-	-
شیوع سندرم ها (%)	۰	۰	۲/۹	-	۰	۰
انجام جراحی موفق (%)	۸۵	۱۰۰	۸۷/۲	۸۸/۹	۸۲/۷	۹۲/۸۵
متوسط پیگیری (ماه)	۱۱/۴	۳۹/۶	-	-	-	-
عود (%)	۰	۰	۱/۵	۱۱/۱۱	-	-
مرگ ومیر (%)	۰	۰	۷/۳۵	۰	-	-

جدول ۲: مقایسه یافته های مطالعات روی بیماران F PNENs (انسولینوما) در دنیا

متغیرها	مطالعه تاوکار (۴۴)	مطالعه چن (۵۳)	مطالعه بوخمن (۵۴)	مطالعه نیک فرجام (۲۸)	مطالعه ماچادو (۴۷)
متوسط سن (سال)	۴۳	۴۱/۹	۴۶	۵۳	۳۶/۶
ارجحیت جنسی (%)	زن ۶۹	زن = مرد	زن ۶۷/۱	زن ۵۷	زن ۶۱
مدت علائم (ماه)	۳۶	۴۰/۳	۴۵/۶	۱۸	-
شایع ترین محل تومور (%)	سر ۴۸/۶	دم ۳۷/۸۸	سر ۳۸	سر ۸۰	سر ۴۱/۸
متوسط اندازه تومور (cm)	۱/۸	< ۲	۱/۶	۱/۵	۱/۵
شیوع سندرم ها (%)	-	۰	۱۶	۱۱	۱۶
انجام جراحی موفق (%)	۹۰/۵	۹۸/۵	۸۴	۹۳/۴	۹۴/۹
عود (%)	۰	۱/۵	۱۶	۸/۲	-
مرگ ومیر (%)	۲/۶	۰	۳/۷	۱/۶	۶/۸

از تزریق (در فاز شریانی و فاز پورتال) انجام گیرد. (۱۰ و ۷ و ۱ و ۴۱ و ۴۳) از اشعه، به دلیل تفاوت کنتراست خوبی که بین بافت نئوپلاستیک و پارانشیم سالم قائل می شود بر سی تی اسکن ارجحیت دارد اما گران تر است و به همکاری بیمار وابسته است. (۱۰ و ۷ و ۱ و ۴۱ و ۴۶) بهتراست MRI در ارزیابی استخوان، کبد و مغز (CNS) استفاده گردد و در سایر موارد به عنوان قدم دوم، پس از کنترانیدیکاسیون سی تی اسکن یا تشخیصی نبودن آن انجام گیرد. (۷ و ۱۰) تصویر برداری فانکشنال SSTR برای لوکالیزاسیون و مرحله بندی G1-G2 GEP-NENs توصیه می شود و از این میان PET/CT با 68Ga-labeled SA روش انتخابی است. اگر این روش در دسترس نبود،

وسایر مطالعات، سفت<sup>۱</sup> بودند. (۳۴ و ۴۳ و ۴۸) در مطالعه ایران اکثر بیماران NF PNENs در Stage III, IV (۶۰/۸٪) قرار داشتند. (۳۴) در مطالعه چین ۱/۴۱٪ (۳۶) و در مطالعه کره ۲۷٪ PNENs ها در Stage III, IV بودند. (۳۷) مقایسه خصوصیات بالینی F PNENs و NF PNENs در چند مطالعه ایران و دنیا برای مقایسه در جداول ۱-۳ نشان داده شده است.

#### روش های تصویر برداری:

Multidetector CT به عنوان اولین تصویربرداری انتخابی جهت مرحله بندی و پیگیری بیماران با GEP-NENs در نظر گرفته می شود که بایستی در فازهای قبل از تزریق کنتراست و پس

1. Solid

جدول ۳: مقایسه یافته‌های مطالعات روی بیماران NF PNENs در ایران و دنیا

متغیرها	مطالعه نوذری (۴۹)	مطالعه حقیقی (۳۲)	مطالعه تانوسوموتو (۵۵)	مطالعه مای نس (۵۶)	مطالعه گارسیا (۲۴)	مطالعه خان <sup>۰</sup> (۵۷)	مطالعه کیم (۲۹)	مطالعه بتینی (۴۰)
تعداد	۲۸	۶	۲۲	۱۳۹	۱۷۱	۱۳۱	۱۲۵	۱۸۰
متوسط سن (سال)	۵۳/۵	۴۹	۶۰	۵۶	-	۵۱/۵	۵۴	۵۸
ارجحیت جنسی (%)	مرد ۵۳/۶	مرد ۸۳/۳	مرد ۵۵	زن=مرد	مرد ۵۵/۵	زن=مرد	زن=مرد	مرد ۵۱/۱
مدت علائم (ماه)	۴/۴	۱۹	-	-	-	-	-	-
تومورهای سفت (%)	۷۵	۵۰	-	-	-	-	-	-
شایع ترین محل تومور (%)	سر ۵۳/۶	سر ۷۲/۷	-	دم ۴۶/۸	-	-	سر ۴۸	سر ۴۸/۹
متوسط اندازه تومور (cm)	۳/۹	-	۲/۱	۳	-	-	۲/۵	۳
متوسط Ki-67 (%)	۱۱/۲۵	-	۳/۷	-	-	-	۶/۷	-
متاستاز (%)	۲۸/۵	۶۶/۷	۱۳/۶	۱۰/۸	۴۲/۹	-	-	۱۳
Stage (II) (%)	۳۹/۲	-	-	-	۳۴/۵	-	-	۶/۷
انجام جراحی موفق (%)	۳۲/۱	۳۳/۳	-	۸۷/۱	-	۳۷/۴	-	-
متوسط پیگیری (ماه)	۱۶	-	-	۳۴/۲	۱۴۴<*	۴۶	۳۱/۵	۴۳/۱
عود (%)	۱۰/۷	-	-	۵۳/۴	-	-	۲۳/۱	-
مرگ و میر (%)	۳۵/۷	-	-	۲/۱۵	۲۸/۹	-	۱۱/۱	۴۱/۱

\*بیماران در Stage IV و فرم متاستاتیک بودند.  
\*\*متوسط میزان زنده ماندن مطالعه برای کل GEP-NENs ها، ۱۲ سال بود که البته NF PNENs ها به این متوسط نرسیدند.

دقت آندوسکوپیست و انتخاب سایز سوزن مناسب جهت FNA، عامل مهمی برای تهیه نمونه کافی از پانکراس برای پاتولوژیست ذکر شده است. (۴۸ و ۵۸ و ۵۹) از ۳/۲/۸٪ (۵۹ و ۵۸ و ۴۸) EUS-FNA ها در نئوپلاسم های پانکراس به نفع PNENs بوده است. (۴۸) حساسیت EUS برای تشخیص PNENs تقریباً ۸۷٪ است. (۶۰ و ۴۰) در مطالعات ایران حساسیت ودقت EUS برای یافتن نئوپلاسم انسولینوما در مطالعات مختلف به ترتیب (۷۱٪ و ۸۵٪ و ۸۹/۵٪) (۳۱ و ۴۱ و ۵۱) و (۶۰/۶٪ و ۸۳/۵۷٪) گزارش گردیده است که این حساسیت برای یافتن ضایعه در سر پانکراس (۸۳/۳٪ و ۹۲/۶٪) برای تنه (۶۶/۶٪ و ۷۸/۹٪) و برای دم پانکراس ۴۰٪ بوده است. (۴۲ و ۵۲) در مطالعه آمریکا حساسیت EUS برای تشخیص انسولینوما تقریباً ۹۶٪ بوده است. (۲۸)

#### خصوصیات پاتولوژیک تومور:

اندکس ki-67 به صورت وسیعی برای کمک به گریدینگ NENs استفاده می شود. (۵) اندکس تکثیر نئوپلاسم (شمارش میتوز سلولی) روی رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین یا با شمارش سلول های رنگ گرفته با آنتی بادی ki-67 برای PNENs محاسبه می شود. (۵) PNENs به: گرید یک (G1)، گرید دو (G2) و گرید سه (G3) کلاس بندی می شوند. (۵)

می توان سینتی گرافی با اکتروناسکن را انجام داد. (۷ و ۱۰) 18F-FDG PET/CT تنها برای مرحله بندی G3 GEP-NENs و یا بیماران انتخاب شده با G2 GEP-NENs توصیه می شود. (۷) EUS-FNA برای تشخیص افراد مشکوک به PNENs توصیه می شود. (۷ و ۱۰ و ۶۱-۵۸) اگر بیوپسی آندوسونوگرافی امکان پذیر نباشد یا تشخیصی نباشد، انجام مطالعات تصویربرداری مورفولوژیک قدم دوم است. بیوپسی لاپاراسکوپی یا بیوپسی تحت هدایت یک روش تصویربرداری را نیز می توان انجام داد. (۷) در بررسی انسولینوما انجام سی تی اسکن جهت لوکالیزاسیون تومور و رد متاستاز اولین قدم است. در صورت منفی بودن آن می توان از روش تحریکی، تزریق داخل شریانی کلسیم نیز استفاده کرد. (۴۵ و ۴۶ و ۶۲)

#### مقایسه نتایج EUS-FNA روی PNENs در مطالعات ایران و دنیا:

به طور کلی EUS، حساس ترین روش برای تشخیص ضایعات سفت پانکراس است. دقت ۹۴-۷۸٪ برای مرحله بندی موضعی تومور (T) و ۸۲-۶۴٪ برای مرحله بندی لنف نود (N) دارد. اما می توان با افزایش دفعات آسپیراسیون آن را به حساسیت ۱۰۰٪ و دقت ۹۵٪ رساند. دقت تشخیصی EUS-FNA برای بررسی سیتولوژی ۸۸/۵-۸۶/۸٪، برای بررسی هیستولوژی ۸۹-۶۸/۹٪ و برای لنف نود ۱۰۰-۶۵٪ می باشد. (۵۹)

### مقایسه خصوصیات پاتولوژیک PNENs در مطالعات ایران و دنیا:

در مطالعات ایران، از سوزن gauge ۲۲ برای نمونه برداری در EUS-FNA استفاده گردید و حداقل اقدام به سه بار آسپیراسیون از ضایعه نتوپلاستیک پانکراس گردید. (۴۸ و ۳۴) حداقل تعداد آسپیراسیون برای داشتن نمونه کافی را ۲/۶±۰/۹۸ ذکر کرده اند. (۴) در مطالعه ایران، در همه بیماران نمونه برای گزارش پاتولوژی PNENs کافی بود و نیاز به تکرار نمونه برداری نشد. (۴۸ و ۳۴) در مطالعه چین ۷۷٪ موفقیت FNA در تشخیص PNENs گزارش شده است. (۶۳) از نظر میزان مثبت بودن کروموجرانین A (۶۰٪) و سیناپتوفیزین (۱۰۰٪) در مطالعه PNENs ایران (۳۴) با مطالعات NENs دیگر [چین: کروموجرانین A (۶۹/۱)٪، ۱۱/۱٪ و ۹۶/۹٪] و سیناپتوفیزین (۸۷/۷٪، ۹۰/۲٪ و ۹۵/۳٪) (۱۳ و ۱۹ و ۳۶) - نروژ: سیناپتوفیزین (۷۷٪) (۲۲) - فرانسه: کروموجرانین A (۸۲٪) و سیناپتوفیزین (۸۲٪) (۲۰) تفاوت وجود داشت. بین متوسط ki-67 مطالعه PNENs ایران (۱۱/۲۵٪) (۳۴) با مطالعه فرانسه روی NENs ها (۳۰٪) (۲۰) هم تفاوت وجود داشت.

### سایر تست های آزمایشگاهی:

تست ژنتیک فقط در صورت وجود شواهد فامیلی یا بالینی مطرح کننده VHL یا MEN-1 لازم می باشد. مارکهای سرمی NEN تنها بعد از تشخیص ثابت شده یا شواهد بالینی قوی برای GEP-NEN - رد شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک همراه گمراه کننده - بررسی گردند. زیرا غیر اختصاصی می باشند. (۷) بهتر است بررسی سطح سرمی کلسیم و PTH در بیماران با Duodeno-pancreatic-NENs برای غربالگری MEN-1 در قدم اول انجام گیرد. (۷)

در بیماران با PNENs با علائم تحت بالینی و مبهم، همیشه احتمال یک سندرم فانکشنال در نظر گرفته شود و ارزیابی هورمونی اختصاصی در افراد انتخاب شده لازم است. (۷) افزایش دفع ادراری 5-HIAA برای متاستازهای کبدی GEP-NENs اختصاصی است و می تواند یک کلید تشخیصی مهم برای بیمار با بیوپسی غیر تشخیصی باشد. جهت اندازه گیری 5-HIAA ادراری بایستی حداقل سه روز قبل از جمع آوری ادرار، از رژیم غذایی متاثر کننده و از ۲۴ ساعت قبل، از مصرف داروهای مخدوش کننده تست اجتناب گردد. (۷)

سطح بالای انسولین در حضور سطوح پایین گلوکوز (زیر ۶۰ میلی گرم) تشخیص انسولینوما را در فرد بدون دیابت تایید می کند. در افراد با لکوسیتوزیس سطح گلوکوز بایستی در یک لوله حاوی مهار کننده گلیکولیز تکرار شود. (۷)

گلوکاگون بالای 1000pg/ml برای گلوکاگونوما تشخیصی است اما در برخی بیماران سطح گلوکاگون طبیعی است. سطوح متوسط گلوکاگون سرم در افراد طبیعی با ناشتایی طولانی مدت رخ می دهد. در شرایط نارسایی کلیوی یا کبدی، تروما، سپسیس، پانکراتیت، جراحی شکمی یا

- NEN G1 (Ki-67 ≤ 2%) (شامل تومورهای خوب تمایز یافته یا کارسینوئید، طبق کلاس بندی قبلی WHO): معمولاً سیر پنهانی دارند اما می توانند گاهی بدخیم شوند.
- NEN G2 (Ki-67 3-20%) : یک حالت مرزی با رفتار هتروژن و متفاوت و نیازمند درمان است.
- در نهایت NEN G3 (Ki-67 > 20%) : یک نتوپلاسم بدخیم با رفتار بالینی تهاجمی است.
- گروه ترکیبی آدنو نورواندوکرین کارسینوما (MANEC) یک فنوتیپ بدخیم با تظاهر هم آدنوکارسینوما و هم NET است. (۷)
- سیتولوژی می تواند NENs با گرید پایین را از گرید بالا به آسانی تشخیص دهد اما افتراق بین NENs با گرید پایین از متوسط ممکن است مشکل باشد. دقت تشخیص در تکنیک آسپیراسیون، با نمونه برداری کم و خطر آغشته شدن به بافت های اطراف محدود می شود. بررسی بافت شناسی به جای سیتولوژی برای تشخیص استاندارد توصیه می گردد. (۷)
- هر چند در برخی مطالعات کفایت EUS-FNA برای بررسی ki-67 خوب بوده است. (۴) رنگ آمیزی معمول IHC برای هورمون های پپتیدی و بیو آمین ها لازم نیست و اختیاری است. سایر مارکهای نورواندوکرین (مثل PGP.9.5, NSE, CD56 و NSP-55) از نظر اختصاصی بودن و استفاده بالینی مورد سوال هستند. اما رنگ آمیزی برای هم سیناپتوفیزین و هم کروموجرانین لازم است چون کروموجرانین ممکن است در NEC منفی باشد. (۷)
- به طور کلی یک گزارش پاتولوژی خوب برای NEN بایستی شامل:
  - توصیف ماکروسکوپی نمونه
  - سایز تومور در سه بعد
  - توصیف ظاهر سلول و ساختار بافت شناسی
  - تمایز خوب یا بد
  - یافته های IHC شامل رنگ آمیزی سیناپتوفیزین و کروموجرانین به صورت معمول انجام گیرند اما انجام بررسی گیرنده های سوماتوستاتین دو- A (SSTR2A) در زمان مناسب توصیه می گردد (مثلاً تصویر برداری فانکشنال برای SSTR2A منفی باشد).
  - ki-67 و شمارش میتوز
  - در برداشتن بافت تومورال:
    - مارژین از لبه تومور و عمق تهاجم
    - علامت های بدخیمی (درگیری پری نورال و یا تهاجم آنژیولنفاتیک، نکروز، انفیلتراسیون کپسول و یا درگیری دیواره معده-روده و یا بافت های اطراف)
    - تعداد لنف نود های بررسی شده، تعداد لنف نود دارای متاستاز، وجود میکرو متاستاز و قطر بزرگترین متاستاز
    - گزارش متاستاز دوردست (در صورت وجود شواهد آن)
    - گزارش فعالیت فانکشنال (F) در صورت امکان. (۷ و ۸)

هرجا که لازم شد CT یا MRI به صورت تکمیلی انجام می شود. پیگیری برای نتوپلاسم های SSTR منفی MDCT یا MRI است. (۴۱) فواصل پیگیری بستگی به میزان رشد نتوپلاسم دارد. اولین پیگیری ۳-۶ ماه بعد انجام شود. (۴۱ و ۹) در نتوپلاسم با رشد کند یا بخصوص در بیماران جوان MRI انجام می گیرد. معیار استاندارد رادیولوژیک برای ارزیابی پاسخ به درمان وجود دارد، هرچند چندان دقیق نیست. اما با تکنیک های فانکشنال MRI شامل Diffusion-weighted MRI and dynamic contrast-enhanced MRI می توان ارزیابی دقیقی از پاسخ به درمان را انجام داد. (۴۱) در اندازه گیری سطح کرومورگن این A در پیگیری بیمار PNENs، بررسی مصرف PPI در بیمار بسیار مهم است زیرا مصرف کوتاه مدت و حتی یک هفته ای آن می تواند باعث افزایش ناگهانی و ده برابری سطح کرومورگن این A و اشتباه شدن آن با عود بیماری گردد. (۶۷ و ۶۶) می توان به جای PPI از آنتاگونیست های  $H_2$  بلوکر در درمان بیمار نیازمند استفاده کرد. (۶۷)

#### مقایسه میزان زنده ماندن بیماران با PNENs در مطالعات ایران و دنیا:

در مطالعه چین، میزان زنده ماندن بیماران با NENs براساس grade به شرح زیر بود: G1: ۱۰/۸ سال (CI: ۷/۸-۱۲/۹)، G2: ۳/۵ سال (CI: ۲/۶-۴/۳) و G3: ۴/۱ سال (CI: ۲/۸-۵/۴). در مورد پانکراس متوسط میزان زنده ماندن ۱۱/۱ سال (CI: ۹/۳-۱۲/۹) و در فرم NENs متاستاتیک ۵ سال (CI: ۲/۷-۷/۳) گزارش شده است. (۱۹) در ایران متوسط میزان زنده ماندن NENs ها ۳۰ ماه ذکر شده است که میزان زنده ماندن سه ساله ۴۵٪ و ۵ ساله ۲۳٪ بوده است. (۷۰)

متوسط میزان زنده ماندن در PNEN، ۴۳ ماه (۳۸) و میزان زنده ماندن ۵ ساله در ۹۵-۴۱٪ بیماران PNEN گزارش شده است. (۵۶ و ۵) میزان progression-free زنده ماندن ۵ ساله PNENs ها، ۹۱/۴٪ ذکر شده است. (۳۶) میزان زنده ماندن ۱۰ ساله در ۱۶/۶٪ بیماران PNEN قابل پیش بینی است. (۵۶) هرچند بیماران با PNEN های با اندازه کوچک میزان زنده ماندن بیشتری خواهند داشت ولی قابل اطمینان نیست. (۵۶) در فرم پیشرفته و G3 PNENs با درمان کموتراپی، متوسط میزان زنده در مطالعه نروژ ۱۵ ماه (۲۲) و در مطالعه ایتالیا ۱۱/۸ ماه گزارش شده است. (۳۳)

در برخی مطالعات هیچ تفاوتی در متوسط زمان میزان زنده ماندن بین بیماران علامت دار و بدون علامت دیده نشده است. اما هنوز در رابطه با تاثیر فرم های F-PNETS یا NF-PNETS در میزان زنده ماندن اختلاف نظر وجود دارد. (۳۱) در مطالعات ایران و دنیا میزان مرگ و میر تومور انسولینوما نادر گزارش شده است. (۴۲ و ۴۴ و ۵۰ و ۵۱ و ۵۲) مقایسه میزان زنده ماندن سالیانه PNENs در مطالعات ایران و دنیا در جدول ۴ نشان داده شده است.

سندرم کوشینگ هم افزایش متوسط سطح گلوکاکون دیده می شود. به دلیل دگرادیاسیون گلوکاکون در محیط بیرون، بایستی نمونه خون در لوله های حاوی آپروتینین جمع آوری شود و به سرعت به آزمایشگاه ارسال گردد. نتایج در ارزیابی گلوکاکون ممکن است متفاوت باشد که به واسطه استانداردهای کالیبراسیون متفاوت و واکنش متقابل با ایزوفرم های گلوکاکون باشد. بهتر است در پیگیری بیماران، نمونه ها به یک آزمایشگاه فرستاده شوند. (۷)

کرومورگن این A، حساس ترین مارکر برای تشخیص NEN خوب تمایز یافته است و به خصوص در ارزیابی درمان بیماران سودمند است. (۶۵ و ۶۴) در یافته اتفاقی افزایش کرومورگن این A سرم، بهتر است برای بار دوم پس از برطرف کردن موارد مخدوش کننده، تست تکرار گردد. (۷) در مصرف PPI (proton pump inhibitors)، بایستی حتما به مدت ۲ هفته دارو قطع گردد. (۶۷ و ۶۶) در صورت تکرار افزایش اتفاقی کرومورگن این A، در قدم اول یک سونوگرافی شکمی انجام دهید. (۷) افزایش سرمی a-Fetoprotein و B-human chorionic gonadotrophin می توانند نشان دهنده گرید بالای NENs و با پیش آگهی و میزان زنده ماندن بدتر بیمار همراه باشند. (۶۵)

سطح CA 19-9، بالاتر از ۵۸ unit/mililiter را می توان برای تمایز آدنوکارسینوم پانکراس از PNENs (حساسیت ۸۵٪ و دقت ۶۷٪) استفاده کرد. (۱۶)

#### درمان بیماران با PNENs:

پس از تایید تشخیص، بیماران در مراحل اولیه (Stage I,II) PNENs بر اساس سیستم مرحله بندی (American Joint Committee on cancer) را می توان با برداشتن کامل نتوپلاسم یا پانکراتکتومی با لنف آدنکتومی درمان کرد. (۲ و ۵ و ۴۱ و ۶۸) برداشتن نتوپلاسم برای PNENs می تواند یک درمان قطعی باشد. (۲ و ۵ و ۴۱ و ۶۸-۷۱) نتایج جراحی در مطالعات برای فرم F-PNENs، NF-PNEN (۴۱) و MEN 1 رضایت بخش بوده است. (۴۱ و ۷۲) نتوپلاسم با اندازه بزرگتر از ۲ سانتی متر بایستی به صورت تهاجمی برداشته شود. در بیماران با PNENs با گرید بالا کموتراپی درمان انتخابی است. (۷۰ و ۶۸) پیوند کبد را در زمان متاستاز کبد (بدون درگیری خارج کبدی) می توان توصیه کرد. هرچند که کموآمبولیزاسیون داخل شریانی و رادیو فرکونسی ابلیشن (RFA) نیز کمک کننده هستند. (۵ و ۲) در متاستاز کبدی، میزان زنده ماندن بیماران تحت الشعاع علایم انسدادی و یا علایم مرتبط با ترشح پپتید قرار می گیرد. (۷)

#### پیگیری بیماران با PNENs و ارزیابی پاسخ به درمان:

نوع تصویر برداری انتخابی برای پیگیری بیمار بهتر است همان نوعی باشد که به وسیله آن نتوپلاسم تشخیص داده شده است. بنابراین تصویر برداری SSRS برای نتوپلاسم های با SSTR مثبت توصیه می گردد و

جدول ۴: مقایسه میزان زنده ماندن کل PNENs در مطالعات ایران و سایر مطالعات

متغیرها	مطالعه خان* روی PNENs (۵۷)	مطالعه نوذری روی NF PNENs (۳۴)	مطالعه کیم روی NF PNENs (۳۹)	مطالعه بتینی روی NF PNENs (۴۰)	مطالعه اکبند روی PNENs (۳۵)	مطالعه نیک فرجام روی F PNENs (۲۸)	مطالعه نوذری روی F PNENs (۴۹)
	۱۳۱=تعداد	۲۸=تعداد	۱۲۵=تعداد	۱۸۰=تعداد	۳۲۴=تعداد	۶۱=تعداد	۴۲=تعداد
سال اول(٪)	۸۹/۶	۷۶	-	-	-	-	۱۰۰
سال دوم(٪)	-	۶۱	-	-	-	-	۱۰۰
سال سوم(٪)	۷۸/۶	۴۸	۹۰/۶	-	-	-	۱۰۰
سال پنجم(٪)	۵۸/۸	-	۸۹/۷	۶۷	۶۴	۹۷-۱۰۰**	-
سال دهم(٪)	۳۵/۸	-	-	۴۹/۳	۴۴	۸۶-۱۰۰**	-
سال یازدهم(٪)	-	-	-	۳۲/۸	-	-	-
سال بیستم(٪)	-	-	-	-	-	۵۴-۹۳**	-

\*بیماران در Stage IV و فرم متاستاتیک بودند.  
\*\*عدد سمت راست سوروایوال کل و عدد سمت چپ سوروایوال مختص انسولینوما.

### عوامل تاثیرگذار بر میزان زنده ماندن در PNENs:

فاکتورهای سن، جنس، محل تومور، مرحله بیماری، نوع درمان، گرید تومور و متاستاز روی میزان زنده ماندن بیماران NENs در ایران، مورد بررسی قرار گرفته اند که از این میان بیماران با فاکتورهای سن  $< 60$  سال، وجود سندرم کارسینوئید، سایز تومور  $< 5$  سانتی متر و عدم دریافت کموتراپی با میزان زنده ماندن کمتری همراه بوده اند (۷۰) اما در مطالعه ایتالیا، مهم ترین فاکتور پیش آگهی تمایز سلول تومورال و متاستاز دوردست بود و پیشنهاد کرده بودند که  $ki-67 > 20\%$  می تواند روی میزان زنده ماندن به عنوان یک فاکتور موثر مطرح شود. (۳۳)

در  $30\%$  PNENs ها،  $ki-67 > 55\%$  گزارش شده است و این بیماران میزان زنده ماندن کمتری نسبت به بیماران با  $ki-67 \leq 55\%$  دارند (۲۲) در مطالعه چین هیستولوژی تومور و متاستاز (۳۴)، در مطالعه کره غیرقابل عمل بودن، تهاجم به مجرای صفراوی یا پانکراس و محل تومور در ناحیه غیر از سر پانکراس (۳۷) و در مطالعه سوئد عدم جراحی، مرحله بالای تومور و  $ki-67 > 20\%$  از عوامل تاثیرگذار بر میزان زنده ماندن گزارش گردیدند. (۳۵) در مطالعه ایتالیا، بیماران با NF PNENs با خصوصیات تمایز ضعیف، متاستاز،  $ki-67 > 5\%$  و کاهش وزن در آنالیز چند متغییری (۴۰) و در مطالعه ایران، فاکتورهای سایز نئوپلاسم بالای ۳ سانتی متر و  $ki-67 > 20\%$  در آنالیز تک متغییری روی سوروایوال بیماران موثر بوده اند. (۳۴)

### نتیجه گیری:

PNENs، نئوپلاسم های ناشایعی هستند. (۱۷) در مطالعات ایران ۷۰-۶۰٪ PNENs ها دارای عملکرد (F Functional) بوده اند. (۳۲ و ۳۴) درصد عمده ای از F PNENs ها را نئوپلاسم های انسولینوما (۶۰٪) و گاسترینوما (۱۸٪) تشکیل می دهند. (۴۳) میزان بروز سندرم

1 MEN در انسولینوما ۵٪ و در NF PNENs و گلوکاغونوما ۲٪ می باشد. (۷۳) آگاهی پزشکان، غربالگری اندوسکوپی و افزایش حساسیت ابزارهای تشخیصی باعث تشخیص سریع تر PNENs شده است. (۷) رفتار بالینی NENs ها را می توان براساس مرحله، گرید و شواهد سندرم های هورمونی پیش بینی کرد. یک تیم تخصصی در زمینه GEP-NENs لازم است. (۷ و ۹ و ۳۶) پاتولوژیست نقش کلیدی در تشخیص و کلاس بندی بیماری دارد زیرا اطلاعات وی جهت طرح ریزی درمان و پروگنوز بیمار لازم است. (۷ و ۵۹) با شناخت بهتر مسیرهای ژنتیکی منجر به نئوپلاسم پانکراس می توان نتایج درمان هدفدار را بهبود بخشید. (۷۴) تومورهای فانکشنال پروگنوز بهتری نسبت به فرم بدون عملکرد دارند. زیرا در مراحل اولیه بخصوص اگر با علائم کلاسیک تولید هورمون تظاهر کنند تشخیص داده می شوند. (۱۷ و ۳۵) مدت زنده ماندن بستگی به وسعت بیماری در زمان تشخیص و میزان تمایز تومور دارد. (۴۱) در مطالعات متعدد متاستاز و برداشتن ناکامل تومور عوامل موثر بر کاهش زنده ماندن بوده اند. (۱۷) نتایج متفاوت مطالعات در خصوصیات بالینی و رفتار نئوپلاسم، شاید نشانه ناهمگن بودن این نئوپلاسم در دنیا باشد.

به همین دلیل، رفتار بیولوژیک NENs ها قابل پیش بینی نیست و بعید است بتوان یک مدل پروگنوستیک برای همه انواع NENs ها ارائه کرد. (۱۷ و ۷۱) با توجه به مطالعات اخیر و افزایش شیوع PNENs ها در آسیا تجربه کافی جهت انتخاب نوع درمان بیماران لازم می باشد و به نظر می رسد مراکز با تجربه بایستی به عنوان مراکز ارجاع معرفی گردند.



## REFERENCES

- Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut and liver* 2012; 6:405-10.
- Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:24-34.
- Bukhari MH, Niazi S, Shah N, Anwar M, Khalee EM, Samina Q, et al. Histological diagnosis and frequency of primary Endocrine Tumors (ETs) and Neuroendocrine Tumors (NETs) according to WHO classification. *Int J Endocrinol Metab* 2008;4:205-14.
- Petrone M, Testoni SGG, Carrara S, Balzano G, Manzoni M, Doglioni C, et al. EUS-Guided FNA for proliferative rate in pancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience over a 11-year period. *JOP* 2012;13(5 Suppl):569.
- Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, Pavel M, Ramos J, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:R163-85.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol* 2008;19:1727-33.
- Grimaldi F, Fazio N, Attanasio R, Frasoldati A, Papini E, Angelini F, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: a stepwise clinical approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Endocrinol Invest* 2014; 37:875-909.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lioyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39:707-12.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. Barcelona Consensus Conference participants ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95:98-119.
- Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, De Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010; 39:735-52.
- Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD; Knowledge NETwork. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R153-63.
- Cho MY, Kim JM, Sohn JH, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, et al. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: multicentre study. *Cancer Res Treat* 2012;44:157-65.
- Zeng YJ, Liu L, Wu H, Lai W, Cao JZ, Xu HY, et al. Clinicopathological features and prognosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: analysis from a single-institution. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5775-81.
- Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:909-18.
- Sadighi S, Jahanzad I, Ghadirian L. Assessing the prevalence and characteristics of neuroendocrine tumors in patients attending Tehran Imam Khomeiny referral hospital. *J Mazand Univ Med Sci* 2013; 23: 232-6.
- Baghbanian M, Baghbanian A, Salmanroghani H, Shahbazkhani B. Serum CA19-9 in patients with solid pancreatic mass. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2013; 6:32-5.
- Halfdanarson T, Rubin J, Farnell M, Grant C, Petersen G. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:409-27.
- Taghipour SH, Arjmand A, Kargar S, Neishaboury M. Incidence and trends of malignant and benign pancreatic lesions in Yazd, Iran between 2001 and 2011. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14: 2631-5.
- Wang Y, Lin Y, Xue L, Wang J, Chen M, Chen L. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis (1995-2012) in South China. *BMC Endo Dis* 2012;12:30.
- Velayoudom-Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, Hadoux J, Chougnat CN, Leboulleux S, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:649-57.
- Chougnat C, Leboulleux S, Caramella C, Lumbroso J, Borget I, Deandreis D, et al. Frequency and characterization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients with high-grade of uptake at somatostatin receptor scintigraphy. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:229-39.
- Sorbye H, Welin S, Langer SW, Westermarck LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2012;11:1-9.
- Niederle MB, Niederle B. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation. *Oncologist* 2011; 16:602-13.
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz Perez JA, Martinez del Prado MP, Alonso Ordun V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 2010;21:1794-1803.
- Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28:443-7.
- Libutti S, Choyke P, Alexander H, Glenn G, Bartlett L, Zbar B. Clinical and genetic analysis of patients with pancreatic neuroendocrine tumours associated with von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 2000;128:1022-8.

27. Erlic Z, Ploekinger U, Cascon A, Hoffmann M, Duecker L, Winter A, et al. Systematic comparison of sporadic and syndromic pancreatic islet cell tumours. *Endo Relat Cancer* 2010;17: 875–83.
28. Nikfarjam M, LWarshaw A, Axelrod L, Deshpande V, PThayer S, RFerrone C, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: A 25 year experience at the Massachusetts general hospital. *Ann Surg* 2008; 247: 165–72.
29. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). *Q J Med* 1996; 89:653-69.
30. Davoren PM, Epstein MT. Insulinoma complicating tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1209.
31. Chen M, Ness MV, Guo Y, Gregg J. Molecular pathology of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Onchol* 2012; 3:182-8.
32. Haghghi S, Molaie M, Foroughi F, Foroutan M, Dabiri R, et al, Role of Endoscopic Ultrasound in Evaluation of Pancreatic Neuroendocrine Tumors – Report of 22 Cases from a Tertiary Center in Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 1: 4537-40.
33. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endo Relat Cancer* 2005; 12:1083-92.
34. Nozari N, Nikfam S, Nikmanesh A, Mohammadnejad M, Sotoudehmanesh R, Zamani F, et al. Clinical and Pathological Features of Non-Functional Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Report from Iran. *Middle East J Dig Dis* 2014; 6:151-5.
35. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14:7798-803.
36. Yao W, Wang W, Li G. Clinicopathological features of pancreatic neuroendocrine neoplasms: a retrospective analysis of 64 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2014; 36:287-93.
37. Oh TG, Chung MJ, Park JY, Bang SM, Park SW, Chung JB, et al. Prognostic factors and characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors; single center experience. *Yonsie Med J* 2012; 53:944-51.
38. Joshua Shill, Mcphee J, Mcdade T, Zhou Z, Sullivan M, Whalen G, et al. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Cancer* 2009;15:741-51.
39. Kim M, Choi D, Heo J, Park H, Choi K, Jang k. Surgical strategies for non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Surg* 2012; 99:1562-8.
40. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pedezoli P, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumors. *Ann Oncol* 2008; 19:903-8.
41. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumors (NETs). *Gut* 2012;61:6–32.
42. Kamani F, Peirovi H. Results of ultra sonography in localization of pancreatic insulinoma and compration of intraoperative findings. *J Uromia Uni Med Sci* 2009; 20:206-8.
43. McLean A. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. *Cancer Imaging* 2004; 4:84–91.
44. Tavcar I, Kikovic S, Bezmarevic M, Rusovic S, Perisic N, Mirkovic D, et al. A 60-year expirience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2014;71:293–7.
45. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am* 2009; 89:1105–21.
46. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013; 19:829–37.
47. Machado MCC, Monteiro JE, Jukermura J, Bacchella T, Penteado S, Abdo mac EE, et al. Insulinoma: diagnosis strategies and surgical treatment.A 22 year experience. *Hepatogastroenterology* 2001;48:854-8.
48. Baghbanian M, Shabazkhani B, Ghofrani H, Forutan H, Dariani N, Farahvash M, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in patients with solid pancreatic neoplasms. *Saudi J Gastroenterol* 2012;18:358-63.
49. Nozari N, Pourshams A. Clinical Findings and Follow up of Patients with Pancreatic Insulinoma in Endosonography Centre of the Shariati Hospital, Tehran, Iran ( 2010-2013). *Govaresh* 2015;19:231-5.
50. Larijani B, Aghakhani S, Mossavi lor S, Zahedi F, Pajouhi M, Bastanagh M. Insulinoma in Iran: a 20 year review. *Ann Saudi Med* 2005; 25:477-80.
51. Motamedi MR, Motamedi MH. Insulinoma new concepts in anagement. *MJIRI* 1995: 9:91-5.
52. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, et al, Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31:238-41.
53. Chen X, Cai WY, Yang WP, Li HW. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002;1;458-61.
54. Boukhman MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh Q-Y, Clark OH. Insulinoma-Experience from 1950 to 1995. *West I Med* 1998; 169:98-104.
55. Tatsumoto S, Kodama Y, Sakurai Y, Shinohara T, Katanuma A, Maguchi H. Pancreatic neuroendocrine neoplasm: correlation between computed tomography enhancement patterns and prognostic factors of surgical and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy specimens. *Abdomen Imaging* 2013;38:358-66.
56. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, non-functioning pancreatic endocrine tumors. Short-term and long-term patient outcomes. *Arch Surg* 2011; 146:534–8.
57. Kahn MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and mid gut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer* 2013; 108:1838–45.
58. Costache M, ALordache S, Karstensen J, Saftoiu A, Vilmann P. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: from the past to the future. *Endosc Ultrasound* 2013; 2:77–85.

59. Iqbal S, Friedel D, Gupta M, Ogden L, Stavroulos SN. Endoscopic-ultrasound-guided fine needle aspiration and the role of the cytopathologist in solid pancreatic lesion diagnosis. *Pathol Res Intern* 2012; 2012:1-17.
60. Puli SR, Kalva N, Bechtold ML, Pamulaparthi SR, Cashman MD, Estes NC, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19:3678-84.
61. Alsohaibani F, Bigam D, Kneteman N, Shapiro AMJ, Sandha GS. The impact of preoperative endoscopic ultrasound on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Can J Gastroenterol* 2008; 22:817-20.
62. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1074-80.
63. Chen S, Lin J, Wang X, Wu HH, Cramer H. EUS-guided FNA cytology of pancreatic neuroendocrine tumor (PanNET): a retrospective study of 132 cases over an 18-year period in a single institution. *Cytopathology* 2014;25:396-403.
64. Korse CM, Taal BG, Vincent A, Velthuysen ML, Baas P, Buning-Kager JC, et al. Choice of tumor markers in patients with neuroendocrine tumors is dependent on the histological grade. A marker study of chromogranin A, neuron specific enolase, progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012; 48:662-71.
65. Shah T, Srirajaskanthan R, Bhogal M, Toubanakis C, Meyer T, Noonan A, et al. Alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotrophin-beta as prognostic markers in neuroendocrine tumour patients. *Br J Cancer* 2008;99:72-7.
66. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SH. Effect of short-term proton pump inhibitor treatment and its discontinuation on chromogranin A in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:E1731-5.
67. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2011;105:1173-5.
68. Khan MS, Caplin ME. Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endo Relat Cancer* 2011; 18:53-74.
69. Mahdavi MN. Developmental trends in targeted radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Iran J Nucl Med* 2009;17:6-11.
70. Sadighi S, Roshanaee GH, Vahedi S, Jahanzad E, Mohagheghi MA, Jarahi A. Neuroendocrine tumors in Iran Cancer Institute: Predictive factors of patient survival. *Asian Pac J Cancer* 2014;15:7835-8.
71. Ehehalt F, Saeger H, Schmidt C, Grutzmann R. Neuroendocrine tumours of the pancreas. *Oncologist* 2009;14:456-67.
72. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Endocrine Society Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2990-3011.
73. Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, et al. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Hum Genet* 1998; 62:232-44.
74. Naderi E, Mostafaei M, Pourshams A, Mohamadkhani A. Network of microRNAs-mRNAs interactions in pancreatic cancer. *Biomed Res Int* 2014;2014:534821.