

Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörler

Seçil ÇAKMAKLI¹, Elife ERARSLAN²

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Aile Hekimliği Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), nöroendokrin enterokromafin hücrelerden köken alan ve çeşitli biyolojik davranışlar gösteren epitelyal neoplazmlardır. Gastrointestinal sistemde özellikle pankreas ve ince barsaktan köken alırken; akciğer, timus ve primeri bilinmeyenler nöroendokrin tümörlerin tespit edildiği diğer yerlerdir. Nöroendokrin tümörler (NET) daha önceki yıllarda nadir görülürken, son yıllarda endoskopi ve kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı ile sıklığı giderek artmaktadır. Obendorfer, 1907'de nöroendokrin neoplazmları, gastrointestinal sistem karsinomlarından ayırarak literatüre 'karsinoid' terimini kazandırmış ve bu tümörler uzun süre karsinoid olarak anılmıştır. 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. NET'ler çoğunlukla benign olmakla birlikte, agresif seyirli olabilecek tümörlerdir. Biz bu derlemede, nöroendokrin tümörleri, tanı ve tedavisindeki yenilikleri güncel literatürler eşliğinde gözden geçirmeyi planladık.

EPİDEMİYOLOJİ

Nöroendokrin tümörleri oluşturan en büyük grup GEP-NET'lerdir (>%50) (1). GEP-NET'ler gastrointestinal

sistem (GİS) tümörlerinin %2'sini oluşturur (2). Bütün neoplazmlar arasında yaklaşık %5'lik insidanslarıyla nadir tümörler oldukları düşünülse de, son yıllarda insidansları artmaktadır (3,24/100.000 Kuzey Avrupa, 5,25/100.000 ABD) (2,3). NET insidansı 1973-2004 yılları arasında 5 kat artmıştır (4). NET'ler diğer kanserlerle (over, meme, özofagus, endometrium gibi) birlikte bulunabilen tümörlerdir (4,5). NET'lerin üçte ikisi GİS'de, dördte biri akciğerlerde, geri kalanı ise diğer endokrin dokularda görülür (2). GİS'de en sık etkilenen bölge ince barsak (%29), rektum (%14), sonra sırasıyla mide (%5) ve apendikstir (%5) (6). Son 10 yılda GEP-NET insidansında en fazla artış rektumda gözlenmiştir (1).

ETİYOLOJİ

Uzun süreli diyabet özellikle kadınlarda gastrik ve pankreatik NET için önemli bir risk faktörüdür. Retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında sigara ve alkol kullanımının kadın ve erkek cinsiyette NET gelişimiyle ilgili olmadığı, ancak ailede kanser öyküsünün bütün NET'ler için belirgin risk faktörü olduğu bildirilmiştir (6). Sporadik görülebildikleri gibi, herediter sendromlarla birlikte de görülebilirler. Nöroendokrin tümörlere eşlik eden herediter sendromlar Tablo 1'de görülmektedir (5). Avrupa ülkelerinde 84 hastada yapılan vaka kontrol çalışmasında ayakbağı ustalarında, metal yapıyla

uğraşanlarda ve boyacılar da ince barsak karsinoidi gelişme riskinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir (6). Diyet alışkanlıklarındaki değişiklik, çevresel faktörler ve proton pompa inhibitörleri gibi ilaçların NET insidansını artırıp artırmadığıysa bilinmemektedir (4).

Sınıflandırma

Nöroendokrin tümörler; anatomik kökenine, biyolojik aktivitesine ve tümör histolojisine göre sınıflandırılabilir. Anatomik kökene göre; 1. Foregut: akciğer, bronş, mide ve duodenum; 2. Midgut: jejunum, ileum, apendiks, kolon proksimali; 3. Hindgut: distal kolon ve rektum NET'leri olarak sınıflandırılır (6). Biyolojik aktivitesine göre; fonksiyonel ve nonfonksiyonel olarak sınıflandırılırlar (2,7). Fonksiyonel NET'ler, fazla hormon üretimiyle ilişkili olan ya da olmayan çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir (8).

GEP-NET'ler 2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından iyi diferansiye endokrin tümör, iyi diferansiye endokrin karsinom ve kötü diferansiye endokrin karsinom/küçük hücreli karsinom olarak sınıflandırılmıştı (9). 2010 yılında ise WHO, NET'ler için hem dereceleme, hem de histopatolojik tanı kriterlerini içeren standart bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir (Tablo 2) (8,10). Nöroendokrin tümörlerin derece,

mitoz sayısı ve Ki-67 indeksine göre sınıflandırılması, Tablo 3'de görülmektedir (5,8). Patolojik aktivitesine göre NET G1 ve NET G2 iyi diferansiye, NET G3 kötü diferansiye. Tüm GEP-NET'lerin %50'si iyi diferansiye (1).

KLİNİK BULGULAR

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerin çoğu klinik olarak sessizdir (7). Fonksiyonel tümörlerdeki klinik bulgular NET'lerin lokalizasyonu ve salgıladığı hormona göre değişir. Klinik GEP-NET sendromları olarak tanımlanabilecek tümörün hormon üretimine bağlı gelişen klinik tablolar Tablo 4'de özetlenmiştir (5,8). Fonksiyonel NET'lerde; hipoglisemi, diyare, çarpıntı, taşikardi, anksiyete, terleme, flushing vb. gibi belirtiler görülür (7). Nonfonksiyonel tümörler, tümörün büyümesine bağlı kitle etkisi ile semptom verirler (11). Hatta çoğu zaman tanı anında metastazlar tespit edilir. Metastazlar genellikle karaciğerdedir (3). GEP-NET'lerde en yüksek insidans beşinci dekattan sonradır. Tanı yaşı rektumda 54, akciğer ve ince barsak kökenli NET'lerde genellikle 64-66, apendiks karsinoidlerinde ise 40 yaş civarındadır (12,13). Multiple endokrin neoplazi Tip 1 (MEN 1) ve Von Hippel Lindau, sporadik NET'lerden 15-20 yıl önce klinik verebilir (12).

Tablo 1. Nöroendokrin tümörlere eşlik eden herediter tümör sendromları

Sendrom	Gen Ürünü	NET Tipi
MEN Tip 1	Menin	Gastrinoma, insülinoma, non fonksiyonel NET
MEN Tip 2	RET reseptör tirozin kinaz	Meduller tiroid ca, feokromasitoma
Nörofibromatozis tip 1	Hamartin	Somatostatinoma
Von Hippel Lindau	VHL supresör protein	Nonfonksiyonel NET
Tübero Skleroz	Tuberin	Nadir fonksiyonel NET'ler, insülinoma

MEN: Multiple endokrin neoplazi. NET: Nöroendokrin tümör.

Tablo 2. Gastroenteropankreatik tümörlerde sınıflandırma

WHO 2000	WHO 2010
İyi diferansiye gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör	Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, G1
İyi diferansiye gastroenteropankreatik nöroendokrin karsinom	Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, G2
Kötü diferansiye (küçük hücreli) gastroenteropankreatik karsinom	Gastroenteropankreatik nöroendokrin karsinom (Küçük veya büyük hücreli), G3
Mikst endokrin-ekzokrin karsinom	Mikst adenonöroendokrin karsinom
Tümör benzeri lezyon	Hiperplastik ve preneoplastik lezyon

Tablo 3. Nöroendokrin tümörlerin grade, mitoz sayısı ve Ki-67 indeksine göre sınıflandırılması

Diferansiyasyon	Derece	Mitoz Sayısı (10 HPF'de)	Ki-67 İndeksi	WHO NET Sınıflandırması
İyi diferansiye	Düşük (G1)	<2	≤ %2	Nöroendokrin tümör, derece 1
	Orta (G2)	2-20	%3-20	Nöroendokrin tümör, derece 2
Kötü diferansiye	İleri (G3)	>20	≥ %20	Nöroendokrin karsinom, derece 3, büyük hücreli, Nöroendokrin karsinom, derece 3, küçük hücreli

Tablo 4. Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler ve sendromları

GEP-NET	Salgılanan Ürün	Sendrom	İnsidans (/ 100.000)	Laboratuvar Testi	Malignensi Riski (%)
Karsinoid	Serotonin	Flushing, diyare, çarpıntı, hırıltılı solunum	2 - 8,4	24 saat idrarda HİAA	95 - 100
Gastrinoma (Zollinger Ellison Sendromu)	Gastrin	Reflü, GIS kanama, diyare	0,5 - 1,5	Gastrin > 1000, Sekretin stimülasyon testi	60 - 90
İnsülinoma	İnsülin	Hipoglisemi, konfüzyon, vizüel değişiklikler, anksiyete	1 - 2	İnsülin, C peptit	<10
Glukagonoma	Glukagon	Nekrotik migratuar eritem (yüz, perine ve ekstremitelerde döküntü), diyabet	0,01 - 0,1	Glukagon, Hiperglisemi	50 - 80
VIPoma (Verner-Morison Sendromu, WDHA Sendromu)	VIP	Sulu diyare, elektrolit bozuklukları	0,05 - 0,2	VIP	40-70
Somatostatinoma	Somatostatin	Diyabet, kolelitiazis, steatore	Nadir	Somatostatin	> 70

GEP-NET: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör. VIP: Vazoaktif intestinal polipeptid. HİAA: Hidroksi indol asetik asid. WDHA Sendromu: Sulu diyare, hipokalemi ve aklorhidri sendromu.

TANI

Genetik yatkınlığı olmayan olgularda NET için kabul edilmiş evrensel bir tarama kılavuzu yoktur. Ancak, MEN sendromları söz konusu olduğunda tiroid fonksiyonları gibi ilişkili durumlar taranmalıdır. Nöroendokrin tümörlerin farklı klinik tablolara yol açması nedeni ile tek bir tanı algoritmasının geliştirilmesi zordur. Ancak, tanı süreci genellikle tümörün veya metastazının görüntüleme yöntemleri ile tespitiyle başlar (5). Kromogranin A, kromogranin B, nöron spesifik enolaz (NSE) ve pankreatik peptit tanı için iyi bilinen biyomarkerlerdir. Biyomarkerleri tanımlamak GEP-NET'lerde, sadece erken tanı için değil aynı zamanda tümörün biyolojik davranışını ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede de yararlıdır (14).

I. Biyomarkerler

Serotonin (5-hidroksitriptamin) ve metabolitleri 5-hidroks-

siindolasetikasit (5-HİAA) ile kromogranin A, NET'lerin tanı ve izleminde en yaygın kullanılan belirteçlerdir. Serum serotonin seviyesi, idrar 5-HİAA seviyesinden daha duyarlıdır. Serum kromogranin A, hastaların %80'den fazlasında yüksek olup, kötü prognoz göstergesidir. Kromogranin %80 duyarlılık %90 özgüllük ile 5-HİAA, NSE ve pankreatik polipeptitten daha iyi bir tanı belirteçidir. Plazma NSE, kötü diferansiye NET'leri %85 özgüllük ve %70 duyarlılık ile gösterir (15-17). Circulating Tumor Cells (CTCs), microRNA ve Circulating Transcript Analyse (NETest) GEP-NET tanısı için geliştirilmiş yeni biyomarkerlerdir (14). CTCs; fonksiyonel midgut NET'li hastaların yaklaşık %50'sinde pozitifdir ve genellikle kötü prognozu gösterir (12). NETest ise özellikle ince barsak ve pankreas NET'lerini tanımlayan bir PCR testidir (15,16).

II. Görüntüleme Yöntemleri

Gastroenteropankreatik NET tanısında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleri: baryumlu pasaj grafileri, ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), endoskopi/kolonoskopi ve endoskopik ultrasonografi (endosonografi)'dir. Baryumlu pasaj grafileriyle dolma defektleri, incelmış pasaj gibi nonspesifik görüntüler elde edilir (8,9,12,18). Endoskopi, GEP-NET'te hastalığın başarılı bir şekilde lokalize edilmesini ve etkin şekilde tanı doğrulanmasını sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. USG, BT ve MRI gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri de NET tanısında (özellikle de pankreatik NET) tümörü lokalize etmede sıkça kullanılmaktadır (8). MRI, karaciğer/lenf nodu metastazları ve mezenter invazyonu tanısında yararlıdır (14). Endosonografi (EUS), diğer görüntüleme yöntemlerinin kısıtlı kalabileceği pankreas ve GIS organlarının görüntülenmesinde kullanılır (8,12). Primeri belli olmayan hastalarda MR enteroklizis ve Ga68 ile somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) yapılması tanıya yardımcıdır (18).

BT ve MRI: Tanı ve evrelemedeki rolüyle tümörün agresif biyolojik davranışını değerlendirmede ve tedaviye yanıtın gözlenmesinde kullanılabilir (18). BT ile moleküler görüntüleme tetkiklerinin birleşimi (hibrit görüntüleme), okült tümörlerin daha iyi lokalize edilmesinde ve evrenmesinde çok yararlıdır (19). GEP-NET'lerde BT, MRI ve EUS'un güvenilirlikleri Tablo 5'te görülmektedir (8).

Endoskopi: Primeri belli olsa da olmasa da GEP-NET'li hastalarda panendoskopi yapılmalıdır. Primeri belli olan tümörlerde lokalizasyona bağlı olarak özefagogastroduodenoskopi, kolonoskopi, double balloon enteroskopi ve kapsül endoskopi uygulanır. Multifokal NET odaklarının görülebilmesi nedeni ile kolorektal bölgede NET tespit edildiğinde terminal ileumun da incelenmesi önerilir (20).

Endoskopik Ultrasonografi: Tümör yerini lokalize etmede, tümör evrelemede, tanıyı doğrulamada (endosonografi ile biyopsi) ve tedavisinde EUS'tan yararlanır. Nöroendokrin tümörlerin doku tanısında en sık kullanılan tanı yöntemi EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonudur. EUS'un pankreatik NET'leri (P-NET) saptama oranı %75-%94 arasında değişmektedir (pankreas başında daha yüksek, kuyruğunda daha düşük olmak üzere). Endosonografi, P-NET'lerin tanımlanmasında (sensitivitesi %82, spesifitesi %92) başarılı bulunmuştur. EUS, metastatik lenf nodlarının tespitinde de yardımcı bir görüntüleme yöntemidir (8).

Kontrast Harmonik EUS: Kontrast harmonik EUS hedef dokuda mikrovaskülarizasyonun dinamik olarak incelenmesini sağlayan yeni bir tekniktir. P-NET'ler vaskülarizasyonu iyi tümörlerdir. Böylece kontrast harmonik EUS P-NET'lerin diğer pankreatik solit kitlelerden ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntemdir (8,21).

III. Nükleer Görüntülemeler

Somatostatin Reseptör Sintigrafisi: GEP-NET'lerin çoğu somatostatin reseptörlerine sahiptir. Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS), tanımlama ve lokalizasyon çalışmalarında BT'den değerlidir. SRS, ayrıca NET'lerin somatostatin analoglarıyla tedavi edilip edilemeyeceğini gösterir (7). İyi diferansiyeli GEP-NET'li hastaların preoperatif incelemelerinde, SRS (In-111 Oktreotid ya da Ga-68) kullanılabilir (18).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): SRS ile tanımlanamayan durumlarda PET'ten yararlanılabilir (12). SRS ve somatostatin reseptör PET (SSTR PET) iyi diferansiyeli GEP-NET tanısında önemlidir; ancak benign insülinoma, kötü diferansiyeli GEP-NET ve karaciğer metastazlarını tespit etme oranları düşüktür. SSTR PET/BT, somatostatin reseptör sintigrafisine üstündür (19).

Tablo 5. Nöroendokrin tümörlerin tanısında BT, MRI ve EUS güvenilirliklerin karşılaştırılması

Görüntüleme Yöntemleri	Sensitivite	Güçlü ve Zayıf Yönleri
BT	Sensitivite %57-94	P-NET tespiti tümör büyüklüğüyle ilişkili, duodenal NET tespiti kısıtlı
MR	Sensitivite %94'e ulaşabilir	P-NET tespiti tümör büyüklüğüyle ilişkili, duodenal NET tespiti kısıtlı
Somatostatin Reseptör Sintigrafisi	Non-insülinomalarda Sensitivite %58-86	Daha çok, GEP-NET evrelemede kullanılır, insülinomalı hastalarda genellikle negatiftir
EUS	Sensitivite %87	<2 cm pankreatik Net (özellikle insülinoma ve gastrinoma) tanısında yararlıdır.

BT: Bilgisayarlı tomografi. MRI: Manyetik rezonans görüntüleme. EUS: Endoskopik ultrasonografi. P-NET: Pankreatik nöroendokrin tümör. GEP-NET: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör.

TEDAVİ

NET'lerin tedavisi onkolog, cerrah, gastroenterolog, radyolog ve patoloğtan oluşan bir ekip ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Primer tümör alanı, tümörün derecesi ve evresi, hastalığın fonksiyonel olup olmaması tedaviye karar vermede en önemli faktörlerdir. GEP-NET hastaları için uzun yaşam süresi düşünüldüğünde tedavilerin optimal zamanlaması çok önemlidir. Her hasta ayrı ele alınarak tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir. Hepatik metastazı olan NET'lerde optimal tedavi tartışmalıdır.

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi, lokal ablasyon, somatostatin analogları (SSA), interferon alfa (IFN- α), kemoterapi (mTOR inhibitörleri), işaretli ajanlar, peptid reseptör radyonüklid tedavi bulunmaktadır. Ağrı, obstrüksiyon, diyare, hipoglisemi/hiperglisemi, karsinoid sendrom bulguları ve kilo kaybı gibi semptomların kontrolünde bu tedaviler tercih edilebilir (18,19). Somatostatin analogları uygun güvenlik profili ve progresyonsuz survey üzerine yararlarıyla ilerlemiş GEP-NET'lerin ilk seçenek tedavisidir. SSA sonrası progresyon gösteren hastalarda sistemik ve lokorejyonel tedavi mümkündür. İlerlemiş GEP-NET için sistemik medikal tedaviler ve peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) etkili seçenekler olsa da genellikle palyatiflerdir. Stabil hastalık ve lokalize hepatik metastazda radikal cerrahi rezeksiyon (R0) önerilirken, midgut ve hindgut tümörlerinde total rezeksiyon daha uzun surveye ilişkili bulunmuştur (5 yıllık survey %70,5, progresyonsuz survey %29) (3).

Metastatik NET hastalarında tümör özellikleri (derece ve evre), karaciğer metastazı paterni (mono ya da bilobar hastalık, lezyon sayısı ve büyüklüğü), ekstrahepatik hastalık varlığı, hasta durumu (performans, yaş ve komorbidite) göz önüne alınarak tedavi seçilmelidir. Karaciğer metastazı olan GEP-NET'lerde hepatik rezeksiyon sonrası rekürrens yüksektir (5 yıl içinde %70-94). Son yıllarda ilerlemiş GEP-NET'ler için cerrahi ve SSA'ı yanısıra farklı lokorejyonel ve sistemik tedaviler geliştirilmiştir (3). Dissemine karaciğer metastazlı seçilmiş hastalarda karaciğer transplantasyonu, karaciğer rezeksiyonu ya da ablasyonu, veya hepatik arter embolizasyonu (transarteryel embolizasyon, transarteryel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon) uygulanabilir (7,12). Cerrahi ve lokorejyonel tedavilere belirgin radyolojik yanıt vardır ve semptom kontrolü sağlanır fakat surveye etkilerini kanıtla-

yan prospektif çalışmalar yoktur. Sistemik tedavilere (SSA, IFN- α , kemoterapi, hedefe yönelik tedavi, PRRT) radyolojik yanıt kısıtlıdır, ancak hastalığın stabilizasyonunda etkili oldukları gösterilmiştir. Anrezektal karaciğer metastazında en iyi yöntemin ne olduğu tartışmalıdır. Ekstrahepatik hastalık progresyonunda sistemik tedavi düşünülmelidir (3).

Endoskopik Tedaviler

Submukozal invazyonu olmayan GEP-NET'li hastalarda seçilecek tedavi yöntemi endoskopik submukozal diseksiyondur (ESD). Lokal rekürrens riskinin düşük olması nedeni ile etkili bir tedavi yöntemidir. Total rezeksiyon lezyonların %90,5'de başarılıdır. EUS sensitivitesi endoskopik rezeksiyona uygun adayların tespitinde %94'tür. Derin invazyonu olmayan 1 cm'den küçük gastrik NET'lerde (G-NET) endoskopik olarak polipektomi ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) yapılabilmektedir. 1-2 cm'lik lezyonlar endoskopik ya da cerrahi olarak çıkarılabilir. Ancak, daha agresif davranışlı tip 3 G-NET'lerin tedavisi mutlaka cerrahi olmalıdır (8). Rektal NET'lerde, endoskopik tedavi yöntemleri cerrahi tedavinin alternatifi olmaktadır. Japonya'da 2007-2010 arasında toplam 18 endoskopi merkezinde yapılan kolorektal EMR çalışmasında en-blok (%94,5) ve R0 (%90,5) rezeksiyonlarda hastaların sadece %7,6'sı ek cerrahi rezeksiyona ihtiyaç duyarken, komplikasyon (perforasyon ve kanama) oranı sadece %2 bulunmuştur. Submukozal invazyonu olmayan rektal GEP-NET'lerde ESD'nin etkili bir tedavi seçeneği olacağı düşünülmektedir (1).

Cerrahi Tedavi

Erken evre ve rezektal metastatik hastalıkta, lokal rekürrensi olan ve semptomatik hastalarda cerrahi yararlı bir tedavi seçeneğidir (22). Lokalize tümörlerin primer tedavisinde tek başına, anrezektal ve/veya metastatik NET'lerde medikal tedavinin bir parçası olarak önemli rol oynar.

Cerrahi tedavi; küratif rezeksiyonlar, sitoredüktif prosedürler ve palyatif tedavi olarak ayrılır (1,12). GEP-NET'lerde tek küratif tedavi cerrahidir (1). Lokalize metastatik hastalıkta ya da tümörün %70'i rezeke edilebiliyorsa sitoredüktif cerrahi düşünülebilir (12). Sitoredüktif prosedürler tümör yükünde %90 azalma sağlar. Medikal tedavinin öncesinde ya da sonrasında uygulanabilecek palyatif cerrahi, biyoaktif hormonların salınımını azaltarak medikal tedavinin daha başarılı olmasını sağlar, anrezektal hastalarda hayat kalitesini artırır (1,7).

İzole karaciğer metastazlarında, uygun hastalarda primer tümör rezeksiyonu ve metastazektomi standart tedavidir (tek lobda 3-5 metastatik lezyon ve <5 cm olan metastazlarda). 5 yıllık survey oranlarının %80'lere ulaşabildiği bilinmektedir (18).

Sistemik Tedaviler

Somatostatin Analogları: GEP-NET'ler, %80-90 somatostatin reseptör ekspresyonu gösterir. (3). Bu yüzden antiproliferatif etkileriyle somatostatin ve analoglarının fonksiyonel ve nonfonksiyonel NET tedavisinde kullanımı önerilmektedir (7,18). Somatostatin analogları, Avrupa Nöroendokrin Tümör Derneği [ENETS (European Neuroendocrin Tumor Society)] kılavuzlarına göre iyi diferansiye G1 ve G2 NET'lerin medikal tedavisinde ilk seçenektir. Metastatik G3-NEK (nöroendokrin karsinom) tedavisinde önerilmezler (3,7,12,18). Uzun yarı ömürlü SSA olan oktreotid ve lanreotid aylık depo formlarıyla kullanılmaktadır (3,18). SSA'na rağmen progresyon görülürse, SSA ile IFN- α , PRRT, m-TOR inhibitörleri, antiangiyojenik ajanların kombinasyonu önerilmektedir. (3).

İnterferon: İnterferon (IFN)'ların antiviral ve antitümöral aktivitesi bulunmaktadır. IFN- α somatostatin negatif tümörlerde endikedir (3). IFN- α tedavisi metastatik GEP-NET'lerde antiproliferatif etkili ve hormonal kontrolü sağlayan bir sistemik tedavi olarak tanımlanmıştır. İnterferon, fonksiyonel ve düşük proliferasyonlu NET'lerde ikincil tedavi olarak düşünülmelidir. Tek başına ya da kemoterapi ve SSA ile kombine kullanılabilirler. Yapılan çalışmalarda, IFN-alfaya yanıt oranları yaklaşık %40 biyokimyasal, %40-70 semptomatik olmuştur (3,12,18).

Kemoterapi: GEP-NET'lerin kemoterapiye yanıtı, primer tümöre ve tümör diferansiasyonu/grade bağlıdır. Özellikle semptomatik hastalarda, hızlı progresyon gösteren hastalıkta, G2 diferansiasyonunda ve agresif patolojik özellikleri olan tümörlerde daha etkilidir (12,18). Streptozotosin, doksorubisin, 5-fluoro urasil (FU), sisplatin, etoposide gibi sistemik kemoterapi ilaçları, inoperabl P-NET, metastatik foregut NET, herhangi bir alandaki G2 ve G3 NEK'lı hastaların tedavisinde endikedir (3,10). Kemoterapi iyi diferansiye gastrointestinal NET G1 ve G2 tümürlü seçilmiş hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir (12). Primer tümör yerinden bağımsız

olarak, metastatik G3-NEK'te sisplatin/etoposid kombinasyon tedavisi önerilmektedir (3). Progresyon gösteren iyi diferansiye NET'lerde ise streptozotosin + 5-FU ya da streptozotosin + doksorubisin ilk tercih tedavidir. Ki-67 > %5 ve uzak ekstrahepatik metastazda somatostatin analoglarına yanıt alınmayabilir, bu durumda kemoterapi tercih edilmelidir (12). Strosberg ve arkadaşları, temozolomid-kapesitabin kombinasyon tedavisi alan metastatik P-NET'li hastalarda %70 kısmi remisyon olduğunu göstermiştir (3). Temozolomid-streptozotosin içeren sitotoksik tedaviler, P-NET'lerin tedavisinde önemli bir seçenektir. Ancak, bu ajanlar için çok az randomize kontrollü çalışma vardır. Yüksek dereceli P-NET'lerde temozolomid + kapesitabin, irinotekan + sisplatin ya da 5-FU ikinci tercih olarak kullanılabilir (10,12,18).

Hedefe Yönelik Tedaviler

Son zamanlarda P-NET'lerde mTOR yolunun sık mutasyona uğradığı gösterilmiştir; mTOR hücre büyümesi, proliferasyonu ve apoptozunda ve anjiyogeneizde düzenleyici rolü olan bir serin/treonin kinazdır (3). Klasik tedavilerin kısıtlı etkinliği nedeniyle GEP-NET tedavisinde sunitinib, everolimus, sorafenib, bevacizumab gibi yeni ajanlar denenmektedir (7). mTOR yolu inhibitörü olan everolimus ve vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) inhibitörü olan sunitinib monoterapiyle progresif P-NET'lerde progresyonsuz surveyde artış olduğu gösterilmiştir (12,18). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği [European Society of Medical Oncology (ESMO)] kılavuzlarına göre bir mTOR yolu inhibitörü olan everolimus bütün nöroendokrin tümörlerin tedavisi için uygundur (18). Klinik verilere göre, progresif iyi diferansiye (grade 1-2) P-NET kurtarma tedavisinde 10 mg/gün everolimus birinci ve ikinci seçenek tedavide tercih edilir. Bevacizumab (VEGF'i hedef alan monoklonal antikor) ve temozolomid tedavi sonrası progresyon gösteren hastalarda güvenle tercih edilebilir. Bevacizumab, P-NET tedavisinde umut vericidir (14). Ki-67 skoru < %5 olan P-NET'lerde birinci/ikinci seçenek tedavi olarak ve kurtarma tedavisinde kullanılabilir (3,18).

Klinik deneylerde; motesanib + oktreotid, ganitumab, MK-2206, cabozantinib, X-82 + everolimus, endostatin + temozolomid/dakarbazin ile kemoterapi, famitinib, carfilzomib, ribociclib, sulfatinib, ibrutinib, palbociclib ile çalışmalar devam etmektedir (9).

Peptit Reseptör Radyonüklit Radyoterapi

Peptit reseptör radyonüklit radyoterapi (PRRT), somatostatın reseptörü pozitif iyi diferansiye GEP-NET'lerde tümör hücrelerine doğrudan radyasyon göndererek etki eden yeni bir tedavi seçeneğidir (9,18,22). PRRT, GEP-NET'lerde somatostatın analogları ve sunitinib/everolimus'a yanıt alınmazsa kurtarma tedavisi olarak tercih edilebilir (19). 90Y-DOTATOC ve ¹⁷⁷Lu-Dotatate (Oktreotidin radyoaktif olarak işaretlenmiş bir türevi) PRRT'de kullanılan son jenerasyon izotoplardandır (9). NET'lerdeki somatostatın reseptörlerine bağlanarak lokalize radyasyon tedavisi gerçekleştirir (9,12,23). Bu nedenle PRRT, SSR pozitif tümörlerde çok etkiliyken SSR ekspres etmeyen tümörlerde kullanılamaz (9).

Yüksek Yoğunluklu Fokusal Ultrason [High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)]

Son zamanlarda geliştirilmiş primer tümör ve metastazlarının tedavisinde tümörü nekroze eden, noninvaziv bir tekniktir. Pankreatik kanser tedavisinde de kullanılmaktadır (12).

PROGNOZ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörlerde tümörün

grade ve evresi, lenf nodu tutulumu, tümörün fonksiyonel/nonfonksiyonel olması, metastatik NET'lerde primerin pankreatik-nonpankreatik olması, SSR durumu, Ki-67 indeksi, PET BT'de flürodeoksiglukoz (FDG) tutulumu, karsinoid kriz atakları ve karsinoid kalp hastalığı prognozu etkileyen faktörlerden bazılarıdır (3,4,12,22,24,25). GEP-NET'lerde metastaz, azalmış surveyeyle ilişkilidir (5 yıllık survey metastatik intestinal NET için %56-83, pankreatik NET için %40-60'tır) (3).

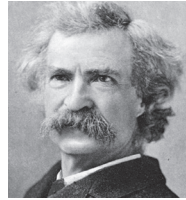
SONUÇ

GEP-NET'lerin sıklığı son yıllarda endoskopi ve kesitsel görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı nedeni ile giderek artmaktadır. Circulating tumor cells, microRNA ve NETest tanı için geliştirilmiş yeni biyomarkerlerdir. NET tedavisinde cerrahi tek küratif seçenek olmakla birlikte, submukozal invazyonu olmayan NET'li hastalarda ESD sık tercih edilen bir tedavi seçeneği olmaya başlamıştır. GEP-NET tedavisinde sunitinib, everolimus, sorafenib, bevacizumab gibi yeni ajanlar denlenmektedir. Peptit reseptör radyonüklit radyoterapi somatostatın analogları ve sunitinib/everolimus'a yanıt alınamayan hastalarda kurtarma tedavisi olarak tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Spychalski M, Koptas W, Zelga P. Role of endoscopic submucosal dissection in treatment of rectal gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Gastroenterology Rev* 2017;12(1):17-21.
2. Uppin Megha S, Uppin Shantveer G, Sunil C et al. Clinicopathologic study of neuroendocrine tumors of gastroenteropancreatic tract: a single institutional experience. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2017; 8(1):139-147.
3. Cavalcoli F, Rausa E, Conte D et al. Is there still a role for the hepatic locoregional treatment of metastatic neuroendocrine tumors in the era of systemic targeted therapies? *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(15):2640.
4. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(18):3063-3072.
5. Mougey AM, Adler DG. Neuroendocrine tumors: review and clinical update. *Hospital Physician* 2007; 43(11):12.
6. Hassan Manal M, Phan A, Li D et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A US based case-control study. *International journal of cancer* 2008; 123(4):867-873.
7. Liu DJ, Fu XL, Liu W et al. Clinicopathological, treatment, and prognosis study of 43 gastric neuroendocrine carcinomas. *World Journal of Gastroenterology* 2017; 23(3):516.
8. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut Liver* 2012;6(4):405-410.
9. Ohmoto A, Rokutan H, Yachida S. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Basic biology, current treatment strategies and prospects for the future. *International journal of molecular sciences* 2017; 18(1):143.
10. Rindi G, Arnold R, Capella C et al. Nomenclature and classification of digestive neuroendocrine tumours. *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system* 2010;10-12.
11. Dumlu EG, Karakoç D & Özdemir A. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Advances in diagnosis, management, and controversies. *International Surgery* 2015;100(6):1089-1097.
12. Cidon EU, New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. *World J Gastrointestinal Oncology* 2017; 9(1):4-20.
13. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2006;24(9):1305-1320.

14. Chen L, Chen M, Chen J. Advances of circulating biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Chinese journal of gastrointestinal surgery* 2017;20(3):357.
15. Tesselaar M, Korse T, Kidd M et al. Validation of a Blood Neuroendocrine Tumor Gene Signature, the NETest, in a Netherlands NET Cohort. *Neuroendocrinology* 2016; 103:51.
16. Modlin IM, Alaimo D, Callahan S et al. Clinical diagnostic utility of a blood-based multi-transcriptome assay for gastroenteropancreatic disease. *Journal of Clinical Oncology* 2015;4106-4106.
17. Mosquera C, Koutlas NJ, Fitzgerald TL. Localized high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Defining prognostic and therapeutic factors for a disease of increasing clinical significance. *European Journal of Surgical Oncology* 2016; 42(10):1471-1477.
18. Yalcin S, Bayram F, Erdamar S et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and follow-up. *Archives of Medical Science* 2017; 13(2):271-282.
19. Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET)—Imaging and staging. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 30(1):45-57.
20. Abdulsamad M, Abbas N, Balar B. An unusual case of rectal and ileal carcinoid tumors. *Case Reports in Gastroenterology* 2016; 10(3):793-799.
21. Palazzo M. Role of contrast harmonic endoscopic ultrasonography in other pancreatic solid lesions: Neuroendocrine tumors, autoimmune pancreatitis and metastases. *Endoscopic Ultrasound* 2016; 5(6):373.
22. Tan H. Advances in the diagnosis and treatment of gastric neuroendocrine neoplasms. *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2016:1(9).
23. Berardi R, Rinaldi S, Torniai M et al. Gastrointestinal neuroendocrine tumours: Searching optimal treatment strategy-A literature review *Critical reviews oncology/hematology* 2016; 98:264-274.
24. Mosquera C, Koutlas NJ, Fitzgerald TL. Localized high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Defining prognostic and therapeutic factors for a disease of increasing clinical significance. *European Journal of Surgical Oncology* 2016; 42(10):1471-1477.
25. Lee MS, O'Neil BH. Summary of emerging personalized medicine in neuroendocrine tumors: are we on track? *Journal of Gastrointestinal Oncology* 2016; 7(5):804.



**MARK TWAIN
(1835-1910)**

Eğitim kafayı geliştirmek demektir. Belleği doldurmak değil.