

UČESTALOST, KLINIČKE ODLIKE I PREŽIVLJAVANJE PACIJENATA SA FUNKCIONALNIM NEUROENDOKRINIM TUMORIMA PANKREASA

INCIDENCE, CLINICAL FEATURES AND SURVIVAL AMONG PATIENTS WITH FUNCTIONAL PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

Ana Mijušković¹, Viktor Čamur¹, Bojana Popović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija

Correspondence: anamijuskovic2000@gmail.com

Abstract

Introduction: Neuroendocrine tumors (NET) are rare neoplasms derived from neuroendocrine cells that have the ability to synthesize biogenic amines and peptide hormones. Lungs, small and large intestine and pancreas are the most common localizations of these tumors. Depending on the existence of the hormone secretory syndrome and its clinical manifestations, NETs are divided into functional and non-functional tumors.

Aim: The aim of this study was to investigate the incidence, biological behavior and survival of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors.

Material and methods: We analyzed 272 patients diagnosed with pancreatic NET. Tumor grade was evaluated based on pathohistological characteristics of the tissue samples obtained by biopsy or surgery, while stage was determined based on the size of the primary tumor and the presence of locoregional and/or distant dissemination. Diagnoses were established by using indicative clinical presentations and by determining baseline hormone values, appropriate functional testing and immunohistochemical confirmation of the secretory product in the tumor tissue sample.

Results: Among 272 retrospectively analyzed patients, 77.6% of patients had non-functional tumors, while functional tumors were found in 22.4% cases. Functional NETs were significantly smaller and had a lower tumor grade, as well as significantly lower frequency of metastases and stage IV disease compared to the non-functional ones ($p < 0.05$). The overall survival of patients with functional tumors was 104 ± 56.72 months, but it was not significantly longer compared to non-functional ones ($p = 0.259$). However, a difference in survival existed between subgroups of functional tumors depending on hormone secretion ($p < 0.05$), where insulinomas showed the longest survival and the shortest survival was among patients with ectopic ACTH/CRH production.

Conclusion: There were no differences in survival between functional and non-functional tumors overall, but we demonstrated that some tumors' hormonal products represent a good survival marker, such as in insulinomas, while the ectopic secretion of the ACTH/CRH represents a marker of poor survival.

Keywords:

pancreatic neuroendocrine tumors,
functional tumors,
hormone syndrome,
survival

Sažetak

Uvod: Neuroendokrini tumori (NET) predstavljaju retke neoplazme porekla neuroendokrinih ćelija koje imaju sposobnost sinteze biogenih amina i peptidnih hormona. Najčešća lokalizacija ovih tumora je u plućima, tankom i debelom crevu i pankreasu. U zavisnosti od postojanja hormonskog sekretornog sindroma i njegovih kliničkih manifestacija, NET delimo na funkcionalne i nefunkcionalne.

Cilj: Cilj ovog rada je da se istraže i prikažu učestalost, biološko ponašanje i preživljavanje pacijenata sa funkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa.

Materijal i metode: Analizirana su 272 pacijenta sa dijagnozom pankreasnog NET. Gradus tumora je procenjivan na osnovu patohistoloških odlika uzoraka tkiva dobijenih biopsijom ili operacijom, dok je stadijum određen na osnovu veličine primarnog tumora i prisustva lokoregionalne i/ili udaljene diseminacije. Dijagnoze su, uz indikativne kliničke manifestacije, postavljane određivanjem baznih vrednosti hormona, odgovarajućim funkcionalnim ispitivanjem i imunohistohemijskom potvrdom sekretornog produkta u uzorku tumorskog tkiva.

Rezultati: Od 272 retrospektivno analizirana pacijenta, 77,6% pacijenata je imalo nefunkcionalne tumore, dok su funkcionalni pronađeni kod 22,4% slučajeva. Funkcionalni NET su bili značajno manje veličine i nižeg gradusa, kao i sa značajno nižom učestalošću metastaza i IV stadijuma bolesti u odnosu na nefunkcionalne ($p < 0,05$). Ukupno preživljavanje pacijenata sa funkcionalnim tumorima je iznosilo $104 \pm 56,72$ meseci, ali to nije bilo značajno duže u poređenju sa nefunkcionalnim ($p = 0,259$). Razlika u preživljavanju je, međutim, postojala između podgrupa funkcionalnih tumora u zavisnosti od hormonske sekrecije ($p < 0,05$), gde su insulinomi pokazali najduže ukupno preživljavanje, a pacijenti sa ektopičnim Kušingovim sindromom najkraće.

Zaključak: Sprovedenim ispitivanjem nije pronađena razlika u preživljavanju između funkcionalnih i nefunkcionalnih tumora, ali smo pokazali da hormonski produkti nekih tumora predstavljaju marker dobrog preživljavanja, kao što je to kod insulinoma, dok je ektopična produkcija ACTH/CRH marker lošeg preživljavanja.

Ključne reči:

pankreasni neuroendokrini tumori, funkcionalni tumori, hormonski sindrom, preživljavanje

Uvod

Neuroendokrini tumori (NET) predstavljaju retke neoplazme porekla neuroendokrinih ćelija koje imaju sposobnost sinteze biogenih amina i peptidnih hormona. Najčešća lokalizacija ovih tumora je u plućima, slepom crevu, tankom i debelom crevu i pankreasu (1). Učestalost pankreasnih neuroendokrinih tumora je 12% od svih neuroendokrinih tumora. Oni predstavljaju 1 - 3% tumora pankreasa, sa incidencijom u populaciji koja je manja od jedan na 100.000 ljudi (2,3). Prema diferentovanosti ćelija i njihovom proliferativnom indeksu, pankreasne NET možemo klasifikovati u dobro-diferentovane i slabo-diferentovane tumore, a nakon toga u tri gradusa: G1, G2, G3 (2,4). Kod 10% pacijenata primećena je nasledna komponenta u etiologiji ovih tumora. U pitanju su mutacije tumor supresorskih gena vezanih za nasledne sindrome, kao što su multipla endokrina neoplazija tip 1 (MEN1), Von Hippel-Lindau sindrom (VHL), neurofibromatoza tip 1 i tuberozna skleroza (3).

U odnosu na mogućnost endokrine sekrecije hormona, NET možemo podeliti na funkcionalne i nefunkcionalne. Hormoni koji se najčešće mogu detektovati u krvi pacijenata su: insulin (insulinom), glukagon (glukagonom), vazoaktivni intestinalni peptid (VIPom), somatostatin (somatostatinom), gastrin (gastrinom), a u manjem broju slučajeva i drugi (serotonin, adrenokortikotropni hormon - ACTH). Povišen nivo ovih hormona u

krvi dovodi do karakterističnih sindroma koji dalje mogu remetiti kvalitet života. Nefunkcionalni tumori su češće zastupljeni, a zbog nekarakteristične kliničke slike često se dijagnostikuju u uznapredovalim fazama bolesti, što je nezavisni faktor lošije prognoze (2).

Cilj ovog rada je da se istraže i prikažu učestalost, biološko ponašanje i preživljavanje pacijenata sa funkcionalnim neuroendokrinim tumorima pankreasa koji su lečeni i praćeni na referentnom odeljenju Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Materijal i metode

Pacijenti i podela tumora

Retrospektivno smo analizirali 272 pacijenta sa pankreasnim neuroendokrinim tumorima, lečena u periodu od 2005. do jula 2023. godine na Odeljenju za endokrine tumore i nasledne kancerske sindrome Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Gradus tumora je procenjivan na osnovu patohistoloških odlika uzoraka tkiva dobijenih biopsijom ili operacijom. Shodno važećoj klasifikaciji Evropskog udruženja za neuroendokrine tumore (engl. *European Neuroendocrine Tumors Society* - ENETS), tumori su podeljeni na:

1) NET gradusa 1 (NET G1),

- 2) NET gradusa 2 (NET G2),
- 3) NET gradusa 3 (NET G3),
- 4) neuroendokrine karcinome gradusa 3 (NEC G3),
- i 5) miksne egzokrino-endokrine tumore (engl. *mixed neuroendocrine-non-neuroendocrine neoplasms* - MiNEN) (5).

Gradus tumora nije mogao biti određen kod 6 pacijenata, kod kojih nije dobijen uzorak tumora za patohistološku analizu. Na osnovu veličine primarnog tumora i prisustva lokoregionalne i/ili udaljene diseminacije procenjene vizualizacionim metodama, definisani su stadijumi tumorske bolesti shodno kriterijumima 8. Verzije AJCC/TNM klasifikacije (6). Stadijum tumorske bolesti nije mogao biti procenjen kod 4 pacijenta s obzirom na to da je nedostajao podatak o veličini primarnog tumora pre operacije.

Hormonske analize

Pacijenti su analizirani u smislu postojanja sledećih hormonskih hipersekretornih sindroma:

- 1) Zollinger-Elisonovog (*Zollinger-Ellison*) sindroma (gastrin),
- 2) insulinoma,
- 3) ektoپیčnog Kušingovog sindroma (adenokortikotropni hormon/kortikotropin oslobađajući hormon (engl. *adrenocorticotrophic hormone/corticotropin releasing hormone* - ACTH/CRH)),
- 4) karcinoidnog sindroma (serotonin/histamin),
- 5) glukagonoma,
- 6) Verner-Morisonovog (*Verner-Morrison*) sindroma (vazoaktivni intestinalni peptid, VIP),
- 7) humoralne hiperkalcemije (paratireoidnom hormonu srodan peptid (engl. *parathyroid hormone-related protein* - PTHrP)),
- 8) sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

Dijagnoze su, uz indikativne kliničke manifestacije, postavljane:

- 1) određivanjem baznih vrednosti hormona (gastrin, urinarna 5-hidroksiindolsirćetna kiselina, serumski i urinarni serotonin, VIP),
- 2) odgovarajućim funkcionalnim ispitivanjem (dijagnoza insulinoma sprovođenjem 72-časovnog testa gladovanja sa određivanjem glikemije, insulina i C-peptida; dijagnoza ACTH zavisnog Kušingovog sindroma prema protokolu i uz isključenje drugih uzroka; dijagnoza humoralne hiperkalcemije potvrdom hiperkalcemije uz nizak PTH i povišen PTHrP; dijagnoza SIADH potvrdom euvolemijske hipoosmolalne hiponatremije);
- 3) imunohistohemijskom potvrdom sekretornog produkta u uzorku tumorskog tkiva u slučaju indikativne kliničke slike (glukagonom).

Statistička analiza

S obzirom na to da analizirane kontinuirane varijable nisu pratile normalnu raspodelu, rezultati su prikazani kao medijana \pm interkvartalni raspon (medijana \pm IQR). Frekvencije i procenti su korišćeni za prikaz učestalosti

kategoričkih varijabli. Razlike u učestalostima su poređene χ^2 testom, a za ispitivanje razlike među kontinuiranim varijablama korišćen je Man-Vitnjev (*Mann-Whitney*) test. Ukupno preživljavanje je procenjivano korišćenjem Kaplan-Majerove (*Kaplan-Meier*) krive, a razlike u preživljavanju između grupa korišćenjem Koksove (*Cox*) regresije. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Svi podaci analizirani su SPSS 26.0 softverskim paketom (*SPSS Inc, Chicago, IL*)

Rezultati

Retrospektivno su analizirana 272 pacijenta, prosečne starosti u vreme dijagnoze neuroendokrinog tumora 57 ± 19 godina. Ukupno je bilo 57% žena i 43% muškaraca. Nefunkcionalne tumore je imalo 77,6% pacijenata, a funkcionalni su pronađeni kod 22,4% slučajeva.

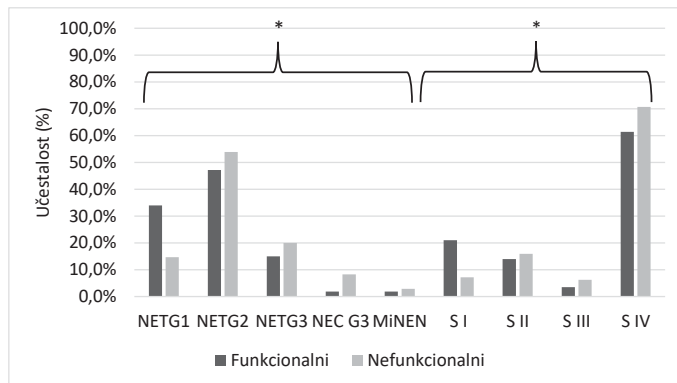
U grupi pacijenata sa dijagnostikovanim hormon sekretujućim neuroendokrinim tumorima najviše je bilo zastupljeno insulinoma, serotoninoma i gastrinoma. Kod šest pacijenata je pronađena simultana sekrecija po dva hormona (**tabela 1**). Najviše pacijenata je imalo tumor gradusa 1 i gradusa 2, sa kumulativnom učestalošću od 81,1%. Većina ovih pacijenata je bila u četvrtom stadijumu bolesti (61,4%).

Tabela 1. Raspodela podgrupa funkcionalnih pankreasnih neuroendokrinih tumora prema sekretornom produktu (hormonskom sindromu).

	Učestalost	Procentat (%)
Gastrin (Zollinger-Elisonov sindrom)	8	13,1%
Insulin (insulinom)	24	39,3%
ACTH/CRH (ektopični Kušingov sindrom)	6	9,8%
Serotonin (karcinoidni sindrom)	11	18,0%
Glukagon (glukagonom)	2	3,3%
VIP (Verner-Morisonov sindrom)	1	1,6%
PTHrP (humoralna hiperkalcemija)	3	4,9%
VIP i PTHrP	2	3,3%
Serotonin i insulin	1	1,6%
Gastrin i ACTH/CRH	1	1,6%
Insulin i ADH	1	1,6%
Gastrin i insulin	1	1,6%

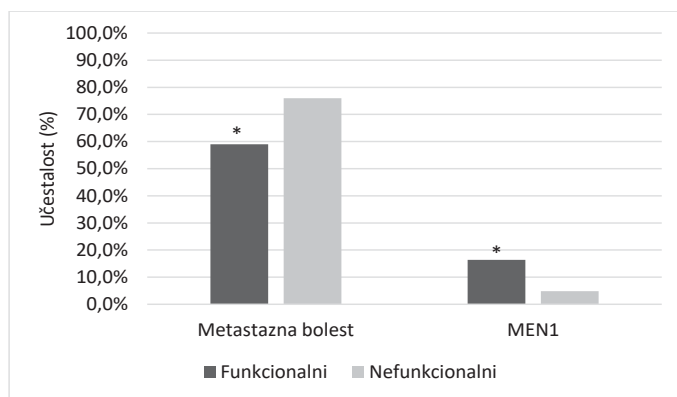
Funkcionalni NET su imali medijanu veličine tumora $30,0 \pm 28,0$ mm, a nefunkcionalni $45,0 \pm 35,0$ mm, što je bilo statistički značajno manje ($p < 0,05$). Gradus tumora je kod funkcionalnih tumora bio manji nego kod pacijenata sa nefunkcionalnim tumorima ($\chi^2 = 11,938$; $p = 0,018$). Oni su takođe značajno ređe ispoljavali metastatsku bolest u odnosu na nefunkcionalne ($\chi^2 = 7,081$; $p = 0,010$). U

skladu sa tim, stadijum IV je statistički značajno češće bio prisutan među pacijentima sa nefunkcionalnim tumorima ($\chi^2 = 16,53$; $p = 0,011$). Multipla endokrina neoplazija tipa 1 je značajno češće bila prisutna kod pacijenata sa funkcionalnim tumorima ($\chi^2 = 9,356$; $p = 0,005$) (**grafikon 1 i 2**).



Grafikon 1. Učestalost pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim NET pankreasa po odgovarajućim gradusima i stadijumima.

* $p < 0,05$.

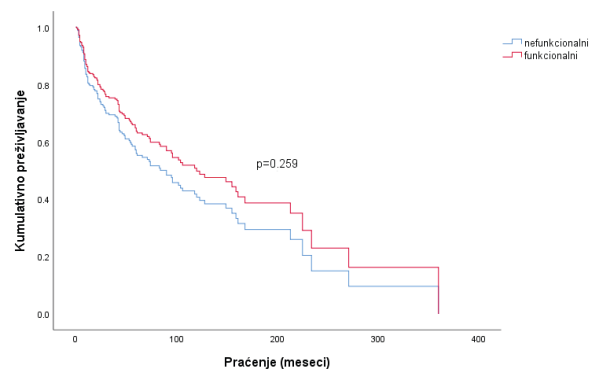


Grafikon 2. Učestalost metastatske bolesti i multiple endokrine neoplazije tip 1 kod funkcionalnih i nefunkcionalnih NET pankreasa.

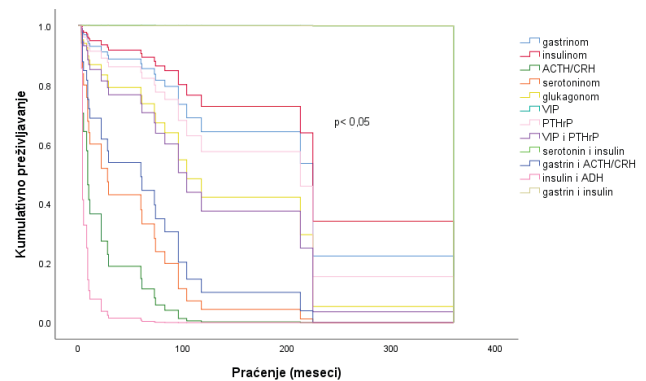
* $p < 0,05$.

Ukupno petogodišnje preživljavanje svih pacijenata sa pankreasnim NET iznosilo je 57,6%, a desetogodišnje 42,9%. Medijana ukupnog preživljavanja ove grupe pacijenata je bila $95 \pm 15,15$ meseci (95% CI: 65,304 - 124,696). Ukupno preživljavanje pacijenata sa funkcionalnim tumorom bilo je $104 \pm 56,72$ meseci (95% CI: 0,00 - 215,178) (**grafikon 3**). Ovo nije bilo značajno različito u odnosu na celu grupu ($p = 0,259$), izuzev što su funkcionalni tumori gradusa NET G3 imali tendenciju ka kraćem preživljavanju u odnosu na NET G3 nefunkcionalne tumore ($p = 0,072$).

Analizom očekivanog preživljavanja između podgrupa hormon sekretujućih tumora dobijena je značajna razlika ($p < 0,05$). Najduže preživljavanje primećeno je kod pacijenata sa insulinomima, a nakon toga sa gastrinoma. Najkraće preživljavanje je uočeno među pacijentima sa ektopičnim Kušingovim sindromom (**grafikon 4**).



Grafikon 3. Poređenje očekivanog preživljavanja između pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim pankreasnim neuroendokrinim tumorima.



Grafikon 4. Poređenje očekivanog preživljavanja između podgrupa funkcionalnih pankreasnih neuroendokrinih tumora.

Diskusija

Pokazali smo rezultate naše grupe pacijenata sa pankreasnim NET, među kojima je skoro četvrtina bila funkcionalna. Funkcionalni NET su bili značajno manje veličine i nižeg gradusa, kao i sa značajno nižom učestalošću metastaza i IV stadijuma bolesti u odnosu na nefunkcionalne. Uprkos tome, naši rezultati nisu pokazali značajnu razliku u ukupnom preživljavanju pacijenata sa funkcionalnim tumorom nakon upoređivanja sa nefunkcionalnim. Međutim, razlika u preživljavanju je postojala između podgrupa funkcionalnih tumora u zavisnosti od hormonske sekrecije.

Udeo pacijenata sa funkcionalnim tumorima je bio u skladu sa skorašnjim podacima, u kojima se učestalost pankreasnih funkcionalnih NET kreće između 10% i 40% (7). Značajno manja veličina funkcionalnih NET u našoj grupi može se objasniti time da je klinička slika hormonskog sindroma često upečatljiva relativno rano u toku bolesti, što pomaže postavljanju dijagnoze dok je tumor još uvek male veličine. Ovo je pokazano i ranijim studijama (8). Neke nove studije (9), međutim, nisu pokazale statistički značajnu razliku u veličini tumora između ovih grupa, što su autori objasnili boljim razvojem vizualizacionih

metoda kojima se nefunkcionalni tumori sve češće slučajno uočavaju prilikom pregleda. Moguće je da karakterističan hormonski sindrom, uz raniju dijagnozu, doprinosi i manjoj zastupljenosti metastatske bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim NET. U studiji *Halfdanarsona T. et al* (10) uočena je podjednaka zastupljenost metastatske bolesti kod pacijenata sa funkcionalnim i nefunkcionalnim tumorima. Međutim, u ovoj studiji nisu analizirani benigni insulinomi, a obuhvaćeni period praćenja je bio od 1973 - 2000. godine. Treba naglasiti da je u našoj grupi pacijenata sa funkcionalnim tumorima čak 40% imalo insulinom, koji je do sada u studijama povezan sa najmanjim rizikom za ispoljavanje metastatske bolesti (11). Takođe, napredak vizualizacionih tehnika poslednjih godina omogućava otkrivanje bolesti u ranijim stadijuma. U našoj grupi pacijenata su dobro-diferentovani tumori (G1 i G2) bili značajno zastupljeniji u grupi funkcionalnih tumora. Iako u dostupnoj literaturi nismo našli studije koje su se bavile ovim poređenjem, spekulišemo da bi naš rezultat mogao ukazivati na različitu biologiju funkcionalnih NET. Potrebna su dodatna ispitivanja koja bi potvrdila našu pretpostavku.

Učestalost pankreasnog NET kod pacijenata sa dijagnozom multiple endokrine neoplazije tipa 1 nalazi se između 30% i 80% (12). Većina ovih pacijenata ima mikroadenome (< 0,5 cm) koji su pretežno nefunkcionalni, dok su sledeći po zastupljenosti insulinomi i gastrinomi (13). Gastrinomi u sklopu ovog sindroma ipak se najčešće nalaze u duodenumu. Solitarni veći tumori se nalaze u manje od 13% slučajeva i najčešće su nefunkcionalni (12, 13). U našoj grupi pacijenata sindrom MEN1 je bio češće zastupljen među pacijentima sa sekretornim tumorima, što možemo objasniti činjenicom da u našoj grupi pacijenata nije bilo slučajeva sa mikroadenomima pankreasa.

Uprkos očekivanom boljem preživljavanju kod pacijenata sa funkcionalnim tumorima zbog bolje diferentovaniosti i nižeg stadijuma bolesti, nije dobijena značajna razlika u preživljavanju u odnosu na ostale pacijente, što su potvrdile i neke prethodne studije (14, 15). Nepostojanje očekivane razlike možemo objasniti dužim periodom praćenja pacijenata nego u ostalim studijama, kao i sve uspešnijim vidovima lečenja nefunkcionalnih tumora. Za razliku od naše, studija *Fišera (Fisher) et al.* (16) pokazala je da nefunkcionalni tumori imaju bolju prognozu, ali u studiji nisu navedeni tipovi funkcionalnih tumora koji su registrovani u datoj grupi, kao i to da li su u analizu uključeni benigni insulinomi.

Poredeći podgrupe hormon sekretujućih tumora u našoj studiji, dobijena je statistički značajna razlika u preživljavanju. Pacijenti sa insulinomima su imali najduže očekivano preživljavanje, što se može objasniti činjenicom da su ovi tumori najčešće benignog ponašanja, sa visokim procentom operativnog izlečenja. Najkraće preživljavanje u našoj studiji imali su pacijenti sa ektopičnom sekrecijom ACTH, koja je i u literaturi povezana sa lošom prognozom. Negativni efekti hiperkortizolemije objašnjavaju kratak životni vek ovih pacijenata (17).

Zaključak

Našim rezultatima je pokazano da su funkcionalni tumori značajno manje veličine, nižeg gradusa i stadijuma, kao i da ređe ispoljavaju metastatsku bolest u odnosu na nefunkcionalne. Uprkos ovim odlikama, sprovedenim ispitivanjem nije pronađena razlika u ukupnom preživljavanju između ove dve grupe pacijenata. Međutim, pokazali smo da je grupa funkcionalnih tumora veoma heterogena i da postojanje određenih hormonskih produkata utiče na preživljavanje. U našoj grupi je postojanje insulinoma bilo povezano sa dobrim preživljavanjem, dok je ektopična sekrecija ACTH/CRH bila marker lošeg preživljavanja.

Literatura

1. Clift AK, Kidd M, Bodei L, Toumpanakis C. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology*. 2020; 110 (6):444-76.
2. Bevere M, Gkountakos A, Martelli FM, Scarpa A, Luchini C, Simbolo M. An Insight on Functioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Biomedicines*. 2023; 11(2):303.
3. Alshareefy Y, Cummins S, Mazzoleni A, Sharma V, Guggilapu S, Leong AWY et al. A review of functional pancreatic neuroendocrine tumors: Exploring the molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(46):e36094.
4. Anderson CW, Bennett JJ. Clinical Presentation and Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25(2):363-74.
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020; 76(3):182-8.
6. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449(4):395-401.
7. Falconia M, Eriksson B, Kaltsch G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*. 2016; 103(2):153-71.
8. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan FM, et al. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *Oncol J Clin*. 2002; 20:2633-42.
9. Wang SH, Su CH, Kuo YL, Shyr YM, Li AF, Chen TH, et al. Comparison of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region. *Pancreas*. 2011; 40(2):253-9.
10. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008; 19(10):1727-33.
11. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019; 35(5):468-77.
12. Marini F, Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8):4041.
13. Yates C, Newey P, Thakker RV. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(11):895-905.
14. Gao C, Fu X, Pan Y, Li Q. Surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: report of 112 cases. *Dig Surg*. 2010; 27(3):197-204.
15. Chu Q, Hill H, Douglass H, Driscoll D, Smith J, Nava H, et al. Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol*. 2002; 9(9):855-62.

16. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2008; 95(5):627-35.
17. Zandee W, Kamp K, Adrichem R, Feelders R, Feelders R, Herder W. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24(7):261-74.