

# Nöroendokrin Tümörler

Levent FİLİK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**N**öroendokrin tümör (NET); vücudun herhangi bir yerinde nöroendokrin sistemden köken alan tümörlerdir. NET'ler nadir görülen, lokasyonları ve salgıladıkları hormonlar nedeniyle çok farklı klinik durumlar ortaya çıkaran, çoğunlukla benign seyirli olmakla birlikte agresif seyirli de olabilecek tümörlerdir. Bu tümörleri bir grupta toplayan özellik köken aldıkları organın özelliklerini taşımalarına rağmen hepsinin ortak nöroendokrin yapı göstermeleridir. NET'ler üzerindeki yoğun araştırmalar tanı ve tedavilerde yeni imkanlar sunmaktadır. Ancak, bunca çalışmaya rağmen NET araştırmaları çoğunlukla yazarların ilgi alanına giren organlar ve sistemler [örneğin akciğer, gastrointestinal sistem (GİS), pankreas] üzerinde yoğunlaştığından tüm NET'leri içeren sınıflandırma, grading ve evreleme gibi genel yaklaşımlar henüz tam olarak kesinleşmemiştir. Aynı NET'lerin farklı organlarda gelişimi tedavi ve prognoz açısından büyük fark yarattığından klinisyenler bu tümörleri herkesçe kabul edilen sınıflandırmalar içine koymakta zorlanmaktadır. Günümüzde NET'ler pankreatik NET'ler ve diğer NET'ler (genellikle karsinoid) olarak ikiye ayrılır.

## EPİDEMİYOLOJİ

NET insidansı 0.2/100.000 kişi olup NET'ler tüm kanserlerin %0.5'ini oluşturur. ABD'deki yıllık prevalans 100.000'in üzerinde olup, bu rakam mide ve pankreas kanser prevalansından yüksektir (1). NET insidansı 1973-2004 yılları arasında 5 kat artmıştır ve daha da artacağı düşünülmektedir (1). NET'ler diğer kanserler (over, meme, özofagus, endometrium gibi) ile birlikte bulunabilen bir tümör olduğundan gözardı edilmemeleri gerekir (1,2).

NET'lerin üçte ikisi GİS'te, dördte biri akciğerde, diğerleri ise diğer endokrin dokularda görülür. NET'lerin büyük kısmı karsi-

noid tümörlerdir. Karsinoid tümör GİS'teki enterokromaffin hücrelerden köken alan ve serotonin salgılayan tümörlerdir. Akciğer, pankreas, adrenal bez ve diğer endokrin dokulardaki fonksiyonel ve nonfonksiyonel NET'ler genellikle daha nadirdir.

## ETİYOLOJİ

Geniş toplum tabanlı veriler, sigara, alkol, hipergastrinemik sendromların NET gelişimi için birer risk olduğunu desteklemektedir (2). Sporadik görülebildikleri gibi, herediter sendromlar NET için risk oluşturmaktadır (Tablo 1).

## KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular NET'lerin lokasyonu ve salgıladığı hormona göre değişir. Tanı yaşı rektumda 54, akciğer ve ince barsak kökenli NET'lerde genellikle 64-66'dır (1). Yaş farkı tanıdaki gecikmenin bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Nonfonksiyonel tümörler tümörün büyümesi ve kitle etkisi ile semptom verirler; karın ağrısı, ikter, bulantı ve kusma gibi. Metastazlar genellikle karaciğere olur (2). Genetik yatkınlığı olmayan insanlarda NET için kabul edilen evrensel tarama kılavuzları yoktur. Ancak, MEN sendromları söz konusu olduğunda tiroid fonksiyonları gibi ilişkili durumlar taranmalıdır. Klinik NET sendromları olarak tanımlanabilecek tümörün hormon üretimine bağlı gelişen klinik tablolar Tablo 3'de özetlenmiştir.

## TANI

NET'lerin birbirinden farklı klinik tablolara yol açması tek bir tanı algoritmasının gelişmesinin önündeki engeldir. Ancak, NET tanı süreci genellikle tümörün veya metastazının görüntüleme yöntemleri ile tespit edilmesi ile başlar. Tanıdaki metastaz

oranlarının yüksekliği NET tanısında şüphenin önemini gösterir. NET'leri olan hastaların uzun bir süre spastik kolon veya dispepsi tanılarını ile izlenmesi NET tanısını geciktirir (1).

Tanı süreci, hormon fazlalığının gösterilmesi, chromogranin düzeyi, 5- HIAA, CA19-9 ve CEA düzeylerinin incelenmesi ile devam eder (1, 5-7).

Chromogranin %80 duyarlılık %90 özgüllük ile 5-HIAA, nöron spesifik enolaz (NSE) ve pankreatik polipeptitten daha iyi bir tanı göstergesidir. Plazma nöron spesifik enolaz kötü differansiye NET'leri %85 özgüllük ve %70 duyarlılık ile gösterir (6,7).

Gastroskopi, kolonoskopi önemli tanı yöntemleridir. Kitle tespit edilince eğer pankreasta ise endosonografik olarak dokü örneklemine ihtiyaç duyabilir.

Somatostatin reseptör sintigrafisi ile insülinoma dışındaki NET'ler görülebilir. İnsülinoma söz konusu olduğunda single photon emission computed tomography (SPECT) ve manyetik rezonans görüntüleme, tümör ve metastazların gösterilmesinde kullanılabilir (1,2).

Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi bir diğer görüntüleme tekniğidir (1).

**Tablo 1.** NET'e eşlik eden herediter tümör sendromları (2)

Sendrom	Gen Ürünü	NET Tipi
MEN tip1	Menin	Gastrinoma, insülinoma, nonfonksiyonel NET
MEN tip2	RET reseptör tirozin kinaz	Medüller tiroid Ca, feokromasitoma
Nörofibromatozis tip 1	Hamartin	Somatostatinoma
Von Hippel Lindau	pVHL supresor protein	Nonfonksiyonel NET
Tüberoz skleroz	Tüberin	Nadir nonfonksiyonel NET'ler, insülinoma

**Tablo 2.** NET sınıflandırması (1,2)

	Histoloji		
	İyi Differansiye	Orta Differansiye	Kötü Differansiye
Görünüm	Küçük yuvarlak hücrelerin monomorfik kümeleri		Hüresel pleomorfizm
Prognoz	İyi	Orta	Kötü
Mitoz Oranı	<2		>10
Ki- 67 index	<%2		>%10
Nekroz	Yok		Var

**Tablo 3.** NET'lere bağlı spesifik sendromlar (2)

	Klinik Bulgular	Malignite Riski	İnsidans (/100.000)	Spesifik Tedavi
İnsülinoma	Hipoglisemiye bağlı adrenerjik ve nöroglipopenik bulgular	<%10	1-2	Dekstroz, diazoxide, diyet
Gastrinoma (Zollinger-Ellison Sendromu)	Ülser, reflü, karın ağrısı, ishal	%60-90	0.5-1.5	Proton pompa inhibitörleri
Glukagonoma	Hiperglisemi, nekrotik migratuvar eritem, diyare, tromboemboli	%50-80	0.01-0.1	İnsülin, antikoagülasyon, diyet
VlPoma (Verner-Morrison Sendromu, WDHA sendromu)	Sulu diyare, hipokalemi, aklorhidri	%40-70	0.05-0.2	Uygun sıvı elektrolit tedavisi
Somatostatinoma	Diyabet, safra taşı, ishal, kilo kaybı	>70	Nadir	Pankreas enzimleri, diyet, insülin
Karsinoid tümör (Serotonin)	Flushing, kalp hastalığı, astma, diyare	95-100	2-8.4	Serotonin reseptör antagonistleri, antihistaminikler, antidiyareik ilaçlar

## NET'lerde Sınıflandırma

Nöroendokrin tümörler pankreatik NET'ler ve diğer NET'ler olarak iki gruba ayrılır (1,2). Pankreatik NET'ler salgıladıkları hormonlara göre ayrılırken (insülinoma, gastrinoma, glukagonoma, VIPoma gibi) diğer NET'ler embriyolojik kökenine göre üç grupta incelenebilir:

- Foregut (solunum sistemi, mide, duodenum)
- Midgut (ince barsak, appendiks, sağ kolon)
- Hindgut (distal kolon, rektum)

Güncel bir sınıflama olarak histopatolojik inceleme Tablo 2'de gösterilmektedir (1,8). Tablo 2'den anlaşılacağı gibi sağkalım grade ile doğru orantılı olarak azalmaktadır.

NET'ler hastalığın yayılım düzeyine görede sınıflandırılabilir (1,2).

- Lokal
- Bölgesel
- Uzak yayılım

Burada vurgulanması gereken nokta küçük NET'lerin bile (<2 cm) metastatik olabileceğidir (3). NET'lerin %50'si tanı anında metastatiktir. Metastazların yarısı uzak metastaz olup diğerleri bölgesel yayılımdır. Metastazların tanıdaki sıklığı tanının 5-7 yıl gibi geç konulması ile açıklanmaktadır. NET'lerin köken aldığı organ metastaz oranında etkili olur. Örneğin, rektum kökenli NET'lerde metastaz oranı tanıda %10 iken bu oran ince barsak kökenli NET'lerde %70'dir. Uzak metastaz varlığında sağkalım ortalama 33 aydır.

## KAYNAKLAR

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after carcinoid: epidemiology and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in United States. J Clin Oncol 2008;26:3063-72.
2. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: Review and clinical update. Hospital Physician 2007;51:12-20.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003;97:934-59.
4. Alexiev BA, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: grading, tumor size, proliferation index do not predict malignant behaviour. Diagn Pathol 2007;2:28.
5. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 2000;95:2271-7.
6. Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, et al. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. Ann Oncol 2001;12(Suppl 2):S69-72.

## TEDAVİ

Tedavi yaklaşımı aşağıdaki faktörlerle belirlenir:

1. Tümörün tanısı ve lokasyonu
2. Grade ve evreleme
3. Sekretuar etkinin varlığı
4. Yayılım durumu, komorbiditeler
5. Hasta tercihleri

NET'lerde tedavi multidisipliner (onkolog, cerrah, gastroenterolog, radyolog, patolog gibi) yaklaşım ve işbirliği gerektirir.

## Cerrahi

Erken dönemde yakalanan olgularda mümkünse cerrahi yaklaşım en önemli tedavi girişimidir. Fonksiyonel NET'lerde cerrahi öncesi hormonal stabilizasyonun spesifik tedavilerle sağlanması gerekir. Cerrahi ileri dönem hastalarda palyatif amaçlı da yapılabilir (1,2, 9,10).

## Kemoterapi

NET gibi yavaş büyüyen bir tümörde yüzgüldürücü sonuçlar vermediğinden ancak palyatif amaçlı kullanılır (1,2).

## Targeted Nucleotide Therapy

131I-MIBG kullanılarak yapılan ve ileri evre NET'lerde kullanılan bir tedavidir (1).

## Radyoterapi

1. Radyofrekans ablasyon metastatik hastalıkta
2. Eksternal beam radyasyon kemik metastazında ağrıyı indirmek için kullanılır (1).

7. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2622-8.
8. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Gastrointest Cancer Res 2008;2:113-5.
9. Norton JA, Kivlen M, Li M, et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. Arch Surg 2003;138:859-66.
10. Jarufe NP, Coldham C, Orug T, et al. Neuroendocrine tumours of the pancreas: predictors of survival after surgical treatment. Dig Surg 2005;22:157-62.