

VOLUME: 4/3

TEMMUZ 2016

ISSN 0094-0143

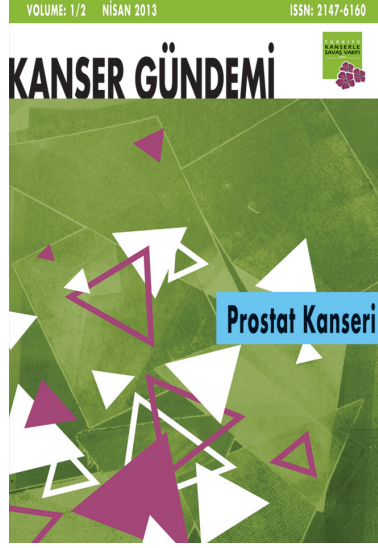


TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

**GEP-NET**

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume: 4/3, Temmuz 2016

# **GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER**



**Doç. Dr. Metin Aran  
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar  
Anısına**

**Kapak Tasarım**

Sedef Ertem

•

**Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınır

•

**Basım Tarihi**

Ağustos 2016

•

**Basım Yeri**

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) • [info@kanservakfi.com](mailto:info@kanservakfi.com)

[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)





**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**  
© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.  
Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.  
Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

**T.K.S.V. Adına Sahibi**  
**Dr. Metin Ertem**

**Editör**  
**Dr. Sabri Ergüney**

**Sayı Editörü**  
**Dr. Gülen Bülbül Doğusoy**

**Bu Sayıdaki Yazarlar**

**Dr. Bengü Çobanoğlu Şimşek**  
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü*

**Dr. Gülen Bülbül Doğusoy**  
*İstanbul Bilim Üniversitesi, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Bölümü*

**Dr. Esra Paşaoğlu**  
*İstanbul Bağıcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü*

**Dr. Genco Gençdal**  
*İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü*

**Dr. Murat Akyıldız**  
*İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü*

**Dr. Nevra Elmas**  
*Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Mustafa Harman**  
*Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Levent Kabasakal**  
*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. Sümer Yamaner**  
*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi*

**Dr. Engin Hatipoğlu**  
*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Sabri Ergüney**  
*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Metin Ertem**  
*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Berksoy Şahin**  
*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Cem Mirili**  
*Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Emre Demirci**  
*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

## ÖNSÖZ

Appendix'in "karsinoid tümörü"nden GEPNET'e!

İmmünohistokimya ile tıp dünyası çağ atladı. Bilim o kadar hızlı geliyor ki, belki aynı konuyu kapsayacak bir sonraki, örneğin 3-5 yıl sonraki sayıda, konu başlığı GEPNET de olmayacak! Oysa, hâlâ pek çoğumuz "karsinoid" terimini kullanmaya devam ediyoruz. Sözkonusu temel bilim gelişmeleri, kuru bilgi de değil. Süratle klinik pratiğe yansıyor, tedavi yöntemlerini değiştiriyor.

Nobel ödüllü bilim adamımız sayın Prof. Aziz Sancar'ın da vurguladığı gibi, bilim temel bilimlerde yükseliyor ve yükselmeye devam edecek. Teknolojik gelişme, bu buluşlar üzerine inşa ediliyor. Yani konunun temelini hakim olmak gerekiyor. Bu da, ezberden uzak, bilimsel düşünen, araştırmacı, sorgulayıcı nesiller yetiştirilmesini gerektiriyor.

Bu sayı ile sizlere, GEPNET ile ilgili güncel bilgileri aktarıyoruz. Başta sayı editörü sayın Prof. Dr. Gülen Doğusoy olmak üzere, tüm yazarlara teşekkür ediyor, derginin Türk tıp topluluğuna yararlı olmasını diliyoruz.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**

*Türkiye Kansere Savaş Vakfı  
Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

*Editör*

### **Türkiye Kansere Savaş Vakfı Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul**

IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

**T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul**

IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

**İşbankası Levent Şubesi - İstanbul**

IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

## SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), ilk olarak 1907 yılında İstanbul Üniversitesi öğretim üyesi olan Prof. Oberndorfer tarafından incebarsakta karsinomlara göre daha monoton morfolojiye sahip, daha az agresif oldukları için “Karsinoid” terimiyle tariflenmiştir. Gastrointestinal patolojiyle uğraşan ve İstanbul Üniversitesi mezunu olmaktan ve uzun yıllar öğretim üyesi olarak çalışmaktan gurur duyan benim için bu tümörler, her zaman se-verek ilgilendiğim bir konu olmuştur. Kanser Gündemi Dergisi’nin bu sayısının GEPNET’e ayrılması ve Prof. Dr. Sabri Ergüney tarafından Sayı Editörü olarak görevlendirilmem de beni mutlu etmiştir.

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), gastrointestinal kanal ve pankreasın diffüz nöroendokrin sistemi (DNES) oluşturan nöroendokrin hücrelerinden köken alan tümörlerdir. Diğer tümörlerine göre düşük oranda görülseler de Gastrointestinal kanal DNES’i insan vücudundaki en büyük endokrin sistemdir. Bu sistemin hücreleri aynı morfolojik ve immünofenotipik özellikleri gösterir ve 30’dan fazla hormon üretir. Ancak her tümör sendrom oluşturacak kadar hormon salgılamaz ve bu nedenle fonksiyonel ve fonksiyonel olmayan diye ayrılır ve kendi içlerinde çeşitlilikler gösterirler.

Bu sayıda amacımız, farklı merkezlerden her disiplinde, alanının uzmanlarından bu konudaki son gelişmeleri sunmak olmuştur. Ancak, terminolojisi (“karsinoid tümör”, “endokrin ya da nöroendokrin tümör”), sınıflaması, evrelemesi, biyolojik davranışı yıllar içinde değişkenlik gösteren ve bence halen tam kesinleşmeyen GEPNET’leri bu sayıda okurken, bazı makalelerde aynı, benzer konularla veya ters ifadelerle karşılaşabilirsiniz.

Sonuçta, okuyucular ve Türk Tıp Dünyası için yararlı olması dileğiyle, bu konuyu seçen ve beni görevlendiren Prof. Dr. Sabri Ergüney’e, Türk Kanserle Savaş Vakfı’na, görev çağrımı reddetmeden yoğunluklarına karşın makalelerini hazırlayan tüm yazarlara teşekkür ederim.

**Prof. Dr. Gülen BÜLBÜL DOĞUSOY**

*Sayı Editörü*





## İÇİNDEKİLER

<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET)'İN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ</b>	<b>9</b>
Doç. Dr. Bengü Çobanoğlu Şimşek <i>İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü</i>	
Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy <i>İstanbul Bilim Üniversitesi, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Bölümü</i>	
<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE SINIFLAMA VE EVRELEME</b>	<b>15</b>
Uzm. Dr. Esra Paşaoğlu <i>İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü</i>	
Prof. Dr. Gülen Bülbül Doğusoy <i>İstanbul Bilim Üniversitesi, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Bölümü</i>	
<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE ENDOSKOPIK TANI VE TEDAVİ: GASTROENTEROLOJİNİN YERİ</b>	<b>21</b>
Yrd. Doç. Dr. Genco Gençdal, Prof. Dr. Murat Akyıldız <i>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü</i>	
<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE RADYOLOJİK YAKLAŞIM</b>	<b>26</b>
Prof. Dr. Nevra Elmas, Prof. Dr. Mustafa Harman <i>Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER'DE NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ</b>	<b>34</b>
Prof. Dr. Levent Kabasakal <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
Uzm. Dr. Emre Demirci <i>Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi</i>	
<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET)'DE CERRAHİ TEDAVİ</b>	<b>42</b>
Prof. Dr. Sümer Yamaner <i>İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi</i>	
<b>MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM</b>	<b>46</b>
Uzm. Dr. Engin Hatipoğlu, Prof. Dr. Sabri Ergüney <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>APPENDİKS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER</b>	<b>51</b>
Uzm. Dr. Engin Hatipoğlu <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>REKTAL YERLEŞİMLİ NET'LERDE CERRAHİ YAKLAŞIM</b>	<b>53</b>
Prof. Dr. Metin Ertem, Uzm. Dr. Engin Hatipoğlu <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET) YÖNETİMİ</b>	<b>56</b>
Prof. Dr. Berksoy Şahin, Uzm. Dr. Cem Mirili <i>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	

**NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE LU-177-DOTA-TATE İLE  
PEPTİD RESEPTÖR RADYONÜKLİT TEDAVİ (PPPT)**

**60**

Prof. Dr. Levent Kabasakal

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

Uzm. Dr. Emre Demirci

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

**AJCC Kanser Evreleme Atlası**

**67**

Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü)

*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Yazım Kuralları**

**88**





# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET)'İN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Bengü Çobanoğlu Şimşek<sup>(1)</sup>, Dr. Gülen Bülbül Doğusoy<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

(2) İstanbul Bilim Üniversitesi, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Bölümü

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEP-NET), gastrointestinal kanal ve pankreasın nöroendokrin sisteminden kaynaklanan heterojen bir neoplazi grubudur<sup>(1)</sup>. GEP-NET hücreleri diffüz nöroendokrin sistemin (DNES) hücrelerinden köken alırlar. Endokrin hücreler gastrointestinal sistem boyunca bulunurlar ve gastrointestinal kanalın DNES'i insan vücudundaki en büyük endokrin sistemi oluşturmaktadır. Bu sistem 30'dan fazla hormon üretmektedir. Biyoaktif bazı ürünleri üretmelerine bağlı olarak ortak fenotipik özellikler gösterirler. Nöral hücrelerle ilişkili sinaptofizin, nöronspesifik enolaz ve kromogranin A gibi proteinleri eksprese ettikleri için "nöroendokrin" terimi kullanılır<sup>(2)</sup>.

Bu tümörler farklı sekretuar ve fonksiyonel özellikler gösterirler. Morfolojik görünümleri ve patogenetik mekanizmaları farklıdır<sup>(3,4)</sup>.

## Terminoloji

İlk olarak 1907 yılında Oberndorfer incebarsakta karsinomlara göre daha monoton morfolojiye sahip, daha az agresif olan tümörler için "Karsinoid" terimini kullanmıştır<sup>(5)</sup>. Uzun yıllar "Karsinoid Tümör" şeklinde ifade edilen bu tümörlerin yerleşimleri, oluşturdukları klinik tabloları ve biyolojik davranışları değişkenlik gösterdiği için bu terminoloji, tedavi ve prognozu belirlemek için yetersiz kalmıştır. 2000 yılında WHO tarafından gastrointestinal sistem ve pankreas yerleşimli karsinoid tümörler için "karsinoid tümör" yerine "endokrin ya da nöroendokrin tümör" teriminin kullanılması önerilmiştir<sup>(6)</sup>.

## Özofagusun Nöroendokrin Tümörleri

Nöroendokrin tümörlerin gastrointestinal sistemde en nadir görüldüğü kısım özofagustur. Genellikle başka

nedenlerle yapılan özofagus biyopsi ya da özofajektomi spesmenlerinde rastlantısal olarak saptanırlar. Erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha fazla görülürler. Genellikle distal özofagus ya da gastroözofajial bileşke- de polipoid kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Morfolojileri diğer organlarda izlenen NET morfolojisi ile aynıdır. Tümör derecelendirmesi de aynı şekilde mitoz ve Ki-67 proliferasyon indeksi temel alınarak yapılır<sup>(7)</sup>. Özofagusta iyi diferansiye NET'lerin büyük çoğunluğu "derece 2" olup prognozları iyidir. İyi diferansiye NET'ler genellikle 1 cm'den küçük mukoza ve submukozada sınırlı tümörlerdir.

Az diferansiye NET'ler (derece 3) ise özofagusun malign tümörlerinin sadece %1'ini oluştursa da özofagusta iyi diferansiye NET'lere göre daha fazla görülürler. Az diferansiye NET'lerin büyük çoğunluğunu distal özofagusta yerleşim gösteren "büyük hücreli nöroendokrin karsinom" oluşturur. Derece 3 NET'lerin diğer bir tipi olan "küçük hücreli nöroendokrin karsinom" çok enderdir ve genellikle orta ve distal özofagusta yerleşir. Az diferansiye NET'ler genellikle ilk saptandıklarında 5 cm'nin üzerinde çapa sahip olup metastaz yapmışlardır. Prognozları kötüdür<sup>(8-14)</sup>.

## Midenin Nöroendokrin Tümörleri

Mide NET'leri tüm gastrointestinal NET'lerin %6'sını oluşturur. Genellikle korpus ya da fundustaki enterokromaffin benzeri hücrelerden (EBH) kaynaklanırlar. Nonfonksiyonel, iyi diferansiye tümörlerdir. Tüm GİS endokrin tümörlerinin az bir kısmını oluşturmakla birlikte son yıllarda endoskopik incelemenin artmasına bağlı olarak daha sık saptanmaya başlanmıştır. Mide NET'leri 4 tip olarak gruplandırılmıştır<sup>(15-16)</sup>.

Tip I ve Tip II gastrik asit seviyesinin yüksek olduğu hipergastrinemi zemininde EBH hücrelerinden kaynaklanır. Tip III ve Tip IV ise serum gastrin seviyesi normal olan kişilerde görülür. Tip I; Otoimmün Kronik Atrofik Gastrit ile ilişkili tiptir. Genellikle 1 cm'den küçük lezyonlar olup, mukozaya ya da submukozada küçük nodüller/polipler şeklinde ortaya çıkarlar. Beraberinde fundus ve korpusta atrofik gastrit bulguları mevcuttur. İmmunhistokimyasal olarak kromogranin A ve veziküler monoamin transporter tip 2 (VMAT-2) antikorları pozitifdir. Bazı tümörler az sayıda, serotonin, somatostatin, gastrin, pankreatit polipeptid ya da alfa-HCG salınımı gösteren hücreler içerir. Elektromikroskopik olarak tümör hücrelerinde EBH –tipi granüllerin görülmesi kesin tanı koydurur.

Tip II; Zollinger – Ellison sendromu (ZES) ile ilişkilidir. ZES nedeniyle bu hastalarda ince barsak ya da pankreasta gastrin salgılayan bir tümörün oluşturduğu hipergastrineminin yol açtığı EBH hücre hiperplazileri ve nöroendokrin tümör gelişimi söz konusudur. Zollinger Ellison sendromuna bazen Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) I eşlik edebilir. Tip II tümörler 1.5 cm'den küçüktür. İyi sınırlıdır ve itici büyüme paterni gösterir. Stromadan fakir tümörler oldukları için kesit yüzeyleri etsi homojen görünümündedir.

Tip I ve II tümörlerde yüksek gastrin seviyesi EBH hücrelerinde proliferasyona ve hiperplaziye yol açar. Helikobakter Pylorinin neden olduğu gastritler ve uzun süre proton pompa inhibitörlerinin kullanımının da NE hücre hiperplazisine yol açabileceği ileri sürülmektedir.

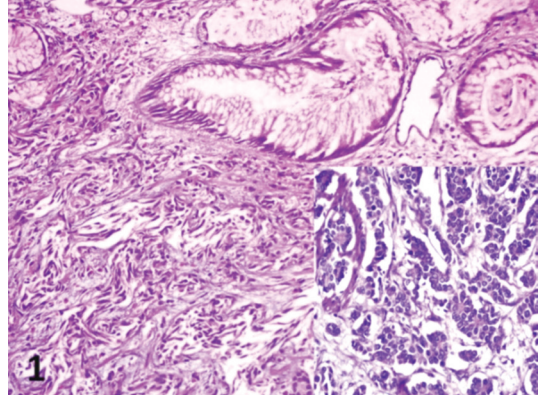
Tip III; sporadik tiptir. Genellikle tek olup, 2 cm'den büyük ve agresif seyirlidirler. Çevre mukozada displazi veya EBH hiperplazi bulguları yoktur. Hastaların bir kısmında kanama, tıkanıklık gibi tümörle ilişkili bulgular varken endokrin semptomlar yoktur. Bazı hastalar ise atipik karsinoid sendrom bulgularına sahiptir. Makroskopik olarak santral çöküklük, fokal erozyon, ülserasyon ve nekroz içerirler.

Tip IV; mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) olarak bilinir. Aynı tümör içerisinde hem glandüler hem nöroendokrin komponentten her birinin en az %30 oranında bulunması gerekir. Diğerlerine göre daha agresif tümörlerdir. Prognozu adenokarsinom belirler. Midenin herhangi bir yerinde bulunabilir ve çok büyük çaplara ulaşabilir. Nöroendokrin karsinom (NEK) ve MANEK'ler midenin tüm duvar katlarını tutan fungatif kitleler oluştururlar.

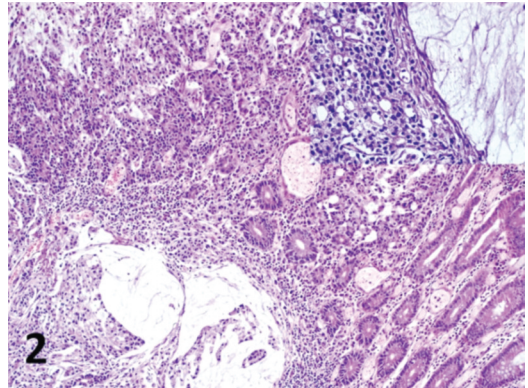
Midenin NET'lerinde prognozu belirleyen en önemli faktörler, tümör invazyon derinliği ve tümör çapıdır. Muskularis propriya invazyonu yapan ve 1 cm'den bü-

yük çaptaki tümörlerin prognozu kötüdür. Diğer kötü prognostik faktörler ise, vasküler invazyon, sporadik tümör ve mitotik indeksin yüksek olmasıdır.

Mikroskopik olarak NET'ler geniş amfofilik sitoplazmalı, santralde yerleşmiş, uniform yuvarlak şekilli, ince tuz-biber dağılımlı kromatine sahip nükleus içeren hücrelerdir. Sitoplazmada granülleri seçilebilir. Epitel altında lamina propriada yuvalar, trabeküller, kordonlar ya da rozet benzeri yapılar oluştururlar. Stroma az olup ince vasküler yapılar içerir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar (NEK) sınırları belirsiz, yuvarlak, iğsi şekilli, nükleuslu, ince nükleer membrana sahip, dar sitoplazmalı hücrelerin diffüz infiltrasyonundan oluşurlar (**Resim 1**). Büyük hücreli NEK'ler lenfosit çapının üç katı büyüklüğünde nükleusa sahip, pleomorfik, belirgin nükleollu soluk bazofilik sitoplazmalı hücrelerden oluşurlar. Bahsedildiği üzere NEK'lere adenokarsinom da eşlik edebilmektedir (**Resim 2**).



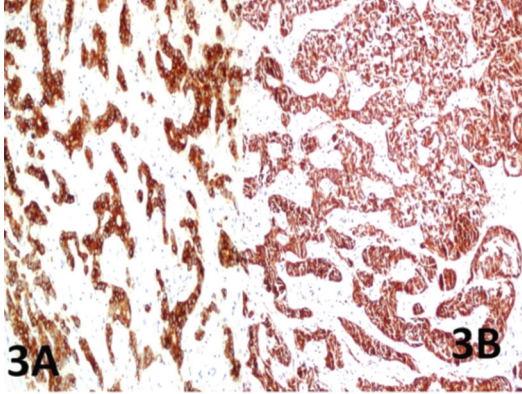
Resim 1. Mide Nöroendokrin Karsinom HE200, Küçük Resim, Sağ alt köşe HE400



Resim 2. Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK) HE100 Küçük resim, Sağ üst köşe, HE400

İmmunhistokimyasal (İHK) olarak NET'ler sitoplazmalarında NE granülleri içerirler. Synaptophysin (Syn) (en sensitif) (**Resim 3A**), Chromogranin A (Chr A) (**Re-**

**sim 3B)** (en spesifik) ve CD 56 ile pozitif boyanırlar. Epitelyal farklılaşma gösteren alanlarda sitokeratin (CK) pozitif olabilir. CDX2 bir kısmında boyanabilir. Mide NEK'lerinin yaklaşık üçte birinde TTF1 pozitifdir. PDX1 pankreatic-duodenal homeobox 1, pankreas, duodenum ve antrum gelişiminde etkili bir genidir. Metastatik tümörlerde lokalizasyon belirlemede yardımcı olabilir<sup>(7, 8, 17-19)</sup>.



Resim 3. Mide Nöroendokrin Karsinom (A) Chromogranin A (B) Synaptophysin İmmunreaktivitesi x 200

### Duodenal ve Proksimal Jejunum Yerleşimli Nöroendokrin Tümörler

Genellikle duodenumun 1. veya 2. kütasında ortaya çıkarlar. Genellikle multisentrik olup 1 cm'den küçüktürler. En sık olarak gastrinomalar (gastrin salgılayan NET, G hücreli) görülür, bunu sırasıyla, somatostatinomalar (somatostatin salgılayanlar, D hücreli), gangliositik paragangliomalar, enterokromaffin hücreli (EH, serotonin üreten) tümörler, NEK ve MANEK, pankreatik polipeptid (PP) üretenler ve tanımlanmamış olanlar takip eder<sup>(20)</sup>.

Duodenumda NET'lerin yaklaşık beşte biri ampulladan gelişir, orta yaşlı erkeklerde daha sıktır ve Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ile ilişkilidir. Soliter ve sporadik olmaya eğilimlidirler. Ampullar NEK'ler ise daha ileri yaşlarda ortaya çıkarlar.

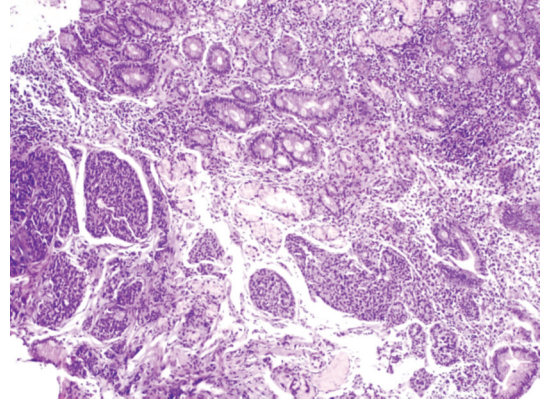
İyi diferansiye NET'ler 3 cm'yi aşmayan boyutta, uniform, sarı krem renkli, iyi sınırlı submukozal nodüller şeklinde görülür. İnce barsak ve ampulla yerleşimli tümörlerde yüzey epiteline belirgin değişiklik izlenmediğinden yüzeyel biyopsilerde daha dikkatli inceleme gerekir. Gastrinomalar duodenal NET'lerin yarısından fazlasını oluşturur ve olguların çoğu ZES ile birlikte dir. ZES ile ilişkili tümörlerin prognozu nonfonksiyonel olanlara göre daha kötüdür. Mikroskopik olarak diğer alanlardaki NET'lere benzer. Nekroz yoktur, proliferasyon indeksi %2-10 arasındadır. Lenf nodu metastazları

primer tümörden daha büyük olabilir. İHK'sal olarak gastrin salınımı, NE belirleyiciler, PanCK, neurotensin, PP, somatostatin, insülin pozitif olabilir. Hastaların %75'inde CDX2 salınımı görülür.

Somatostatin üreten tümörler daha çok ampuller bölgede yerleşir ve nonfonksiyoneldir. Bazıları NF-1 ile ilişkilidir.

Mikroskopik özellikleri diğer alanlarda görülen NET'lerle aynıdır (**Resim 4**). Glandüler yapı oluşturdıklarında özellikle duodenum ve ampulla yerleşimli tümörler adenokarsinomla karışabilir. Metastaz potansiyeli lezyonun çapı (2 cm'den büyük), boyutu ve proliferasyon hızının yüksek olması ile orantılıdır.

Nöroendokrin karsinomlar genellikle 2 cm'den büyük, çoğunlukla ampuller yerleşimli polipoid, ülser lezyonlardır. Küçük ya da büyük hücreli tipleri vardır. Adenokarsinom veya skuamöz hücreli karsinom komponenti içerebilirler. Mural invazyon, vasküler ve nöral invazyon sık görülür<sup>(21)</sup>.



Resim 4. Duodenum, Nöroendokrin Tümör, HEx100

### Distal jejunum ve İleum Yerleşimli Tümörler

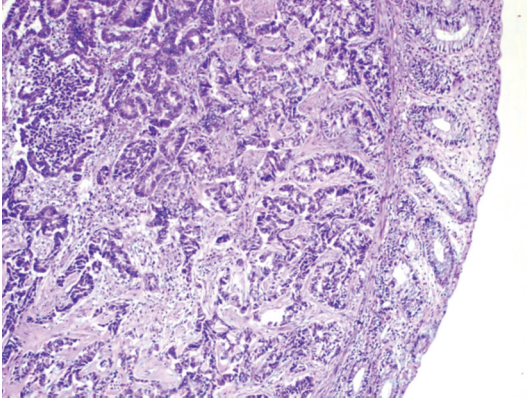
İnce barsaklarda GEP NET'ler sıklıkla ileum ve ileoçekal valv bölgelerinde gelişir. Sıklıkla EBH'lerinden kaynaklanırlar ve en fazla serotonin salgıyanlar. Makroskopik olarak submukozal sert nodüller şeklinde, yaklaşık 1/3'ü multiple olarak görülürler. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı 2 cm'den küçüktür. Bazen belirgin stromal fibrozis nedeniyle ince barsakta daralma yapabilirler. Mikroskopik olarak bu tümörler düşük dereceli (derece 1), düşük proliferatif indekse sahip tümörlerdir. NET'lerin klasik mikroskopik görünümü mevcuttur. İnsüler patern karakteristik olup, özellikle serotonin salgılayan tümörlerde, tümör çevresinde palizat dizilim göze çarpar. İmmunhistokimyasal olarak ileum yerleşimli tümörlerde CDX2 ve somatostatin A pozitifdir. Son zamanlarda Galectin-4, COX-2 ve yaklaşık %70'inde karsinoembryonik antijen (CEA) saptanabilir. Moleküler olarak bu has-



talarda kromozom 18 kayıpları, APC gen translokasyonları olabilir. İleum lokalizasyonlu NET'lerde diğer bölgelerdeki tümörlerden farklı olarak CD56 pozitifdir<sup>(20,21)</sup>.

### Kolorektal Nöroendokrin Tümörler

NET'ler kalın barsakta en sık rektumda ortaya çıkar. Çekum ve transvers kolonda %8 oranında görülen bu tümörler kolon ve rektosigmoidde %20 oranına sahiptir. Makroskopik olarak çoğu sağ kolonda olup, bu bölgede yerleşenler büyük çaplara ulaşır ve tamı sırasında bölgesel lenf nodları ve karaciğer metastazları mevcuttur. Prognozları kötüdür. Rektal NET'ler ise kolonoskopiler sırasında rastlantısal olarak saptanabilir. Erken fark edilebildikleri için tipik olarak küçük, sınırlı, nonfonksiyonel lezyonlardır, ender olarak metastaz yaparlar. Mikroskopik olarak kolonun iyi diferansiye NET'leri EKH'lidir. İnsüler patern sıklıdır. Genel olarak hepsi malignite potansiyeline sahip tümörler olarak değerlendirilir (Resim 5).



Resim 5. Rektum, Nöroendokrin Tümör, HEx100

İHK'sal olarak PP, PPY ve enteroglukagon salınımı görülür. Diğer klasik nöroendokrin belirleyiciler pozitifdir.

En önemli prognostik faktörler, çap (2 cm üzerinde olması), kas tabakası invazyonu, vasküler invazyon, mitoz sayısıdır<sup>(8,22)</sup>.

### Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri

Pankreasın nöroendokrin tümörleri (PanNET) tüm pankreas tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Her yaşta görülebilir. Benign ya da malign olabilir. Ekzokrin tümörlerden daha yavaş büyüme eğilimi gösterir. Pankreasta hormon üreten "adacık hücreleri" olarak bilinen endokrin hücrelerin anormal bir şekilde büyümesinden kaynaklanır ve bazen "adacık hücreli tümörler" olarak da isimlendirilir. Bu tümörler fonksiyonel (hormon üreten) ya da nonfonksiyonel (hormon üretmeyen) tümörlerdir. Çoğu nonfonksiyoneldir. Fonksiyonel tümörler

ürettikleri hormonlara göre; Gastrinomalar, insülinomalar, somatostinomalar, VIPomalar, glukagonomalar olarak isimlendirilirler. Nonfonksiyonel tümörler genellikle malign olup ancak büyük çaplara ulaştıklarında ya da metastaz yaptıklarında saptanırlar.

Makroskopik olarak çoğu iyi sınırlı, 1-5 cm arasında değişen çapta, gri-beyaz veya pembemsi kahverenkte tümörlerdir. İnsülinomalar hariç çoğu malign karakterdedir. İnsülinomalar genellikle 2 cm'den küçüktür. Nonfonksiyonel tümörler ise daha büyük çaplardadır. Lezyonun çapı en önemli prognostik faktördür. 3 cm'i aşan tümörler çoğunlukla maligndir.

PanNET'lerin çoğu iyi diferansiye nöroendokrin tümör morfolojisine sahip olup, santral nükleollü, granüler eozinofilik sitoplazmalı, uniform hücrelerden meydana gelir. Diğer NET'lerde görülen paternlerde olabilir. İnsülinomaların stromasında amiloid birikimi, somatostinomalarda ise kalsifikasyonlar görülebilir.

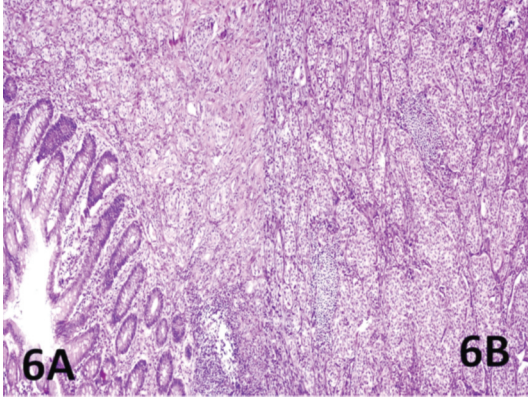
İHK'sal özellikleri diğer NET'lere benzer şekildedir. Malignitenin en önemli kriterleri, çevre organ invazyonu ve metastazdır. En önemli prognostik parametreler ise çap, vasküler invazyon, perinöral invazyon, mitotik indeks ve Ki-67 indeksidir. Fonksiyonel tümörlerden sadece insülinomalar benign karakterde olup, diğerleri maligndir. Ancak bu tümörler yavaş progresyon gösteren tümörlerdir<sup>(23)</sup>.

### Appendiksin Nöroendokrin Tümörleri

Appendiksin nöroendokrin tümörleri seyrek ve sporadik bir antite olmakla birlikte tüm primer appendiks tümörlerinin %50'sinden fazlasını oluşturur. Tüm NET'ler içinde appendiks lokalizasyonu ise %20 oranında görülür. Benign tümörleri tüm gastrointestinal NET'ler arasında ikinci en sık tümörlerdir (ilki ince barsak NET'leridir). Malign appendiks nöroendokrin tümörleri ise tüm gastrointestinal NET'ler arasında, ince barsak ve rektumdan sonra üçüncü en sık tümörlerdir. Genellikle asemptomatik olup, rastlantısal olarak %0.3-0.9 oranında appendektomi materyallerinde saptanırlar. Lamina propria ve submukozada yer alan, enterokromafin ve enteroglukagon hücrelerinden köken alırlar. Makroskopik olarak appendiksin distal ucunda lokalize olup genellikle 1 cm'den küçüktürler. Nispeten iyi sınırlı, solid, kapsülsüz, gri-sarı, beyaz renklidirler<sup>(8,24)</sup>.

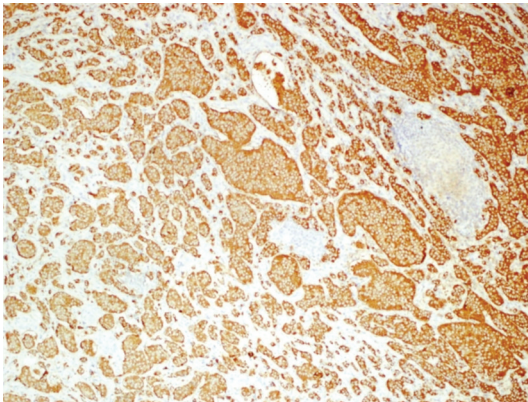
Appendiksin NET'lerinin çoğu serotonin salgılayan EH hücreli tümörlerdir. Ender olarak glukagon benzeri peptid, Pankreatik polipeptid üreten L hücrelerinden köken alır. Morfolojik olarak lokalize NET'leri insüler, asiner, trabeküler büyüme paterni gösteren, yuvarlak nükleuslu, eozinofilik sitoplazmalı, nükleolu belirgin ol-

mayan, karakteristik tuz-biber görünümünde ince kromatin yapısına sahip monoton hücrelerden oluşur (**Resim 6**). Genellikle EH hücreli tümörler insüler, L hücreli tümörler ise trabeküler patern gösterirler. Bazen belirgin bir stromal fibrozis vardır. Proliferasyon indeksleri %2'nin altında, genellikle mitoz ve pleomorfizmi çok az olan tümörlerdir. 2010 DSÖ sınıflamasına göre Grade I NET grubundadırlar. Büyük ölçüde muskularis propria invazyonu mevcuttur. Appendiks mezosuna ve subserozaya invazyon olabilir.



Resim 6. Appendiks İyi diferansiye Nöroendokrin Tümör, HEx100

Tubuler karsinoid tümörleri adenokarsinoma benzer, küçük tubullardan oluşurlar, çapları çok küçük olup, bez lümenlerinde müsin olabilir. İmmunhistokimyasal olarak, EH hücreli tümörler ChrA (**Resim 7**) Syn, CDX2, serotonin, substance P, CD56 ile pozitif reaksiyon verirler. CK 20, CK 7, CEA ise negatiftir. L hücreli tümörler ise Syn, PP, CEA, enteroglukagon pozitifdir. ChrA pozitifliği enderdir. Ancak Chr B ile boyanır.



Resim 7. Appendiks İyi diferansiye Nöroendokrin Tümör, Chromogranin A immunreaktivitesi x100

Karaciğer ve lenf noduna metastazı olan appendiks NET'leri *NAPILI*, *MTA1* ve *MAGED2* gen aşırı salınımı gösterir.

Appendiksin NET'leri çok iyi prognoza sahip, yavaş seyirli tümörlerdir. En önemli prognostik faktör tümör çapı (2 cm'den büyük olması) ve mezoappendiks invazyonudur. Patoloji raporlarında tümör çapı, Ki-67 indeksi, damar invazyonu, mezoappendikste invazyon derinliği, tümörün derecesi ve evresi, cerrahi sınır durumu bildirilmelidir.

Appendiksin nöroendokrin karsinomu ise ender görülür. Morfolojik olarak diğer nöroendokrin karsinomlara benzer. Küçük hücreli ve büyük hücreli tipleri olup, kötü prognoza sahiptir. Hem endokrin hem glandüler diferansiyasyon gösteren tümörler "ampikrin tümör" olarak adlandırılır. Appendiksin ampikrin tümörü goblet hücreli karsinoid'dir. DSÖ sınıflamasında bununla ilişkili olan ancak daha agresif seyir gösteren tümörler MANEK grubunda yer alan "mikst karsinoid-adenokarsinom" ve "Goblet hücreli karsinoid zemininde gelişen adenokarsinom"dur.

MANEK'lerin büyük çoğunluğu goblet hücreli karsinoid zemininde gelişen adenokarsinomlardır. Adenokarsinom komponenti az diferansiye karsinom ya da taşlı yüzük hücreli karsinomdur<sup>(25)</sup>.

Goblet Hücreli Karsinoid primer appendiks tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Mukozal stromadaki endokrin hücrelerden tümüyle farklı olan indiferansiye kök hücreden kaynaklanırlar. Makroskopik olarak organın uzun eksenini boyunca yerleşir ve genellikle 2 cm'den büyüktürler. Taşlı yüzük hücresi ya da goblet hücresi görünümündedirler. Hücreler asit müsinöz granüllere sahiptir. Uniform olup atipileri yoktur. ChrA, Syn, serotonin ve MUC2 belirleyicileri ile boyanırlar. Goblet hücreleri ayrıca CK 7, CK 19 ve CK 20 pozitifdir. Müsin komponenti PAS, Alcian mavisi ile reaksiyon verir. Bu tümörlerin 1/4'ünde p53 mutasyonları saptanmıştır<sup>(26)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETS. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Dec; 26(6): 705-17.
2. Doğusoy Bülbul G. Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörlere Genel Bakış. *Gastrointestinal Patoloji. 1. Baskı, O'Tıp Kitabevi, 2015; 449-461.*
3. Güllüođlu M. Gastroenteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerin Patolojik Sınıflaması ve Nöroendokrin Belirleyiciler. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2013; 6(2): 1-4.
4. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Network, 2014; Sep; 28(9): 749-56.*
5. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünn-darms. *Frankf Z Pathol, 1907; 1: 426-32.*
6. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH, (In collaboration with 9 pathologists from 4 countries) Histological typing of endocrine tumours. Second Edition. WHO international histological classification of tumours. 2000. Springer, Berlin.
7. Güllüođlu M. Özofagusun Diğer Tümörleri. Doğusoy Bülbul G. *Gastrointestinal Patoloji' de, 1. Baskı, O'Tıp Kitabevi, 2015; 60-61.*
8. Çakalođlu Y. GEP NET, Kapran Y, Dizdarođlu F. Gastroenteropankreatik Endokrin Tümörleri Patolojisi' nde. 1.Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, 2006; 31-48.
9. Lee CG, Lim YJ, Park SJ, Jang BI, Choi SR, Kim JK, Kim YT, Cho JY, Yang CH, Chun HJ, SongSY; Neuroendocrine tumor study group. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *BMC Cancer.* 2014 Aug 7; 14: 569.
10. Hoang MP: Carcinoid tumor of the esophagus. A clinicopathologic study of four cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 517-522.
11. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. An analysis of rare carcinoid tumors: clarifying these clinical conundrums. *World J Surg.* 2005; 29(1): 92-101.
12. Kubota K, Okada A, Kuroda J, Yoshida M , Origuchi N , Ohta K , Itabashi M , Osamura Y, Kitajima M. Neuroendocrine carcinoma of the esophagus: Report of a case and review of the literature. *Open Journal of Gastroenterology, 2012; 2, 85-90.*
13. Maru DM, Khurana H, Rashid A, Correa AM, Anandasabapathy S, Krishnan S, Komaki R, Ajani JA, Swisher SG, Hofstetter WL. Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep; 32(9): 1404-11.
14. Terada T. Small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus: report of 6 cases with immunohistochemical and molecular genetic analysis of KIT and PDGFRA. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(3): 485-49.
15. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, Capella C, Bordi C, Solcia E. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol.* 2011 Oct; 42(10): 1373-84.
16. Christopoulos C, Papavassiliou E. Gastric neuroendocrine tumors: Biology and management. *Annals of Gastroenterology* 2005; 18(2): 127-140.
17. Xu TM, Wang CS, Jia CW, Li JN. Clinicopathological features of primary gastric neuroendocrine neoplasms: a single-center analysis. *J Dig Dis.* 2016; Feb 9. doi: 10.1111/1751-2980.12326.
18. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J ve ark. UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine (Including Carcinoid) Tumours (NETs). *Gut* 2012; 61, 6-32.
19. Kim BS, Park YS, Yook JH, Oh ST, Kim BS. Differing clinical courses and prognoses in patients with gastric neuroendocrine tumors based on the 2010-WHO classification scheme. *Medicine (Baltimore).* 2015Nov; 94 (44): e1748. doi: 0.1097/MD.0000000000001748.
20. Çoban İ, Doğusoy Bülbul G. İnce Barsak Nöroendokrin Tümörleri. Doğusoy Bülbul G. *Gastrointestinal Patoloji' de, 1. Baskı, O'Tıp Kitabevi, 2015; 202-10.*
21. Scherübl H , Jensen R T , Cadiot G , Stölzel U , Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc.* 2010 Oct 16; 2(10): 325-34.
22. Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum *Clin Colon Rectal Surg.* 2006 May; 19(2): 45-48.
23. Batcher E, Madaj P, Gianoukakis AG. Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Research,* 201; 36(1): 35-43.
24. Griniatsos J, Michail O. Appendiceal neuroendocrine tumors: Recent insights and clinical implications. *World J Gastrointest Oncol* 2010 April 15; 2(4): 192-196.
25. Paşaoğlu E. Apendiksin Tümörleri. Doğusoy Bülbul G. *Gastrointestinal Patoloji' de, 1. Baskı, O'Tıp Kitabevi, 2015; 253-9.*
26. Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: An overview. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Jun 15; 2(6): 251-8.





# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE SINIFLAMA VE EVRELEME

Dr. Esra Paşaoğlu<sup>(1)</sup>, Dr. Gülen Bülbül Doğusoy<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

(2) İstanbul Bilim Üniversitesi, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi, Patoloji Bölümü

## Sınıflama

Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (GEPNET) tümör boyutu, yerleşim yeri, klinik semptomlara bağlı olarak farklı fonksiyonel ve biyolojik davranışları olan heterojen bir tümör grubudur. İnsidental olarak saptanan küçük, benign davranış gösterebilen lezyonlardan, oldukça metastatik agresif tümörlere kadar değişen bir spektrum gösterirler<sup>(1, 2)</sup>. Doğru sınıflama hastaların uygun tedavisi için büyük önem taşır. Nöroendokrin tümörlerde ilk sınıflama Williams ve Sandler tarafından 1963'te kullanılmıştır; bu sınıflamada embriyolojik orijinlerine göre foregut, midgut ve hindgut tümörleri olmak üzere üç gruba ayrılmış, ancak aynı grup içindeki tümörlerin farklı klinik davranış göstermesi nedeniyle pratikte kullanımı yararlı bulunmamıştır<sup>(3)</sup>. 1980'de önerilen ilk Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında bu tümörler için "karsinoid tümör" terminolojisi kullanılırken, WHO 2000 sınıflamasında "endokrin tümör", WHO 2010 sınıflamasında ise endokrin dışında nöral özellikler de taşıdıklarından "nöroendokrin tümör" ya da "nöroendokrin neoplazi" terminolojisi tercih edilmiştir<sup>(4, 5)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000'de gastrointestinal kanal, 2004'te de pankreas nöroendokrin tümörleri için önerdiği klasifikasyon benzer kriterleri taşımaktadır. WHO 2000 ve 2004'e göre bu tümörler iyi diferansiyeli endokrin tümör-benign, iyi diferansiyeli endokrin tümör-belirsiz davranışlı, iyi diferansiyeli endokrin tümör-belirsiz davranışlı, iyi diferansiyeli endokrin tümör-karsinom ve az diferansiyeli endokrin tümör-karsinom olarak dört gruba ayrılmıştır (Tablo 1-3). WHO 2000/2004 sınıflamalarında ana kriterler tümör çapı, invazyon derinliği (pankreas için gross lokal invazyon), fonksiyonellik ve metastazdır<sup>(6, 7)</sup>.

**Tablo 1-Gastrointestinal Nöroendokrin Tümörlerde WHO 2000 Sınıflaması**

1- İyi Diferansiyeli Endokrin Tümör
1.1- Benign: Mukoza ve submukozada sınırlı, nonanjyoinvaziv, çap ≤1 cm (mide ve ince barsak), ≤2 cm (kolon ve rektum)
1.2- Belirsiz Davranışlı: Mukoza ve submukozaya sınırlı, anjyoinvaziv ve/veya çap >1 cm (mide ve ince barsak), >2 cm (kolon ve rektum)
2- İyi Diferansiyeli Endokrin Karsinom: Muskularis mukoza invazyonu ve/veya metastaz
3- Az Diferansiyeli Endokrin Karsinom

**Tablo 2- Apendiksin Nöroendokrin Tümörlerinde WHO 2000 Sınıflaması**

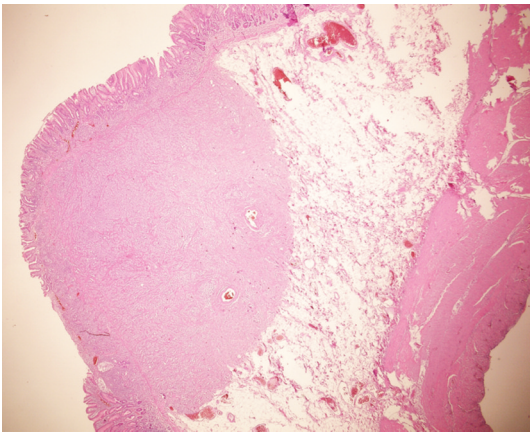
1- İyi Diferansiyeli Endokrin Tümör
1.1- Benign: Apendiks duvarında sınırlı (mezoapendiks invazyonu yok), nonanjyoinvaziv, çap ≤2cm
1.2- Belirsiz Davranışlı: Subserozada sınırlı, anjyoinvaziv veya >2cm
2- İyi Diferansiyeli Endokrin Karsinom: Mezoapendiks invazyonu ve/veya metastaz
3- Az Diferansiyeli Endokrin Karsinom

**Tablo 3- Pankreatik Nöroendokrin Tümörler için WHO 2004 Sınıflaması**

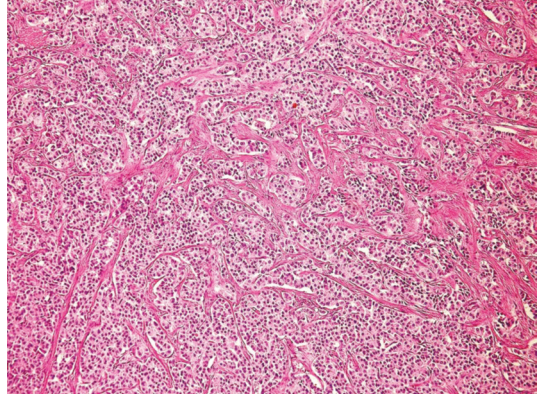
1- İyi Diferansiyeli Endokrin Tümör
1.1- Benign: Pankreasa sınırlı, nonanjyoinvaziv, perinöral invazyon yok, çap <2cm mitoz <2/10 BBA ve Ki67 <%2
1.2- Belirsiz Davranışlı: Pankreasa sınırlı ve aşağındaki özelliklerden en az biri: Çap ≥2cm, 2-10 mitoz/10 BBA, >%2 Ki-67, anjyoinvazyon, perinöral invazyon
2- İyi Diferansiyeli Endokrin Karsinom Gross lokal invazyon ve /veya metastaz
3- Az Diferansiyeli Endokrin Karsinom >10 mitoz /10 BBA

WHO 2000 klasifikasyonu Avrupa ülkelerinde yaygın kullanıma sahip iken Amerika'da fazla kabul gör-

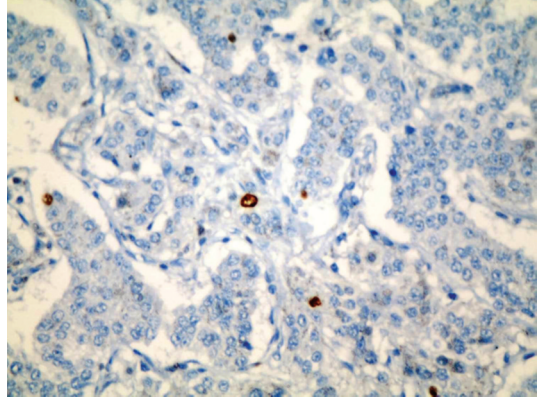
memiştir. Bunun nedeni tümör yeri, tümör boyutunun yanısıra invazyon derinliği, metastaz durumu gibi evreleme parametrelerine dayalı bir sınıflandırma sistemi olması, benign ve belirsiz davranışlı kategorileri içermesidir<sup>(4,5)</sup>. Nitekim bu tümörlerin hepsi potansiyel olarak malign olup küçük boyutlu tümörler bile metastaz yapabileme kapasitesine sahiptir. Bunun üzerine ENETS (Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği) grade'e (dereceye) dayalı bir klasifikasyon ve lokalizasyona spesifik evreleme sistemi önermiştir<sup>(4)</sup>. Gradeleme morfolojik kriterlerin yanında proliferatif aktivitenin değerlendirilmesine dayanır. WHO 2010 klasifikasyonu ENETS gradeleme kriterlerini kullanmaktadır, buna göre nöroendokrin tümörlerin tipik organoid yapısal paternlerini gösteren (insüler/trabeküler/ asiner) iyi diferansiye neoplazmlar Nöroendokrin Tümör (NET) olarak isimlendirilir ve mitoz ve Ki67 indeksine göre NET Grade 1 (mitoz oranı  $<2/10$ BBA ve/veya Ki67 indeksi  $\leq 2$ ) ya da NET Grade 2 (mitoz oranı 2-20/10 BBA ve/veya Ki67 %3-20) olarak derecelendirilirler (**Resim 1-7**). Tüm az diferansiye neoplazmlar ise Nöroendokrin Karsinom (NEK) olarak isimlendirilir; Grade 3 (mitoz oranı  $>20$  ve/veya Ki67 indeksi  $>20$ ) olarak derecelendirilir(4, 8) (Tablo 4, 5). Nöroendokrin karsinomlar akciğerin nöroendokrin karsinomları gibi küçük ya da büyük hücreli tipte olabilirler (**Resim 8-9**)<sup>(4)</sup>. Organoid patern sıklıkla bozulmuştur. Geniş ya da multifokal nekroz alanları içerirler. Nöroendokrin tümör grade 1 ve 2'de nekroz görülmez ya da fokaldır<sup>(1,9)</sup>.



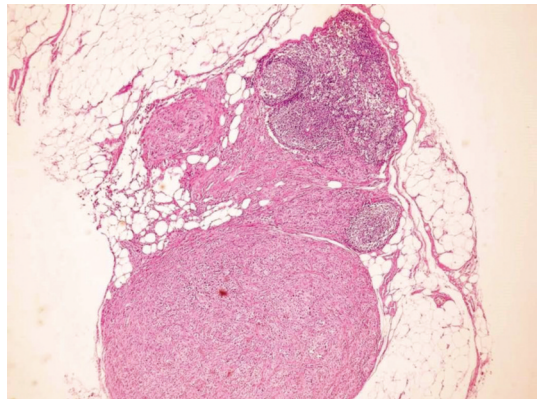
*Resim 1-Midede lokalize, submukozada sınırlı iyi diferansiye nöroendokrin tümör.*



*Resim 2-Monoton görünümde hücrelerden oluşan iyi diferansiye nöroendokrin tümör trabeküler ve insüler büyüme paterni göstermektedir.*

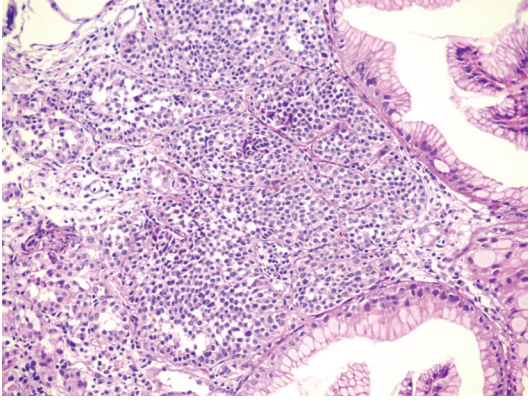


*Resim 3-Ki67 indeksi %1 olduğundan NET Grade 1 tanısı alan tümör*

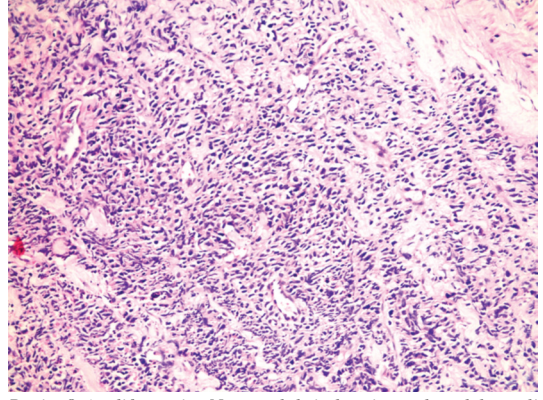


*Resim 4- Tümör submukozada sınırlı ve düşük Ki67 indeksine sahip olmasına rağmen perigastrik lenf nodu metastazı göstermektedir.*

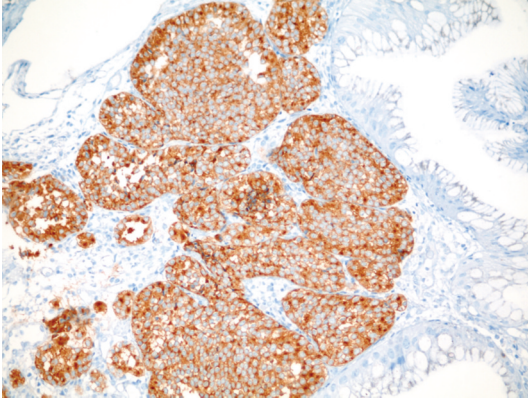




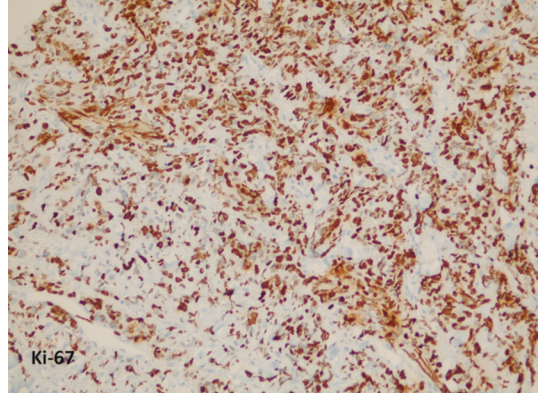
Resim 5-Mide biyopsisinde lamina propriada, insüler büyüme paterni gösteren, iyi diferansiye nöroendokrin tümör görülmektedir.



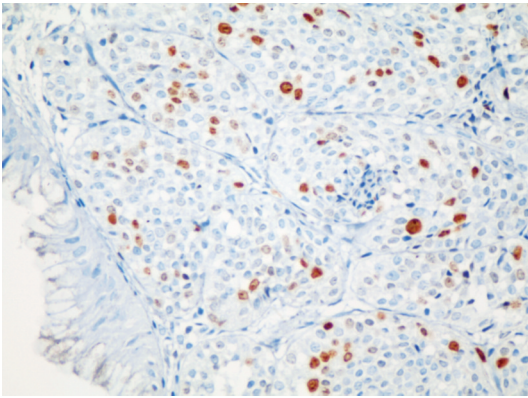
Resim 8-Az diferansiye Nöroendokrin karsinom, küçük hücreli tip



Resim 6-Tümörde immunhistokimyasal olarak Kromogranin A pozitifliği.



Resim 9-Tümör Ki67 indeksi %90'ın üzerinde olduğundan NEK Grade 3 tanısı almıştır.



Resim 7-Ki 67 indeksi %15 olarak bulunduğu NET Grade 2 tanısı almıştır.

**Tablo 4- GEPNET WHO 2010 Sınıflaması**

1-	Nöroendokrin Tümör Grade 1 (Karsinoid) Mitoz <2/10 BBA ve/veya Ki67 indeksi ≤%2
2-	Nöroendokrin Tümör Grade 2 Mitoz 2-20/10 BBA ve/veya Ki67 indeksi %3-20
3-	Nöroendokrin Karsinom (Büyük hücreli ve küçük hücreli tip) Mitoz >20/10 BBA ve/veya Ki67 indeksi >20%
4-	Mikst adenonöroendokrin karsinom (MANEK)

Evre ve lokalizasyon ne olursa olsun az diferansiye nöroendokrin neoplazmlar iyi diferansiye olanlardan daha kötü prognoza sahiptirler. Buna ek olarak diferansiyasyon durumu Sisplatin bazlı kemoterapiye yanıt için belirleyici bir faktördür. Velayoudom- Cephise ve ark.larının 2013'te yayınlanan çalışmasında iyi diferansiye morfolojiye sahip ancak Ki67'si %20'den fazla olan tümörlerin az diferansiye olanlardan daha iyi prognoz gösterdiği saptanmıştır<sup>(9)</sup>. 305 gastrointestinal nöroendokrin karsinom olgusundan oluşan NORDIC NEC çalışmasında Ki67 indeksi %55'i altındaki NEK grade 3 olgularının platinum bazlı KT'ye yanıtız ama sağ ka-

lımı Ki67 indeksi %55'in üzerinde olanlardan uzun olduğu tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>. WHO 2010'daki %20 eşik değeri tedavi ve prognozu farklı olan iki tümör grubunu aynı potaya attığı için sınıflamanın;

- Yüksek proliferasyon gösteren NET (NET Grade 3)
- Az diferansiye NEK şeklinde değişmesi gerektiği ileri sürülmektedir<sup>(10)</sup>.

Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde yüksek Ki67 indeksi kötü prognoz ile ilişkilidir ancak düşük Ki67 indeksi benign davranışın göstergesi olarak kabul edilmemelidir. Çünkü bu tümörlerin hepsi potansiyel olarak maligndir, küçük çaplı ve düşük proliferatif aktiviteye sahip tümörler de metastaz yapabilmektedir<sup>(4, 8)</sup>.

Nöroendokrin tümörlerin ürettiği hormonun adıyla isimlendirilebilmesi için (insülinoma, gastrinoma, somatostatinoz gibi) aşırı hormon üretimine bağlı klinik sendrom oluşturması gerekmektedir. Bu hormonlar karaciğerde hızla metabolize oldukları için dolaşımda yüksek hormon düzeyleri ancak metastaz nedeniyle karaciğer metabolizmalarının bozulduğu durumlarda görülmektedir. Bu nedenle sıklıkla tümör karaciğer metastazı yapana kadar semptom görülmez. İmmunhistokimyasal olarak hormon üretiminin gösterilmesi tümörün fonksiyonel olduğunu göstermez<sup>(4, 11)</sup>.

WHO 2010 sınıflamasında yer alan MANEK (Mikst Adenonöroendokrin Karsinom) grubunda ise hem nöroendokrin karsinom hem de adenokarsinom komponenti içeren tümörler yer almaktadır. MANEK tanısı için her bir komponent tümörün %30'unu oluşturmalıdır. Endokrin hücrelerin nörosekretuar granüllerini ve ekzokrin hücreler tarafından üretilen mütini aynı hücrede içeren ampikrin hücrelerden köken alan goblet hücreli karsinoid de MANEK grubunda yer almaktadır<sup>(4)</sup>.

**Tablo 5- WHO 2010 Sınıflamasının Önceki Sınıflamalarla Karşılaştırılması**

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Karsinoid	1. İyi Diferansiye Endokrin Tümör	1. NET Grade 1
	2. İyi Diferansiye Endokrin Karsinom	2. NET Grade 2
	3. Az Diferansiye Endokrin Karsinom	3. NEK (Büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
II. Mukokarsinoid	4. Mikst Endokrin-Ekzokrin Karsinom	4. Mikst Adonöroendokrin Karsinom
III. Mikst karsinoid-adenokarsinom		

## Evreleme

Gastrointestinal kanalın nöroendokrin tümörlerinde derecelendirmenin lokalizasyona spesifik evreleme sistemi ile birlikte kullanılması prognostik değerini artırır<sup>(4)</sup>. Lokalizasyonlara göre TNM evrelemesi Tablo 6-13'te görülmektedir. Patolojik evreleme mide, ince barsak, kolon ve rektumda farklı iken klinik evreleme ve prognostik gruplar bu lokalizasyonlarda benzer şekildedir<sup>(11)</sup>.

**Tablo 6- Midenin Nöroendokrin Tümörlerinde Patolojik Evreleme**

<b>Primer Tümör (pT)</b>
pTX: Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0: Primer tümöre ait bulgu yok
pTis: Karsinoma in situ/displazi (tümör çapı 0.5 mm den az), mukozaya sınırlı
pT1: Tümör lamina propria veya submukozaya invaze ve çapı ≤1 cm
pT2: Tümör muskularis propriaya invaze veya çapı >1 cm
pT3: Tümör subserozaya invaze
pT4: Tümör viseral peritona (seroza) ya da diğer organ/yapılara invaze
*Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir.
<b>Bölgesel Lenf Nodları (pN)</b>
Değerlendirilemedi
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı var
<b>Uzak Metastaz (M)</b>
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var

**Tablo 7- Duodenum, Jejunum, İleum ve Ampullanın Nöroendokrin Tümörlerinde Evreleme**

<b>Primer Tümör (pT)</b>
pTX : Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0 : Primer tümöre ait bulgu yoktur
pT1: Tümör lamina propriaya veya submukozaya invaze ve boyutu 1 cm veya daha küçük (ince barsak tümörleri). Tümör 1 cm veya daha küçük (ampulla tümörleri).
pT2: Tümör muskularis mukozaya invaze veya >1 cm (ince barsak tümörleri). Tümör >1 cm (ampulla tümörleri)
pT3: Tümör muskularis propria boyunca serozaya penetre olmadan subserozal dokuya invaze (jejunum ya da ileal tümörler) veya pankreas ya da retroperitona (ampulla veya duodenal tümörler) veya nonperitonealize dokuya invaze
pT4 : Tümör viseral peritona (seroza) ya da diğer organ/yapılara invaze
*Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir.
<b>Bölgesel Lenf Nodları (pN)</b>
Değerlendirilemedi
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı var
<b>Uzak Metastaz (M)</b>
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var



**Tablo 8- Kolon ve Rektumun Nöroendokrin Tümörlerinde Evreleme**

<p><b>Primer Tümör (pT)</b>  pTX : Primer tümör değerlendirilemiyor  pT0 : Primer tümöre ait bulgu yoktur  pT1 :Tümör lamina propriaya veya submukozaya invaze ve boyutu 2 cm veya daha küçük  pT1a : En büyük tümör boyutu 1 cm'den küçük  pT1b : En büyük tümör boyutu 1-2 cm  pT2 : Tümör muskularis propriaya invaze veya 2 cm'den büyük ve lamina propriaya veya submukozaya invaze  pT3 : Tümör muskularis propria üzerinden subseroza içine veya non-peritonealize perikolik ya da perirektal dokulara invaze  pT4 : Tümör viseral peritona (seroza) ya da diğer organ/yapılara invaze  *Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir.</p> <p><b>Bölgesel Lenf Nodları (pN)</b>  Değerlendirilemedi  pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok  pN1: Bölgesel lenf nodu metastazı var</p> <p><b>Uzak Metastaz (M)</b>  M0: Uzak metastaz yok  M1: Uzak metastaz var</p>
--

Klinik evre/prognostik gruplar mide, ince barsak, ampulla, kolon ve rektum için aynıdır<sup>(11)</sup>. (Tablo 9).

**Tablo 9- Klinik Evre/ Prognostik Gruplar**

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre Ia	T2	N0	M0
Evre Ib	T3	N0	M0
Evre IIIa	T4	N0	M0
Evre IIIB	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Apendiks ve pankreasın nöroendokrin tümörlerinde evreleme ENETS (Avrupa Nöroendokrin Tümörler Derneği) ve AJCC (Amerika Birleşik Kanseri Komitesi)'ye göre primer tümör açısından farklılıklar göstermektedir<sup>(12)</sup>.

**Tablo 10- Apendiksin Nöroendokrin Tümörlerinde Evreleme**

ENETS	AJCC
<p><b>T-Primer Tümör</b>  TX Primer tümör değerlendirilemiyor  T0 Primer tümöre ait bulgu yok</p> <p>T1 Tümör ≤1 cm, muskularis propria invazyonu  T2 Tümör ≤2 cm ve mezoapendikte 3 mmden az invazyon  T3 Tümör &gt;2 cm veya subseroza/mezoapendikte derin (&gt;3 mm) invazyon  T4 Tümör periton/diğer organları invaze ediyor</p> <p><b>N-Bölgesel Lenf Nodu Metastazı</b>  NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor  N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok  N1 Bölgesel lenf nodu metastazı</p> <p><b>M-Uzak Metastaz</b>  MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor  M0 Uzak metastaz yok  M1 Uzak metastaz var</p>	<p>1a Tümör çapı ≤1 cm  1b Tümör çapı &gt;1 cm ; ≤2 cm  Tümör çapı 2-4 cm ya da çekum invazyonu  Tümör çapı &gt; 4 cm veya ileum yayılımı  Tümör periton perforasyonuna yol açmış veya diğer komşu organları-yapıları (batın duvarı, iskelet kası) invaze etmiş</p>

**Tablo 11- Apendiks İçin Anatomik Evre/Prognostik Gruplar**

Evre	T	N	M
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2-3	N0	M0
Evre III	T4	N0	M0
Evre IV	Herhangi bir T	N1	M1
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**Tablo 12- Pankreasın Nöroendokrin Tümörlerinde Evreleme**

ENETS	AJCC
<b>T-Primer Tümör</b> TX Primer tümör değerlendirilemiyor T0 Primer tümöre ait bulgu yok	
T1 Tümör pankreasa sınırlı, <2 cm	Tümör pankreasa sınırlı, <2 cm
T2 Tümör pankreasa sınırlı, 2-4 cm	Tümör pankreasa sınırlı, >2 cm
T3 Tümör pankreasa sınırlı, > 4 cm ya da duodenum veya safra kanalı invazyonu	Çölyak aks veya süperior mezenterik arter invazyonu olmadan pankreas dışına uzanım gösteren tümör
T4 Komşu organ ya da majör damarların invazyonu	Çölyak aks veya süperior mezenterik artere invaze tümör
<b>N-Bölgesel Lenf Nodu Metastazı</b> NX Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var	
<b>M-Uzak Metastaz</b> MX Uzak metastaz değerlendirilemiyor M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var	

**Tablo 13- Pankreasın Nöroendokrin Tümörleri İçin Anatmik Evre/Prognostik Gruplar**

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1	N0	M0
Evre IB	T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T1,T2,T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

**KAYNAKLAR**

1. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth M. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451 (Suppl 1): 9–27.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: 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(4): 909–18
3. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011; 1: 1–16.
4. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, Capella C. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. Lyon, 2010: 13–14*
5. Doğusoy GB. Gastrointestinal nöroendokrin tümörlere genel bakış. In: Doğusoy GB editor *Gastrointestinal Patoloji 1st ed. İstanbul, 2015: 450-454*
6. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. (In collaboration with 9 pathologist from 9 countries) *Histological typing of endocrine tumors. WHO international histological classification of tumors 2nd ed. Berlin: Springer; 2000*
7. Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra DS, Dayal Y. Pancreatic endocrine tumors: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics: tumors of endocrine organs. WHO classification of tumors Lyon; 2004: 177–82.*
8. Pasaoglu E, Dursun N, Ozyalvacı G, et al. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 Classifications for Gastrointestinal and Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(2): 81–87
9. Velayoudom –Cephise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: 649–657
10. Sorbye H, Wellin S, Langer SW 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* 2013; 24(1): 152-160
11. Karakaş B, Öner ÖZ, Bülbüller N. Nöroendokrin Tümörler in: AJCC Kanser evreleme kılavuzu. Çeviri editörleri Parlak C, Topkan E 7th ed. İstanbul, 2012: 181-190
12. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451(4): 757–62.



# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE ENDOSKOPİK TANI VE TEDAVİ: GASTROENTEROLOJİNİN YERİ

Dr. Genco Gençdal, Dr. Murat Akyıldız

*İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü*

## Giriş

1888'de Lubarsch iki hastanın otopsi bulgularından yola çıkarak ilk olarak günümüz karsinoid tümörüne uyan patolojik tanımlamayı yapmıştır<sup>(1)</sup>. Sonrasında 1907 yılında Oberndorfer gastrointestinal adenokarsinomlardan daha iyi seyirli olan bu intestinal submukozal tümör grubunu 'Karsinoid' olarak adlandırmıştır ve 1963'te bu tümörler embriyolojik kökenlerine göre; foregut (akciğer, mide, duodenum, proksimal jejunum, pankreas), midgut (distal jejunum, ileum, çekum, appendiks), hindgut (kolon, rektum) karsinoidleri olarak sınıflandırılmışlardır<sup>(3)</sup>.

2000 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tümör biyolojisi baz alınarak bir sınıflama yapılmış, 2006 yılında Avrupa Nöroendokrin Tümör Cemiyeti tarafından bu sınıflama revize edilmiş<sup>(4,5)</sup> ve 2010 yılında WHO yeni bir sınıflama önermiştir. Yeni sınıflamada bir önceki WHO sınıflamasındaki diferansiyasyon ve proliferasyon kriterleri kalırken, tümör lokalizasyonu, boyutu, yaygınlığı, damar invazyonu ve TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evreleme sınıflamasına dahil edilmiştir. Bu sınıflama ile bütün gastroenteropankreatik neoplazilerin (GEP-NEN-NET) hepsinin malignite potansiyeli olduğu fakat metastaz kabiliyetlerine göre birbirlerinden ayrıldıkları kabul edilmiştir<sup>(6)</sup>. İyi diferansiyasyonlu neoplaziler G1,G2 nöroendokrin tümörler (GEP-NET) olarak birlikte sınıflandırılırken, G1 karsinoidlerle eş kabul edilmiştir. Nöroendokrin karsinom (GEP-NEK) ise tüm kötü diferansiyasyonlu neoplazileri içermektedir. GEP-NEK, küçük ve büyük hücreli olarak iki alt sınıfa ayrılmıştır. Proliferasyonlarına göre bütün GEP-NEK'ler G3 tümörlerdir. Mikst adenokarsinoid tümörler (MANEK) ile hiperplastik ve preneoplastik lezyonlar özel gruplar olarak sınıflamaya dahil edilmişlerdir. Bu sınıflama GEP-NET'lere özgü bir TNM sınıflaması ile birleştirilmiştir<sup>(7)</sup>.

GEP-NET'ler, nöroendokrin sistem hücrelerinden köken alırlar ve gastrointestinal sistemde her yerde görülebilirler<sup>(8)</sup>. Bu tümörler çok çeşitli biyoaktif aminler ve peptitler (Nöron spesifik enolaz-NSE, 5-hidroksitriptofan, 5-hidroksitriptamin, kromogranin A, Pankreatik polipeptit, Taşikininerler, TGF- $\beta$ , PDGF, EGF, FGF, VEGF vs.) sentezlerler. Kural olarak iyi diferansiyasyonlu tümörler (Karsinoidler) genel endokrin belirteçlerin hepsini sentezlerler. Az diferansiyasyonlu endokrin karsinomlarda ise genel olarak dens kor vezikülleri olmadığından kromogranin A sentezi yoktur veya zayıftır. Fakat sinaptofizinin ve NSE gibi sitozolik endokrin belirteçler sıklıkla sentezlerler. Normal ve neoplastik nöroendokrin hücrelerin spesifik belirteçleri GEP-NET'lerde oluşan hormonlardır<sup>(9, 10, 11)</sup>.

GEP-NET'ler, tüm malignitelerin %0.05 ini oluştururlar. En sık gastrointestinal sistemde (%67) ve gastrointestinal sistemde de en sık ileumda bulunurlar<sup>(12)</sup>. Otopsi çalışmalarına göre yıllık insidansı 8.4/100000 tespit edilmiştir<sup>(13)</sup>. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü veritabanı (SEER) taramasında yıllık insidans 5.25/100000, prevalans 35/100000 olarak tespit edilmiştir<sup>(14)</sup>. Yeni çalışmalarda bu tümörlerin görülme sıklıkları giderek artmaktadır.

Bundan sonraki bölümde lokalizasyonlarına göre GEP-NET'lerin tanı ve tedavisinde kullanılan endoskopik yöntemlerin değerlendirilmesi yapılacaktır.

## Lokalizasyonuna Göre Kullanılan Endoskopik Yöntemler

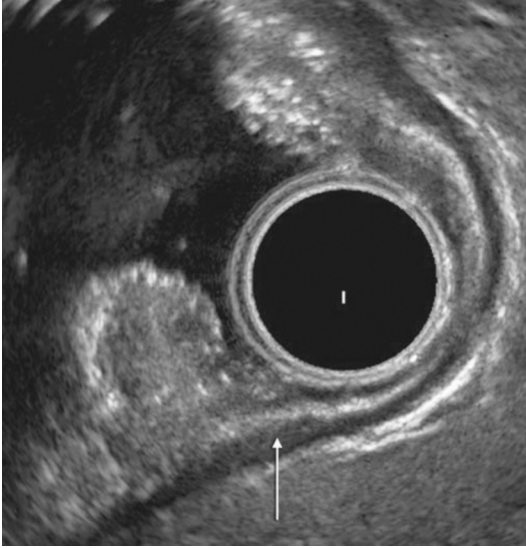
### 1- Metastatik tümörler

Metastatik tümörlerde primeri araştırmak amaçlı özofagogastroduodenoskopi, total kolonoskopi yapılması ve bu incelemeler sırasında papilla vateri ile distal ter-

minal ileumun da mutlaka incelenmesi önerilir. Bir çalışmada gastroskopi primer gastrik lezyonların bulunmasında %100, kolonoskopi primer kolorektal lezyonların bulunmasında %86 etkin tespit edilmiştir<sup>(15)</sup>. İnce barsakların endoskopik olarak değerlendirilmesinde video kapsül endoskopi (VKE) ve enteroskopi yapılabilir fakat ince barsaklar için bilgisayarlı tomografi enteroklizis (BTE), Pozitron emisyon tomografi (PET), Oktroskan daha etkin yöntemlerdir<sup>(16, 17, 18)</sup>.

## 2- Mide

Klinikopatolojik olarak 4 alt gruba ayrılır. Tüm GEP-NET'lerin %5-14.6'sını oluştururlar (**Resim 1, Resim 2A**)<sup>(19)</sup>.



Resim 1- Gastrik karsinoid (19 no.lu kaynaktan alınmıştır)



Resim 2A- Gastrik NET endoskopik görünüm

Tip 1, korpusta yaygın kronik atrofik gastritle ilişkilidir, yaşlı kadınlarda sık görülür. Antral G hücre hiperplazisi ile birliktelik gösterir. Tüm mide NET'lerinin %70-80'ini oluştururlar. Tip 1'de sıklıkla multipl ve multisentrik lezyonlar mukoza ve submukozada sınırlı

olarak görülür. Metastaz nadir olup sağkalım mükemmeldir.

Tip 2, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN-1), Zollinger Ellison Sendromu (ZES) ve hipertrofik gastropati ile ilişkilidir. Tüm gastrik karsinoidlerin % 6'sını oluştururlar. Hipergastrinemi, hipertrofik hipersekretuar gastropati ile birliktelik gösterir ve her 2 cinste eşit sıklıkta görülür. Lokal lenf nodlarına metastaz yapmasına rağmen sağkalım mükemmeldir. Tip 1 ve 2'de lezyonlar genellikle mukoza ve submukozaya sınırlı olup (%90), sadece boyutları 10-20 mm arasında olan lezyonlarda mükölaris propria infiltrasyonu görülebilir. Lenf nodu metastazı Tip 1' lerde %2-9, Tip 2' lerde %10-30 oranında görülebilir.

Tip 3 tümörler genellikle sporadik olup tüm gastrik karsinoidlerin %14-20'sini oluştururlar. Daha çok 6. dekada ve erkeklerde sıktır. Tanı konduğunda %75'i metastaz yapmıştır.

Tip 4 ise kötü diferansiyedir<sup>(20-23)</sup>.

Tip 1 ve tip 2 küçük lezyonlar için endoskopik ultrason (EUS) ile değerlendirme ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) uygun olur<sup>(24)</sup>. Submukozayı infiltre eden daha büyük lezyonların EUS ile değerlendirildikten sonra endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yapılması önerilmektedir. Tip 1 lezyonların nüks riski yüksek olduğundan yıllık yada 2 yılda bir endoskopik takip yapıp fundustan (en az 4) antrumdan (en az 2) çoklu random biyopsiler alınması tavsiye edilmektedir. Tip 3 lezyonların EUS ile değerlendirilmesi, bölgesel lenf nodu tutulumunun tespiti, sitolojik konfirmasyon için çok faydalıdır. Bu tip lezyonlar endoskopik rezeksiyona uygun olmayıp daha çok cerrahiye yönlendirilmelidir<sup>(25)</sup>.

## 3- İnce barsak

İnce barsaktaki nöroendokrin tümörlerin çoğu karsinoidlerdir. Tüm karsinoidlerin %44' ü ince barsakta görülür. İleum en sık lokalizasyondur. Yıllık insidans ileal karsinoidler için 0.63/100000, jejunal karsinoidler için 0.04-0.31/100000 dir. Son 30 yılda 4-5 kat artmıştır. Familial sendromlarla birliktelikleri nadirdir. Ortalama görülme yaşı 55-63 aralığında olup genellikle tanı 4-5 yıl gecikmektedir. Klinik olarak en sık karın ağrısı (%16-41) ve aralıklı ince barsak obstrüksiyonu (%24-41) görülür. Karsinoid sendrom hastalarının %5-18'inde görülür. Tümörler fibrozis ve skar oluşturarak barsak tıkanıklığına sebep olurlar. Hastaların %74 ünde tek bir tümör vardır. Tümör boyutu 0.3-5.5 cm aralığındadır. Küçük tümörler hormon sentezlerler ve en sık serotonin ve taşikininin sentezlerler. İntestinal karsinoidlerde sağkalım oranı ortalama %63'tür. Sırasıyla lokal, yakın ve

uzak metastaz varlığında %84, %72, %43 5 yıllık sağkalım oranları saptanmıştır. Mortalite için risk faktörleri; kadın cinsiyet, uzak metastaz ve karsinoid sendrom varlığıdır. Tümördeki %1'in üzerindeki Ki-67 indeksi kötü prognozla ilişkilidir<sup>(26-29)</sup>.

Duodenumdaki GEP-NET'ler düzgün sınırlı, yuvarlak, hipoekoik ve genellikle submukozada lokalize lezyonlardır. Çoğu 10 mm'den küçüktür ve EUS'te lokal lenf nodu metastazı yoksa EMR ile alınabilirler. EUS-ince iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) biyopsi sonucu yüksek diferansiye olarak gelen cerrahi riski yüksek, lokal lenf nodu ve damar invazyonu olmayan ampüller tümörlerde de endoskopik ampüllektomi uygulanabilir<sup>(30-32)</sup>.

Gastrinomalar genellikle hiperasidite ile birlikte seyreden Zollinger-Ellison Sendromuna (ZES) sebep olurlar. %70'i duodenumda az bir kısmı pankreasta lokalizedir ve %60-90'ı maligndir. Duodenal yerleşimli olanları çapları genellikle 10 mm'den küçük iken pankreastaki lezyonların ortalama çapı 38 mm'dir. EUS pankreastaki lezyonları %90 oranında tespit edebilirken bu oran duodenumda %50'lere düşmektedir<sup>(33, 34)</sup>.

#### 4 - Appendiks

Appendiks karsinoidlerin en sık rastlandığı lokalizasyonlardır. Appendektomi materyallerinde sıklığı %0.2- 0.9 aralığındadır. Klinik olarak sessizdirler ve insidental olarak tespit edilirler. Genellikle 1 cm'den küçüktürler. Metastaz nadir görülür. 10 yıllık sağkalım %98'dir. Appendektomi yeterlidir. 2 cm'in üzerindeki tümörlerde, perfore olan, müskülaris propriya yayılım gösterenlerde, lenf nodu metastazı mevcut olanlarda, sağ hemikolektomi önerilir. Goblet hücreli appendiks karsinoidleri farklı bir gruptur. Ortalama yaş 50'dir ve sıklıkla malign seyir gösterirler. Kromogranin ve sinaptofizin pozitiflerdir. Malign alt tiplerinde sağkalım oranı % 17' ye kadar düşer<sup>(35, 36)</sup>.

#### 5- Rektum

Rektumdaki GEP-NET'lerin çoğu duodenumdakiler gibi <10 mm olup genellikle submukozal yerleşim gösteren düzgün sınırlı ve endoskopik rezeksiyona uygun lezyonlardır. İnsidental olarak tespit edilirler. Polipektomi materyalinde tümör tespit edilenlerde tarama amaçlı kolonoskopi önerilir. Ülser ve deprese olan malignite ile uyumlu görünüm olan büyük lezyonlarda Ki-67 indeksi bakılmalı ve müskülaris propriya invazyonu tetkik

edilmelidir. Müskülaris propriya invazyonu olan 20 mm'nin üzerindeki lezyonlarda cerrahi önerilir. Bu lezyonların takip ve tedavi seçiminde EUS önemli rol oynamaktadır. 10 mm'nin üzerindeki lezyonlarda EUS ve sonrasında ESD iyi bir kombinasyondur<sup>(37-40)</sup>.

#### 6- Pankreas

Pankreatik GEP-NET'ler nadir görülür fakat son yıllarda ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması sayesinde görülme sıklıklarında belirgin artış mevcuttur (**Resim 2B**)<sup>(19)</sup>. EUS bu lezyonların tespitinde lider görüntüleme yöntemidir (Sensitivitesi %57-94). Fonksiyonel pankreas tümörlerinde, lezyonun ana pankreatik kanal ile olan mesafesi uygulanacak cerrahi tipini değiştiren bir veridir ve EUS bu konuda en güvenilir yöntemdir. Ayrıca EUS-FNA kullanımı lezyonun nöroendokrin türünün, tipinin, Ki-67 proliferasyon indeksinin belirlenmesinde, düşük komplikasyon oranı yüksek sensitivitesi ile (%87-90) en değerli tetkiktir. EUS-İİAB bazı yeni çalışmalarda pankreas tümörlerinin cerrahi öncesi işaretlenmesi amaçlı da kullanılmaya başlanmıştır<sup>(41-44)</sup>.



Resim 2B-Pankreas NET endosonografik görünüm

Sonuç olarak; yıllar içerisinde tanımlaması ve sınıflaması dinamik değişiklik gösteren GEP-NET'lerin tanı, tedavi ve takibinde endoskopik yöntemler önemli bir yer tutmaktadır. Bu tümörlerin taranmasında klasik özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi artık rutin uygulamaya geçilmiş tetkiklerdir. EUS, bu tümörlerin tanısında ve uygulanacak tedavi modalitesinin seçiminde (EMR, ESR, cerrahi) çok önemli bir yere sahiptir. Yeni çalışmalar EUS-İİAB'nin özellikle pankreas tümörlerinin tanı ve tedavisinde yeni ve pratik yaklaşımlar oluşturacağı yönünde umut vaat etmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Lubarsch O: Ueber den primären Krebsdeslleum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchow Archiv Pathol Anatom Physiol Klin Med* 1867; 111: 280-317.
2. Oberndorfer S: Karzenoide Tumore des Dünndarms. *Frankf Zschr Path* 1907; 1:426-30.
3. Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1(7275): 238-9.
4. Solcia E, Kloppel G, Sobin L: Histological typing of endocrine tumours. In: *Verlag S, ed. World Health Organization histological classification of tumours, 2nd ed. New York: Springer; 2000: 38.*
5. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al: TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401.
6. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al.: Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: *Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.) WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC 2010.*
7. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al.: TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-62.
8. Kloppel G, Perren A, Heitz PU: The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 13-27.
9. Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M: Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1): 33-8.
10. Chaudhry A, Funa K, Oberg K: Expression of growth factor peptides and their receptors in neuroendocrine tumors of the digestive system. *Acta Oncol* 1993; 32:107-14.
11. de Herder WW: Biochemistry of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 33-41.
12. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program: SEER\*Stat Database: SEER 17 Regs Nov 2006 sub (1973-2004). Bethesda, Md, National Cancer Institute, 2007.
13. Berge T, Linell F: Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1976; 84: 322-30.
14. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063-72.
15. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Archives of Surgery* 2010; 145: 276-80.
16. Van Tuyl SA, van Noorden JT, Timmer R, et al. Detection of small-bowel neuroendocrine tumors by video capsule endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 64: 66-72.
17. Johanssen S, Boivin M, Lochs H, Voderholzer W. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63: 660-5.
18. Strosberg JR, Shibata D, Kvols LK. Intermittent bowel obstruction due to retained wireless capsule endoscope in a patient with a small bowel carcinoid tumour. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2007; 21: 113-5.
19. Kim MK. Endoscopic ultrasound in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Gut and Liver, Vol. 6, No. 4, October 2012, pp. 405-410*
20. Solcia E, Rindi G, Buffa R, et al: Gastric endocrine cells: Types, function and growth. *Regul Pept* 2000; 93:31-5.
21. Burkitt MD, Pritchard DM: Review article: Pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1305-20.
22. Borch K, Ahren B, Ahlman H, et al: Gastric carcinoids: Biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73.
23. Scherübl H, Cadiot G, Jensen RT, Rösch T, Stölzel U, Klöppel G. Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: small tumors, small problems? *Endoscopy* 2010; 42(8): 664-71
24. Ruzniewski P, DelleFave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006; 84: 158-64.
25. Shimizu N, Kaminishi M. Management of patients with neuroendocrine tumors of the esophagus, sto-

- mach, and duodenum. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2008; 109: 147-51.
26. Chejfec G, Falkmer S, Askensten U, et al: Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Pathol Res Pract* 1988; 183:143-54.
  27. Yantiss RK, Odze RD, Farraye FA, Rosenberg AE: Solitary versus multiple carcinoid tumors of the ileum: A clinical and pathologic review of 68 cases. *Am J SurgPathol* 2003; 27: 811-17.
  28. Kloppel G, Anlauf M: Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 507-17.
  29. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH: Carcinoids of the jejunum and ileum: An immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer* 1997; 79: 1086-93.
  30. Li QL, Zhang YQ, Chen WF, et al. Endoscopic submucosal dissection for foregut neuroendocrine tumors: an initial study. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18: 5799-806.
  31. Yamamoto C, Aoyagi K, Suekane H, et al. Carcinoid tumors of the duodenum: report of three cases treated by endoscopic resection. *Endoscopy* 1997; 29: 218-21.
  32. Hartel M, Wente MN, Sido B, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20: 676-81.
  33. Jensen RT, Niederle B, Mitry E, et al. Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* 2006; 84: 173-82.
  34. Thom AK, Norton JA, Axiotis CA, Jensen RT. Location, incidence and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* 1991; 110: 1086-93.
  35. Gould VE, Jao W, Chejfec G, et al: Neuroendocrine carcinomas of the gastrointestinal tract. *Semin Diagn Pathol* 1984; 1: 13-18.
  36. Carr NJ, Sobin LH: Neuroendocrine tumors of the appendix. *Semin Diagn Pathol* 2004; 21: 108-9.
  37. Matsushita M, Takakuwa H, Nishio A. Management of rectal carcinoid tumors. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58: 641.
  38. Caplin M, Sundin A, Nillson O, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 88-97.
  39. Son HJ, Sohn DK, Hong CW, et al. Factors associated with complete local excision of small rectal carcinoid tumor. *International Journal of Colorectal Disease* 2013; 28: 57-61.
  40. Ishii N, Horiki N, Itoh T, et al. Endoscopic submucosal dissection and preoperative assessment with endoscopic ultrasonography for the treatment of rectal carcinoid tumors. *Surgical Endoscopy* 2010; 24: 1413-9.
  41. Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 2271-7.
  42. Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, et al. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62 (Suppl. 1): 45-50.
  43. Gouya H, Vignaux O, Augui J, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *American Journal of Roentgenology* 2003; 181: 987-92.
  44. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 98-119.





# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE RADYOLOJİK YAKLAŞIM

Dr. Nevra Elmas, Dr. Mustafa Harman

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

## Özet:

Nöroendokrin tümörler vücudun farklı organlarında gelişebilmektedir. Görüntüleme teknolojisindeki ilerlemelerle birlikte son 20 yılda bu lezyonların tanınması daha etkin hale gelmiştir. Diabet, tekrarlayan mide ülserleri, diare gibi abdominal ve gastrointestinal bulgulara pankreas ve sindirim kanalı kesitsel görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Temel bulgu dinamik BT veya MR muayenesi ile saptanabilen arteryel kanlanma gösteren kitle varlığıdır. Bu nedenle nöroendokrin tümörlerin tanısında arteriel fazda elde olunan görüntüler son derece önem taşımaktadır.

## Summary:

Neuroendocrine tumors can be developed on different parts of the body. With improvement of the imaging techniques, these lesions have been diagnosed more effectively in last two decades. According to abdominal and gastrointestinal symptoms such as diabetes, repetitive gastric ulcers, diarrhea etc., pancreas and intestinal tract should be evaluated by cross-sectional imaging modalities. Main finding is the arterial hypervascular mass demonstrated by dynamic CT or MRI examination. Therefore arterial phase scanning is crucial for diagnosis of neuroendocrine tumors.

## Pankreasın Endokrin Tümörlerinde Radyoloji

Pankreasın endokrin tümörleri iyi sınırlı primer pankreatik kanal hücrelerinden köken alan normal adacık hücrelerini andıran tümörler<sup>(1)</sup> olup, nadir görülmektedir. Bu tümör grubu tüm pankreas tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Nadir olmaları nedeni ile tanımlanmaları da son 20 yıllık süreç içinde yoğunlaşmıştır. Pankreasın tüm endokrin tümörleri potansiyel olarak maligndir<sup>(2)</sup>.

Radyolojik olarak bu dokusal lezyonda malignite göstergesi bulunmamaktadır. Tek bulgu metastatik karaciğer varlığının belirlenmesidir. Yalnızca metastaz gözlenmesi tümörün malignitesini destekler. Pankreas endokrin tümörleri fonksiyonel olarak aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır<sup>(1-5)</sup>:

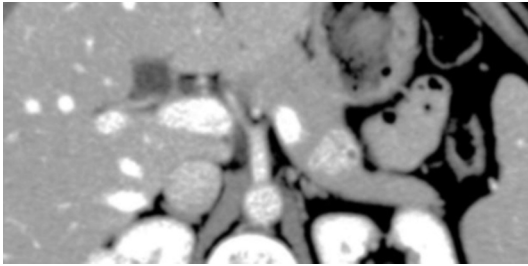
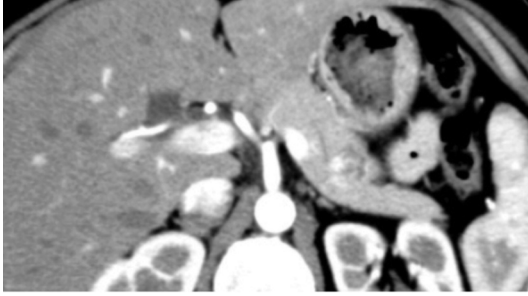
[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

- İnsülinoma
- Gastrinoma
- Glukagonoma
- Vipoma
- Somatostatinoma

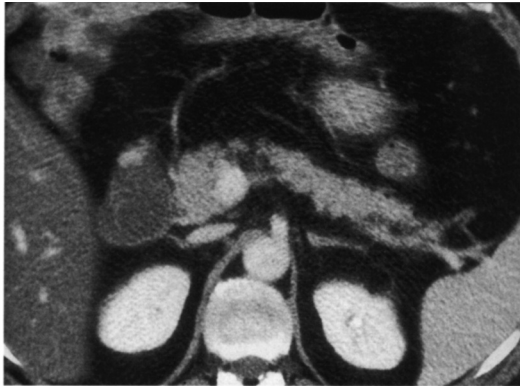
**İnsülinoma:** Pankreasın en sık fonksiyonel tümörüdür. Tüm endokrin tümörlerin %60'ını oluşturur. %5-10'u maligndir. Olguların %50'sinde klinik bulgular saptandığında tümör boyutları 1.5 cm'den küçüktür. Gövde ve kuyrukta lokalizasyon oranı daha yüksektir. Tümörler iyi vaskülarizasyon gösterdiklerinden nekroz veya hemoraji sık değildir (**Resim 1**).

**Gastrinoma:** Pankreasın endokrin tümörleri arasında 2. sıradadır. Tüm endokrin tümörlerin %20'sini, fonksiyonel pankreas tümörlerinin %30'unu oluşturur. Klinik bulgular aşırı gastrin üretimine bağlıdır. Gastrik

asit hipersekresyonu peptik ülser ve diare olarak semptomatoloji vermektedir. Bu bulgular ZOLLİNGER ELLİSON Sendromu olarak bilinmektedir. Tümör boyutları 1-3 cm. arasındadır. Lokalize olduğu bölge GASTRİNOMA ÜÇGENİ olarak bilinmektedir (**Resim 2**). Sınırları: Süperior kenar: Ana safra kanalı-sistik kanal bileşkesi İnférieur kenar: Duodenumun 2.-3. parçası Medial kenar: Pankreasın baş-gövde bileşkesidir .



**RESİM 1. İNSÜLİNOMA.** A. Arteriel; B. Portal venöz faz aksiel BT kesitinde pankreas kuyruk kesiminde 2 cm boyutta hipervasküler kitle lezyonu izlenmektedir. Arteriel fazda başlayan kanlanma başlayan portal fazda artmaktadır ve kontrastı yikanması mevcut değildir.



**RESİM 2. GASTRİNOMA.** Tekrarlayan ülser semptomları mevcut olan hasta. BT kesitinde Gastrinoma üçgeninde pankreas baş komşuluğunda duodenum ventral duvarında yer alan 1 cm boyutta hipervasküler homojen kitle lezyonu izlenmektedir.

Bununla birlikte gastrinomaların % 30-40'ı duodenal duvardan dışarı pankreasa doğru büyüyebilir. Gastrino-

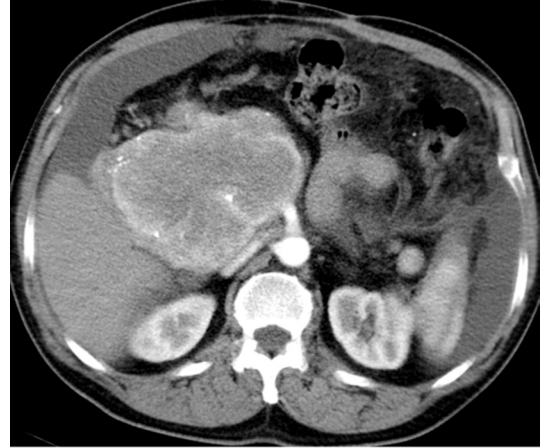
maların %60'ı malign olup, karaciğer ve lenf bezi metastazı oluşturmaktadır.

**Glukagonoma:** Endokrin tümörlerin %2-5'ini, fonksiyonel pankreas tümörlerinin %8'ini oluşturmaktadır. %80'i malign olup, %70'i tanındığında metastaz bulunmaktadır. Tümörler sıklıkla baş ve kuyruksa gelişmektedir. Boyutları insülinoma ve gastrinomaya oranla büyük olabilir. Ortalama boyutları 6.5 cm olarak bilinmektedir.

**Vipoma:** Fonksiyonel pankreas tümörlerinin %8'ini oluşturmaktadır. Vipoma'ların %60'ı maligndir. Karakteristik olarak Vasoaktif İntestinal Peptid (VIP) üretir. Tümörler sıklıkla gövde ve kuyruksa gelişmektedir. Boyutları ortalama 4-10 cm olarak bilinmektedir.

**Somatostatinoma:** En nadir fonksiyonel pankreas tümörüdür. %1'den daha düşük orandadır. Tanı konduğunda malignite oranı %75 gibi yüksek orandadır.

**Nonfonksiyonel adacık hücreli tümörler:** Adacık hücreli tümörlerin en sık 3.cü grubunu oluşturur. Tüm endokrin pankreas tümörlerinin %15'idir. Bu tümörler mide ve biliyer sistemde obstrüksiyon oluşturmadıkça klinik olarak ortaya çıkmazlar. Bu nedenle %90'ı maligndir. Tümör boyutları arttıkça nekroz ve hemoraji gelişir (**Resim 3**). 10 cm'nin üzerindeki kitlelerde nekroz oranı %30'un üzerindedir<sup>(3)</sup>.



**RESİM 3. NONFONKSİYONE NET.** Pankreas baş yerleşimli NET ile birlikte batında asit varlığı izlenmektedir.

#### PNET'lerde Görüntüleme Yöntemleri:

Endokrin tümörleri görüntüleme kesitsel yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler

Abdominal Ultrason (US), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Endoskopik US, İntraoperatif US, Arteriografi olarak sayılabilir.

**Abdominal ultrason:** Abdominal ultrasonda adacık hücreli tümörler çevre glanduler pankreatik doku ile iyi damarkasyon gösterir ve hipoekoiktir. Hipoekoik bir kapsül içerebilir. Yuvarlak veya oval şeklindedir. Büyük olanları hariç iç yapıları homojendir. Özellikle korpus ve kuyruk yerleşimli lezyonlarda tanı ve evreleme sınırlıdır<sup>(4)</sup>. Bunun nedeni tümör boyutlarının küçük oluşu ve hastaların obez olmalarıdır. Peripankreatik yağ dokusu ile karaciğer ve lenf bezi metastazları asemptomatik olmalarına bağlı olarak ileri evrede tanınmaları nedeni ile nonfonksiyonel tümörlerde daha sıktır. Ancak tanı doğruluğu düşüktür (%25-65). Başarı oranı; ultrasonu uygulayan kişinin deneyimine, hastanın kilosuna, kullanılan cihazın teknik kalitesine bağlıdır.

**Bilgisayarlı Tomografi:** Endokrin pankreatik tümörlerde BT tanısı dedektör tekniğindeki gelişmeler ile artış göstermiştir. Pankreasta nöroendokrin tümör saptanmasında hastaya ilk olarak kontrastsız çekim uygulanmaktadır. Prekontrast görüntüler elde olunduktan sonra karaciğer ve pankreas bölgesi otomatik enjeksiyon aracılığı ile noniyonik kontrast madde verilmesi sonrası arteriyel ve portal venöz fazları kapsayan dönemde taranır. Arteriyel fazın getirisi arteriyel olarak kanlanan pankreatik bir lezyon ya da metastatik karaciğer lezyonlarının saptanmasıdır. Venöz fazda karaciğerdeki veya pankreastaki kistik lezyonlar saptanabilmekte ve portal ven sistemi değerlendirilmektedir.

Tetkik sırasında hastaya oral kontrast ajan olarak dilüe iyotlu kontrast yerine negatif kontrast amacı ile su verilmektedir. Morfolojik olarak pankreas ve unsinat süreci saran duodenal ans içindeki su pankreas ile keskin bir damarkasyon oluşturmaktadır. Ayrıca lümen içi pozitif kontrast maddenin neden olacağı artefakt ve yalancı nodül sorunu ekarte edilmiş olur. Tetkik bitiminde ise 3 boyutlu rekonstrüksiyon ve BT-Anjio çalışmaları pankreatik damarlar hakkında veri sağlamaktadır.

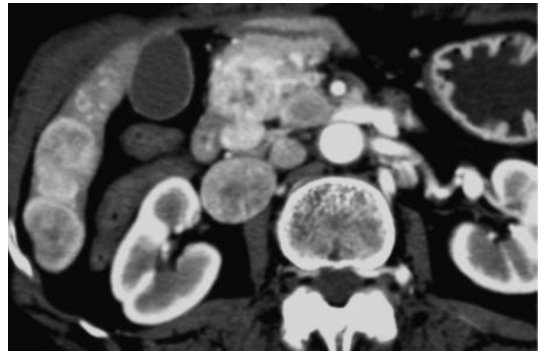
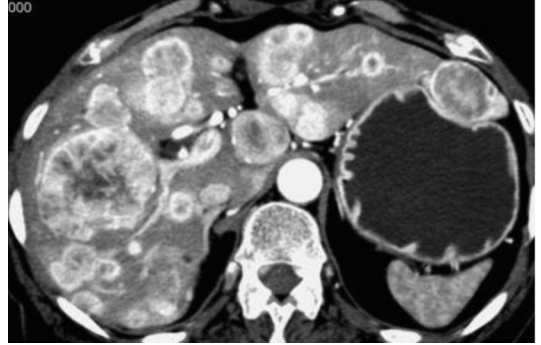
**Görüntüleme Bulguları:** Fonksiyonel adacık hücreli tümörler prekontrast serilerde genellikle izodens olup seçilmeleri söz konusu olmayabilir. İnsulinomalar küçük punktiformal kalsifikasyonlar gösterebilir. Kistik yada parsiyel nekrotik endokrin tümörler düşük dansiteli alanlar şeklinde izlenebilir.

Fonksiyonel endokrin tümörler post kontrast çalışmalarda tipik olarak küçük hiperdens kitleler şeklindedir (**Resim 4**). Parankimal boyanma fazında çevre parankim dokusu lezyona oranla düşük dansiteli kalmaktadır. Fonksiyonel tümörler bazan kistik yada nekrotik olabilmektedir. Bu durumda lezyonlar rölatif olarak hipovasküler özellik gösterirler. Oral kontrast olarak su kullanıldığında duodenumda lokalize tümörler (gastrinoma)

kontrast tutan kitleler şeklinde saptanırlar (**Resim 4**). Genel olarak karaciğer metastazları primer tümörle aynı özelliktedir (**Resim 5**). Santral nekroz izlenebilir (**Resim 6**).



**RESİM 4. PANKREAS NET.** Üst batin arteriyel faz BT kesitinde pankreas baş yerleşimli hipervasküler kitle lezyonu NET'e uyumludur.

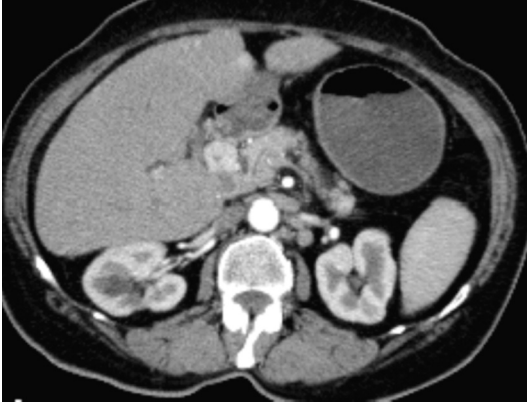


**RESİM 5. METASTATİK PANKREATİK NET. DİNAMİK BT GÖRÜNTÜLERİ.** A. Arteriyel hipervasküler karaciğer metastazları; B. Pankreas başında hipervasküler santral nekrotik kitle lezyonu.

Nonfonksiyonel tümörler genellikle daha büyük boyutlara ulaşırlar (4-15 cm). İntratümöral hemoraji ve nekroz sıklıkla gözlenir (**Resim 3**). Diğer tipik bir bulgu ise dış komponentin kuvvetle boyanmasıdır.

**MRG:**

**Teknik:** Endokrin tümörlerde kullanılan MR tekniği endokrin olmayan tümör protokolu ile aynıdır. BT'de olduğu gibi duodenal duvar kaynaklı bir lezyon yönünden oral kontrast kullanımı ve antikolinerjik ajan tanı için yararlı olabilir. Rutinde T1 ve T2 ağırlıklı pre-kontrast sekanslar ile kontrastlı (Gd-türevleri) dinamik çalışmalar uygulanmaktadır. Ancak hem pankreasın ve hem de peripankreatik retroperitoneal yağ dokusunun T1 ağırlıklı imajlarda sinyal intensitesi parlak olarak seçilmektedir. Bu nedenle pankreas sınırları yağ dokusu içinde damarkasyon göstermemektedir. Pankreasın ortaya konabilmesi amacı ile tetkik sırasında yağ baskılamalı sekansların uygulanması gereklidir.



**RESİM 6. DUODENUMDA HİPERVASKÜLER NET TÜMÖRÜ ve METASTATİK KARACİĞER-ARTERİEL FAZ BT GÖRÜNTÜLERİ. A. Duodenumda 2 cm. boyutta hipervasküler kitle lezyonu. B. Aynı olgunun karaciğer kesitinde 10 cm boyutta ulaşan hipervasküler metastazi izlenmektedir.**

**Görüntüleme Bulguları:** Adacık hücreli tümörlerin çoğu T1 ağırlıklı prekontrast sekanslarda parlak pankreas parankimi içinde hipointens kitleler şeklinde izlenirler. T2 ağırlıklı sekanslarda parlak sinyal gösteren kit-

leler T1 ağırlıklı kontrastlı çalışmalarda da tipik olarak belirgin intensite artışı göstermektedir. Ancak endokrin tümörlerin farklı tiplerinde MR görünümleri değişebilir. T2 ağırlıklı sekanslarda izo-hipointens bile olabilir. Böyle lezyonlarda Gd-türevleri ile tetkik lezyonların saptanması yönünden esastır. Aynı uygulama hepatik metastazların saptanabilmesi için de gereklidir.

Metastatik lezyonların kontrast boyanması homojen ya da kapsül tarzında olabilir. Gastrinoma ve insülinoma metastazları küçük olabilir ancak bu iki endokrin tümör dışındaki tümörler daha büyük boyutlarda izlenmektedir. Bu lezyonlarda tümör içi kanama ve nekroza bağlı olarak homojenite bozulabilmektedir.

**BT mi? ve / veya MRG mi?**

BT tekniğinde olduğu gibi MR'da da sensitivite tekniğe son derece bağlıdır. Genel olarak hızlı sekanslarla sağlanan MR tekniği ile Spiral BT taramaları hemen hemen eşit başarıya sahiptir. MR'ın avantajı T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda da sinyal farklılığı göstermesi olduğu halde prekontrast çalışmalarda da parlak sinyal özelliğine sahip pankreastaki lezyon postkontrast tetkikte izointens hale gelmesi nedeni ile ayırt edilemeyebilir. Kontrast rezolüsyonu MR'a oranla BT'de daha başarılı olmaktadır. Sonuçta BT ve MR'ın farklı kontrast mekanizmaları nedeni ile iki yöntem bazı olgularda birbirini tamamlayan yöntemler olarak kullanılmaktadır.

**Ayırıcı Tanı:**

Fonksiyonel tümörlerin farklı tiplerinde radyolojik görüntüleme yöntemleri ile ayırıcı tanı mümkün değildir. Yalnızca bazı tiplerde lezyon boyutları yardımcı bir bulgu olarak kullanılabilir. Kistik ve hipovasküler fonksiyonel pankreas tümörleri diğer pankreas tümörleri ile karışabilir. Ancak adenokarsinomda izlenen pankreatik kanal dilatasyonu endokrin tümörler için oldukça nadir bir bulgudur.

Yalancı negatif sonuçlar lezyon boyutları ile ilişkilidir. Ancak yalancı pozitif sonuçlara ise peripankreatik damarların tortüozitesi veya anevrizmal dilatasyonu neden olabilmektedir.

**Endoskopik Ultrason:**

Boyutlarının oldukça küçük olmaları nedeniyle fonksiyonel pankreatik adacık hücreli tümörlerde konvansiyonel yöntemlerle görüntüleme sıklıkla zordur. Vipoma ve glukagonomalarda kitle boyutlarına bağlı olarak kitle daha kolay tanınabilmektedir. BT, transabdominal US ve anjiografinin insülin ve gastrinomaların tanısındaki başarısı rölatif olarak düşüktür. Bu lezyonların %20'si



cerrahi sırasında palpe edilemezler. Oysa intraoperatif ultrason operasyon sırasında yüksek doğruluğa sahiptir. Bu nedenle lezyonların preoperatif tanısı önem kazanmaktadır. Bu nedenle endoskopik ultrason önem kazanmaktadır<sup>(4)</sup>.

**Teknik:** Faringeal lokal anestezi ve IV sedasyon uygulaması sonrası yan görüşlü endoskopun ucuna yerleştirilen probe fiberoptik rehber altında duodenuma ilerletilir. Duodenal anstan pankreas başı görüntüleri, mide korpus arka duvarından ise pankreas gövde ve kuyruk görüntüleri alınır<sup>(4)</sup>.

#### **Avantajları:**

- Yüksek frekanslı rezolüsyon,
- Pankreasa mümkün olan en yakın lokalizasyondan US muayene olanağı,
- Görüntülere hava veya kemik girişinin engellenmesidir.

EUS ile saptanabilen lezyon boyutları 6mm'nin altına düşmüştür. Bu yöntemle barsak tabakaları da değerlendirilebildiğinden ekstrapankreatik gastrinomaların tanısı önem kazanır. EUS noninvaziv olup, venöz örneklemeye veya arteriografi yöntemlerinden daha az zaman almaktadır.

#### **Limitasyonları:**

US penetrasyon derinliği 6-8 cm kadardır. Büyük pankreatik kitleler görüntü alanına tümü ile sığmayabilir. İnterpretasyonda deneyim gereklidir.

**Görüntüleme Bulguları:** Pankreatik fonksiyonel tümörler iyi damarkasyon veren hipodens lezyonlar şekline izlenirler. Ancak kistik, heterojen, hiperekojen lezyonlar şeklinde görülebilir. Irregüler kenar, lenfadenopati varlığı ve metastatik karaciğer izlenmesi maligniteyi destekler.

EUS'un diagnostik doğruluğu yüksektir. 1991-1992 yayınlarında Rosch ve arkadaşları sensitivite değerlerini EUS, ERCP, BT ve abdominal US için sırası ile %99, %90, %77 ve %67 olarak rapor etmişlerdir<sup>(6)</sup>. Bununla birlikte EUS bölgesel bir görüntüleme yöntemidir. Büyük kitlelerde ve malignite yayılımının değerlendirilmesinde diğer yöntemlere gereksinim mevcuttur.

#### **İntraoperatif Ultrason (IOUS):**

Pankreatik adacık hücreli tümörlerin preoperatif lokalizasyonu her zaman mümkün olmayabilir. Özellikle gastrinomalar %60-75 oranında laparotomide saptanabilirler. Endokrin tümörün operasyon sırasında palpasyonla saptanamaması halinde kör distal pankreatektomi

uygulanmaktadır. Bu şekilde ancak %35 oranında başarı sağlanabilmektedir. İOUS özellikle preoperatif olarak lokalizasyonu yapılamayan olgularda son derece yararlı olmaktadır.

**Teknik:** US muayenesi öncesi lesser sak'ın cerrahi olarak açılmasından sonra pankreas disseke edilir ve serbest hale getirildikten sonra gövde ve kuyruk palpe edilerek US taraması için ayarlanır. US probu steril eldivenle sarıldıktan sonra uygulamaya geçilir.

**Doğruluk:** Pankreasın fonksiyonel tümörlerinde İOUS bulguları preoperatif US bulguları ile aynıdır. Normal pankreasa oranla hipodens izlenirler. Kenarları ekoik olabilir. Tek başına tümör boyutları malign histoloji tanısında yeterli bir kriter değildir. Komşu yapılara uzanım ve pankreatik kanal obliterasyonu malignite için yardımcı kriterlerdir.

İOUS doğruluğu özellikle insülinomalı olgularda yüksektir. 3 mm boyutundaki lezyonlar bile saptanabilmektedir. Ancak İOUS'da yalancı pozitif sonuçlar ekotopik pankreas ve lenf nodlarına bağlı olabilmektedir.

**Avantajları:** Lezyonun lokalize edilmesi ve tümörün histolojisi hakkında fikir vermesidir. Lezyonun pankreatik kanal ve safra kanalları ile ilişkisi ve malign/benign doğasına göre uygulanacak cerrahi tipine karar verilebilir.

**Dezavantajları:** Deneyim gerektirdiği gibi operasyon süresine de ek yük getirmektedir. İnsülinomaların demostrasyonu gastrinomalara oranla daha başarılıdır.

#### **Arteriografi:**

Pankreas için anjiyografik inceleme trunkus celiacus ile süperior mezenterik arteriografiyi gerektirmektedir. Ancak küçük lezyonların izlenebilmeleri için pankreatik arterlere süperselektif kateterizasyon gerekebilir.

Tümör büyük olduğunda santral hipodens komponentine rağmen oldukça hipervasküler tiptedir. Ancak fonksiyonel bir tümör ile adenokarsinom arasında ayırım yapılamaz. Büyük insülinoma serilerinde arteriografi sensitivitesi %50-55 olarak bildirilmiş. Multipl lezyon varlığında oran %30'a düşmektedir.

#### **Radyoendokrinolojik Lokalizasyon Yöntemleri**

**Transhepatik Venöz Sampling:** Portal sisteme kateterizasyon gerektirmektedir. Bu teknik tümör veya inflamasyonu bulunan pankreasın venöz morfolojisi hakkında bilgi vermektedir. Fonksiyone tümörün lokalize edilebilmesi amacı ile pankreasın götürücü venlerinden kan örnekleri alınmaktadır. Bu uygulama radyoimmunoassay (RIA) yöntemleri ile düzeltilmiştir.

**İntraarteriel Stimülasyon testi:** Prensip olarak tümöral sekresyonu stimüle eden bir ürünün infüze edilmesinden sonraki lokalizasyon çalışmalarını kapsamaktadır.

### GE NET'lerde Görüntüleme Yöntemleri

#### Karsinoid Tümör:

Rölatif olarak nadir görülmelerine karşın içinde bulunduğumuz yüzyılda önemi artmıştır. İnce barsağın en sık neoplazisi olan karsinoid tümörün GİS traktı boyunca ince barsakları 2. sıklıkta etkilediği bilinmektedir. İnce barsaktaki lokalizasyonu %90 terminal ileuma uyaktadır (**Resim 7**). Kalan %10 olgu duodenum dahil olmak üzere tüm diğer ince barsak anslarında yerleşebilir. İleal yerleşimli olguların yaklaşık 1/3'ü multipl olabilmektedir.



**RESİM 7.** İLEOÇEKAL VALV yerleşimli KARSİNOİD TÜMÖR ve distal ileusta subileusa bağlı dilatasyon.

Primer lezyon boyutları küçük olup, çoğu 1.5 cm'den küçüktür. 1 cm'den küçük lezyonlarda metastaz oranı %2 iken, 1-2 cm arasında %50; 2 cm'den büyük lezyonlarda %80 oranında metastaz görülebilmektedir.

Bu tümörler kapsül içermeksizin keskin kenarlı olmakla birlikte kas tabakasına, serozaya ve mezenter doğru invazyon gösterirler. Ayrıca intestinal duvar invazyonu subseroza ve mezenterdeki belirgin fibröz doku stimülasyonu ile komşu mezenterik damarlardan oluşan 'vasküler elastozis'i oluşturur.

Semptomatik olgularda en sık bulgu karın ağrısıdır. Kolik tarzında ve ataklar halinde gelen ağrı distansiyonla ve geçici intestinal obstrüksiyonla birlikte olabilir. Hastalığın ilerlemesi ile diare, kilo kaybı ve gastrointestinal kanama meydana gelebilir.

#### Radyolojik Bulgular:

Konvansiyonel ince barsak takip grafileri ile saptanabilen karsinoid tümör olgu sayısı literatürde oldukça

az sayıdadır. İnceleme yöntemleri arasında GOLD STANDART olarak kabul gören yöntem Enteroklizis yöntemidir. Enteroklizis tanı için gerekli olan mukozal bulgulara yönelik veriler sağlamaktadır. Ancak günümüzde yoğun olarak lümen ötesi yumuşak dokular ve mezenter değişikliklerin de değerlendirilmesine izin veren kesitsel görüntüleme yöntemleri BT-Enterografi ve/veya MR-Enterografi (**Resim 8, 9**) uygulanmaktadır.

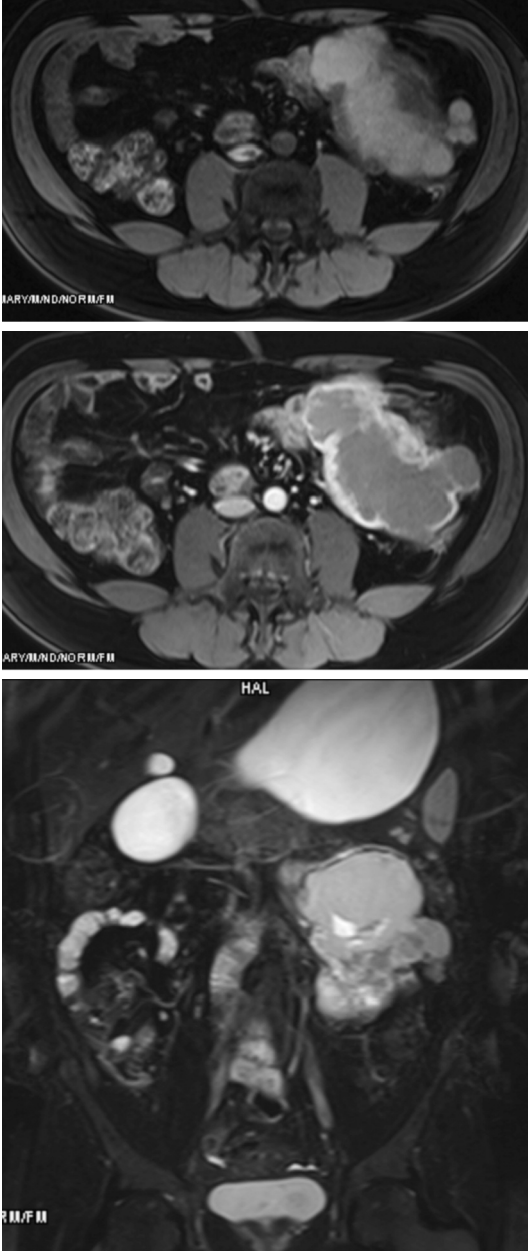
Enteroklizis yönteminde hastaya distalinde verilen kontrast maddenin mideye geri dönmesini engellemek amacı ile balon mevcut olan özel bir kateter kullanılmaktadır. Bu kateter oral ya da nasal yol aracılığı ile proksimal jejunum lümenine kadar ilerletildikten sonra 250-300 ml %50 oranında dilüe BaSO<sub>4</sub> solüsyonu ile 2000 ml Metil selüloz solüsyonu infüze edilmektedir. Yöntem ince barsak lümeninin çift kontrast çalışma ile mukozal yüzeyi hakkında bilgi vermektedir. Metilselüloz katkısı lümenin distansiyonu ile transparan bir imaj sağlamasıdır. Tetkik süresi 15-30 dakika arasında değişmektedir. Dezavantajı bazı hastalarda pelviste kümülasyon yapan ileal anslarda aşırı süperpozisyonlar nedeni ile ansların tam olarak açılmayıdır.



**RESİM 8.** METASTATİK GİS NET OLGUSU, Arteriel faz BT imajları. A.Karaciğerde multipl hipervasküler metastaz odakları, B.Karaciğerde santrali nekrotik hipervasküler metastaz ve jejunal ansta hipervasküler kitle.

BT ve MR'da en önemli sorun intestinal lümenin kontrastla distansiyonudur. Bu amaçla görüntüler 1 lt düz su ile dilüe duphalac solüsyonunun 20 dakika içinde içirilmesinden sonra elde edilmektedir. MR imajlarının prone pozisyonda ve koronal planda alınması tercih edilmektedir.

Bununla birlikte teknik başarısızlık halinde ya da 1cm'den küçük lezyonlarda süperselektif süperior ve/veya inferior mezenterik anjiyografi diagnostik amaçla uygulanabilmektedir.



RESİM 9. JEJUNAL NET olgusu. MR Enterografi. Aksiyel Plan T1-A Prekontrast (A), Postkontrast (B). Koronal plan T2-A (C), prekontrast T1-A(D); postkontrast T1-A (E) proksimal jejunumda santrali nekrotik ve kapsül kontrastlanması gösteren 10 cm. uzun eksen gösteren kütle lezyonu izlenmektedir.



**Tanısal Algoritm:**

Klinik bulgular ve laboratuvar verileri fonksiyonel pankreatik ya da gastrointestinal nöroendokrin tümör yönünden anlamlı ise uygulanacak yöntem duyarlılığına ve potansiyel yan etkilerine bağlı olarak seçilmektedir. Amaç primer tümörü lokalize etmek, metastatik hastalığı saptamak olmalıdır. Bu şekilde uygulanacak yöntem sırası ile US, BT /BT-Enterografi ve/veya MR /MR-Enterografi ve Endoskopik US olmaktadır. Tüm yöntemler başarısız ise kalsium infüzyon sonrası selektif anjiyografi ve venöz sampling uygulanabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Lewis RB, Lattin GE, Paal E: *Pancreatic Endocrine Tumors: Radiologic - Clinicopathologic Correlation*. *RadioGraphics* 2010; 30:1445-1464.
2. Solcia E, Kloppel G, Sobin LH. *Histological typing of endocrine tumours*. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer, 2000
3. Buetow PC, Parrino TV, Buck JL, et al. *Islet cell tumors of the pancreas: pathologic-imaging correlation among size, necrosis and cysts, calcification, malignant behavior, and functional status*. *AJR* 1995;165:1175-1179.
4. Tan EH, Tan CH: *Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. *WJCO* 2011; 2: 28-43.
5. Raman SP, Hruban RH, Cameron JL, Wolfgang CL, Fishman EK: *Pancreatic Imaging Mimics: Part 2, Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Mimics*. *AJR* 2012; 199:309-318.
6. Rosch T, Lorenz R, Braig C, et al: *(1991) Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Tumor Diagnosis*. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991, 37: 347-352.

Sonuç olarak, Lezyon (+) ise; cerrahi + peroperatif US.

BT / MR (-) ise; Endoskopik US

Endoskopik US (-) ise; Sekretin stimülasyonu ile selektif anjiyografi

Karaciğer metastazı (+) ise ileri inceleme gereksizdir.

Cerrahi uygulama sırasında izlenecek yol: EXPLO-RASYON, PALPASYON ve İOUS'dur. Cerrahi sonrası kalıcı semptomları mevcut bir hastada octreotide scanning uygulaması düşünülebilir.



# NÖROENDOKRİN TÜMERLER'DE NÜKLEER TIP GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Dr. Levent Kabasakal<sup>(1)</sup>, Dr. Emre Demirci<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

(2) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Özet:

Nöroendokrin tümörlerin (NET) somatostatin reseptör tip 2 (sst2) içermeleri görüntülemelerinde somatostatin reseptör sintigrafisinin kullanımına olanak sağlar. Somatostatin reseptör sintigrafisi planar sintigrafik görüntüleme ile başlamış olup günümüzde daha çok Ga-68-DOTA-TATE/NOC/TOC PET/BT ile yapılmaktadır. SRS sintigrafisi NET'lerde preoperatif evreleme, tedavi yanıtının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir. NET'lerde somatostatin reseptör PET/BT'nin bilgisayarlı tomografiden (BT) daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği bilinmektedir. Bu nedenle ilgili klavuzlarda somatostatin reseptör PET/BT tümör yükünü ve metastatik hastalığı belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir. Evreleme aşamasında da 68Ga-DOTATATE PET/BT'nin inisiyal tedavi seçiminde %60'a varan oranlarda değişikliğe neden olduğunu göstermiştir. Bu avantajlarının yanında somatostatin reseptör PET/BT'nin NET'lerdeki asıl üstünlüğü metastatik NET tanılı hastanın PRRNT için değerlendirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine yön vermesidir.

## Summary:

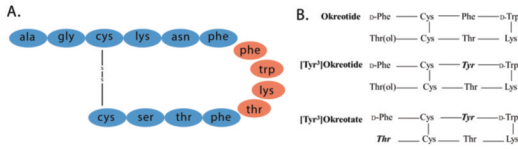
The expression of somatostatin receptors on neuroendocrine tumors (NETs) forms the basis for the successful application of somatostatin receptor scintigraphy (SRS). SRS had performed with gamma emitting agents by using planar imaging. However, during the last decade Ga-68-DOTA-TATE/NOC/TOC PET/CT has become the major technique for the SRS. SRS recommended for staging, re-staging, follow up and evaluating therapy response of NETs. According to ENETS guidelines, somatostatin receptor PET/CT is the gold standard technique for accurate assessment of the tumor load in metastatic patients. Additionally, using somatostatin receptor PET/CT for initial staging leads to a change in management in up to 60% of patients. In addition to all these advantages somatostatin receptor PET/CT provides valuable information to individualize the treatment and assess patients for peptide receptor radionuclide treatment.

## 1. SOMATOSTATİN RESEPTÖR GÖRÜNTÜLEMESİ (SRS)

Somatostatin siklik yapıda olan ve vücutta birçok farklı dokuya ait hücrelerden salınan düzenleyici bir [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

peptittir. Somatostatin etkilerini plazma membranında yerleşimli reseptörleri aracılığıyla gösterir ve 5 alt tipi (sstr1-5) tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. Vücutta farklı dokularda ve yine benzer şekilde farklı benign yada malign neoplazilerde de bu 5 alt reseptör tipinin değişik oranlarda eks-

presyonu izlenmektedir. Ayrıca her tümör tipinde hatta aynı hastanın farklı lezyonlarda bile reseptör ekspresyonlarında karakterlerinde farklılıklar izlenebilmektedir. Somatostatin molekülünün reseptöre bağlanan bölümünü koruyarak oluşturulan ve sentetik moleküller olan somatostatin analogları (örn: Oktreotide, Şekil 1-B) hem in vivo olarak stabildirler hem de belli reseptör alt tiplerine daha yüksek afinite ile bağlanırlar. Ayrıca  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  gibi radyoizotoplarla işaretlenerek SRS için kullanılabilirler<sup>(2,3)</sup>.



Şekil 1: A.14 aminoasit içeren doğal insan somatostatin molekülünün aminoasit dizilimi B. Sentetik somatostatin analogları olan oktreotide, [Tyr<sup>3</sup>]Oktreotit ve oktreotate moleküllerinin aminoasit dizimleri

Klinik kullanımı NET'ler için ilk onaylanan ve bugün halen kullanımda olan radyoşaretli somatostatin analogu  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide'dir (Octreoscan®). Daha sonra  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretli peptitler (örnek  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide,  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC,  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE) tanımlanmış ve  $^{111}\text{In}$  ile işaretli sst analoglarına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir. Somatostatin analoglarının  $^{68}\text{Ga}$  ile işaretlenmesi SRS'nin PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ile yapılmasını ve daha yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesini sağlamıştır<sup>(4)</sup>.

Her bir somatostatin analogu sst reseptörlerinin alt tiplerine farklı afinite ile bağlanmaktadır. SRS'nin ilk kullanılmaya başladığı dönemden itibaren birçok sst analogu geliştirilmiştir<sup>(3)</sup>. NET'lerde ise en belirgin olarak sstr-2 alt tipinin ekspresyonu izlenmesi nedeniyle bu reseptör alt tipine afinitesi yüksek olan DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC gibi bileşikler NET görüntülemesi ve tedavisinde daha çok tercih edilmektedirler<sup>(5)</sup> ve  $^{68}\text{Ga}$  ile işaretli DOTA-TOC, DOTA-NOC ve DOTA-TATE günümüzde SRS için en çok kullanılan ve birbirlerine çok yakın tanınal değeri olan PET radyofarmasötikleridir<sup>(6,7)</sup>.

### Somatostatin Reseptör PET/BT Endikasyonları:

NET'lerde somatostatin reseptör PET/BT'nin bilgisayarlı tomografiden (BT) daha üstün olduğu ve klinik kararlara daha fazla etki ettiği gösterilmiştir<sup>(8)</sup>. ENETS klavuzlarına göre de somatostatin reseptör PET/BT tümör yükünü ve metastatik hastalığı belirlemede altın standart olarak kabul edilmektedir<sup>(9)</sup>. SRS sintigrafisi (tercihen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE/NOC/TOC PET/BT görüntüleme) NET'lerde preoperatif evreleme, tedavi ya-

nının belirlenmesi ve takibi için önerilmektedir<sup>(10)</sup>. Ayrıca metastazla tanı alan NET'lerde primer tümörün lokalizasyonun tespiti için de somatostatin reseptör PET/BT görüntülemesi en yüksek sensitiviteye sahiptir<sup>(4)</sup>. Tüm bu avantajlarının yanında somatostatin reseptör PET/BT'nin NET'lerdeki asıl üstünlüğü metastatik NET tanı hastanın PRRNT için değerlendirilmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerine yön vermesidir<sup>(11)</sup>.

Lentoma	-	-	-	-
Böbrek hücreli karsinom	-	+++	-	-
Paraganglioma (seri-1)	-	+++	-	-
Paraganglioma (seri-2)	+++	-	-	-
Hepatoma	-	+++	-	-
Prostat Kanseri	-	-	-	-
Sarkomlar	+++	-	-	-
Sarkomlar (seri-2)	-	++	-	++
Büyüme hormonu salgılayan hipofiz adenomları	-	++	-	-
GEP-NET (seri-1)	-	+++	-	-
GEP-NET (seri-2)	++	++	-	-
GEP-NET (seri-3)	++	-	-	-
Feokromasitoma	-	+++	-	-
Mide karsinomları	-	+++	-	-
Ependimoma	-	-	-	-

Table 1 : Reubi J ve ark. tarafından 125I ile işaretli somatostatin analogu ile yapılan otoradyografi çalışmasına göre sst reseptörü içerdiği belirlenen tümörlerin bir kısmı<sup>(5)</sup>.

ENETS klavuzlarına göre primer odak araştırması için ön planda abdominopelvik bölge araştırılıyorsa MR, akciğer kökenli primer odak düşünüyorsa 3 fazlı kontrastlı BT çalışmaları ve bunlara ilave olarak somatostatin reseptör sintigrafisi (SPECT/BT veya PET/BT) yapılmalıdır<sup>(12)</sup>. Primer odak saptanmasında somatostatin PET/BT'in karsinoid sendromda %86 sensitivite, %90 spesifiteye; USG veya BT'de NET şüpheli metastaz varlığında %81 sensitivite ve %84 spesifite ile primer odağı gösterebilmektedir<sup>(13)</sup>.

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/BT'nin evreleme amacıyla kullanılmasının somatostatin reseptörü ekspresyonu gösteren tümörlerin inisiyal tedavi seçiminde %60'a varan oranlarda değişikliğe neden olduğunu göstermiştir<sup>(14)</sup>. NCCN klavuzları gastrik, duodenum, jejunum, ileum ve kolon yerleşimli NET'lerde evreleme amaçlı SRS kullanılmasını önermektedir<sup>(15)</sup>. Appendiks kökenli NET'lerde ise cerrahi tam rezeksiyon sonrası lenf nodu metastazı saptanırsa SRS önerilmektedir<sup>(9)</sup>. NCCN klavuzlarında pankreasın non-fonksiyonel NET'leri ile gastrinoma, glukagonoma, VIPoma gibi fonksiyonel tümörlerinde evreleme amaçlı kullanılması önerilmekle birlikte insülinomada ancak bilinen metastatik hastalık var-

lığında evreleme amaçlı kullanılması önerilmektedir<sup>(15)</sup>. Ayrıca NCCN klavuzlarında yüksek grade'li NETlerde ve akciğer dışı küçük hücreli tümörlerde semptom kontrolü için somatostatin analoglarının kullanılmasına karar verilmesi amacıyla SRS kullanılması gerektiği belirtilmiştir<sup>(15)</sup>. Feokromasitoma tanılı olgularda cerrahi sonrası nüks saptamada ve ekstra adrenal tümörlerde evreleme amacıyla somatostatin PET/BT'in kullanılabilceği belirtilmiştir<sup>(16)</sup>.

### **Somatostatin reseptör PET/BT ile görüntülenebilecek tümörler:<sup>(6)</sup>**

• Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler (karsinoid, gastrinoma, insulinoma\*, glukagonoma, VIPoma vb.)

• Sempatoadrenal sistem tümörleri (feokromasitoma, paraganglioma, nöroblastom, ganglionöroma)

• Medüller tiroid karsinomu

• Medülloblastom

• Hipofiz adenomu

• Merkel Hücreli karsinom

• Meningioma

• Küçük hücreli akciğer karsinomu

• Diferansiye tiroid karsinomu (iyoda refrakter)

Düşük somatostatin ekspresyonu içeren ve diferansiyasyonlarına göre insidental olarak saptanabilecek tümörler<sup>(6)</sup>.

• Meme karsinomları

• Melanom

• Lenfomalar

• Prostat karsinomları

• Küçük hücre dışı akciğer kanserleri

• Sarkomlar

• Renal hücreli karsinom

• Astrositom

• Ependimoma

### **Tedavi Yanıtının Değerlendirmesinde Somatostatin Reseptör PET/BT Kullanımı**

In-111-Octreotid sintigrafisinin tedavi takibinde kullanılması önerilmemekle<sup>(15)</sup> birlikte Ga-68 ile işaretli somatostatin analoglarının kullanıma girmesi PET/BT görüntülemesinin planar görüntüleme yöntemlerine olan üstünlüklerinin faydalanılmasını sağlamıştır. PRRNT tedavisine yanıtı değerlendirilmede 68Ga-DOTA-peptitleri ile yapılan PET/BT'nin konvansiyonel metotlara oranla üstün olduğu gösterilmiş ancak tek başına SUDmax (maksimum standart uptake) değerlerindeki değişiklik-

lerin tedavi yanıtını değerlendirmede klinik öneminin olmadığı gösterilmiştir<sup>(17)</sup> EANM-IAEA-SNMMI ortak klavuzu da Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC'un tedavi yanıtını değerlendirmesinde kullanılabilceğini belirtmişlerdir. Ga-68 ile işaretli DOTATATE, DOTANOC ve DOTATOC'un benzer klinik sonuçları olduğu, tedavi yanıtı için bu üç peptidin de kullanılabilceğini ancak her bir olguda takip çalışmalarının tedavi öncesi kullanılan peptid ile yapılması gerektiği unutulmamalıdır<sup>(18, 7)</sup>.

EANM klavuzlarında, iyi diferansiye NET'lerde PRRNT tedavisinde her siklusta verilmesi planlanan 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOC PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir Ancak progresyon şüphesi varlığında octreotid PET/BT veya radyolojik yöntemlere şüphe duyulduğu an başvurulabileceği unutulmamalıdır<sup>18</sup>. Avrupa Onkoloji Derneği (ESMO) klavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası 3 aylık aralıklarla takip önermektedir. PRRT sonrası da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir<sup>(19)</sup>.

PRRT sonrası yapılan tedavi sonrası görüntülemele-  
rinin de somatostatin reseptör sintigrafisine benzer değerlendirme imkanı sunmaktadır. Bu görüntüler ile daha önceki tedavilerin yanıtları hakkında genel bir değerlendirme yapılabilir<sup>(18)</sup>. Görüntüleme sırasında SPECT/BT kullanılıyorsa, sst reseptörü ekprese etmeyen yeni bir lezyon saptanması durumunda olgunun tedavi süresinin tamamlanması beklemeden yeniden evreleme yapılması önerilir.

Kemik metastazlarının sistemik tedavilere verdiği yanıtların solid lezyonlardan farklı olduğu bilinmektedir ve bu nedenle RECIST 1.1 kriterlerinde sklerotik lezyonlar hedef lezyon olarak kabul edilmemektedir. Litik lezyonlar ise yumuşak doku komponenti içerdiği takdirde hedef lezyon olarak kabul edilip bu kriterler kapsamında değerlendirilebilecektir<sup>(20)</sup>.

El van Viliet ve arkadaşları metastatik NET tanılı olgularda PRRT sonrasında kemik metastazların tedaviye yanıtını değerlendirmek amacıyla olguların yumuşak doku lezyonları, kemik metastazları ve tümör belirteçlerini incelemişlerdir. 42 olgu içeren bu çalışmada tümör belirteçlerinde düşüş ve yumuşak doku lezyonlarında regresyon izlenen vakalarda kemik metastazlarında BT yoğunluklarında (Hounsfield Unit) ve boyutlarında artış meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca daha önce BT'de görünür olmayan ama SRS ile görülebilen lezyonların tedaviye bağlı sklerotik karakter alabileceği, bunun da yeni gelişmiş bir lezyonu taklit edebileceği belirtilmiştir. Özetle sadece BT ile yapılan değerlendirmede tedaviye bağlı sklerotik değişikliğin progresif hastalıktan ayırma-

nın her zaman mümkün olmadığı, daha önceki çalışmalarda izlenen sklerotik lezyonlarda ise yeni gelişmiş osteoblastik metastaz veya tedaviye yanıt olarak gelişen skleroz ayırımı yapılmasını güç olduğu unutulmamalıdır<sup>(21)</sup>. Bu nedenle kemik metastazı bulunan olgularda tedavi yanıtını değerlendirmek için Octreotid PET/BT kullanılması önerilir.

EANM klavuzlarında iyi diferansiyasyon NET'lerde PRRNT tedavisinde planlanan 3 veya 4 kürlük uygulamalar sonrasında son tedaviden 3 ay sonra somatostatin PET/BT çalışmasının yapılması gerektiği belirtilmiştir<sup>(18)</sup>. Ancak progresyon şüphesi varlığında somatostatin PET veya radyolojik yöntemlere şüphe duyulduğu an başvurulabileceği unutulmamalıdır<sup>(18)</sup>.

### Hereditör Sendromlarda Somatostatin Reseptör PET/BT Kullanımı

Nöroendokrin tümörler ile birlikteliği en sık karşılaşılan hereditör kanser sendromu 1/30.000 görülme oranına sahip MEN sendromlarıdır. Paratiroid, pankreas ve hipofiz tümörleri ile karakterize MEN-I sendromunda gastrinoma ve insülinoma sık olarak görülmektedir. Konvansiyonel SRS'nin MEN sendromlarında kullanımı tam olarak bilinmemekle birlikte Somatostatin PET/BT'nin MEN sendromlu hastalarda metastaz araştırması için öncelikle tercih edilmesi gereken yöntem olduğu gösterilmiştir<sup>(22)</sup>. Froeling ve arkadaşları tarafından Ga-68 DOTATOC PET/BT 'nin MEN tanılı olgularda %50'e ulaşan oranlarda terapötik yaklaşımı değiştirdiği gösterilmiştir<sup>(23)</sup>. Yoğun somatostatin reseptörü ekspresyonu izlenmesinin tümörlerin diferansiasyonu hakkında bilgi sağlaması ve hastalarda daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte tümörlerin hormonal açıdan fonksiyonel durumu hakkında bilgi vermediği unutulmamalıdır<sup>(22)</sup>. Ayrıca MEN sendromlarında karşılaşılan paratiroid adenomları ve hiperplazisinin de SRS ile değerlendirilemeyeceği unutulmamalıdır<sup>(23)</sup>.

Ektopik adrenakortikotropik hormon (ACTH) sendromu, Cushing sendromunun daha az görülen nedenleri arasındadır. ACTH'nin hipofiz kökenli olmadığı gösterildiğinde ilk basamakta radyolojik yöntemlerle odak aranmaktadır. Ancak %20 vakada BT ve MRI ile odak saptanamamaktadır. Primer odağın konvansiyonel yöntemlerle bulunamadığı bu olgularda SRS yapılması önerilmektedir<sup>(24, 25)</sup>.

İleri evre NET'lerde en sık metastaz karaciğer, lenf nodları ve kemik ve akciğerlerde saptanmaktadır. Ancak Baum ve ark. yaptığı çalışmaya göre somatostatin PET/BT ile %2.25'e ulaşan oranlarda kardiyak, meme parankimi, retroorbital bölge, cilt, uterus, beyin, kas, dalak, testis ve seminal vezikül gibi beklenmedik lokalizasyonda metastazlar saptanabilmektedir<sup>(26)</sup>.

### Somatostatin Reseptör Görüntülemesinde Yalancı Pozitiflik Nedenleri

Yapılan metaanalizlerde nöroendokrin tümörlerde somatostatin PET/BT'nin spesifitesi %91 (%95 CI: 82-97) sensitivitesi de %93 (%95 CI: 91-95) bulunmuştur<sup>(27)</sup>. Bu yüksek sensitivite ve spesifiteye rağmen yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlarla karşılaşabileceği unutulmamalıdır. Yalancı negatif sonuçlar daha çok somatostatin reseptör ekspresyonunun düşük olduğu az diferansiyasyon NET'lerde karşılaşılmaktadır ve bu nedenle çalışmalar değerlendirilirken histolojik sınıflandırma mutlaka bilinmelidir<sup>(27)</sup>. Somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren meme kanseri, lenfoma gibi tümörler ikinci primer olarak izlenebileceği unutulmamalıdır (fig. 3). Sst tip 2 ekspresyonu yapan ve özellikle kraniumda sık görülen, genellikle benign seyreden menengioma, lar metastaz olarak yorumlanmamalıdır. Vertebralar ve pelvik kemiklerde izlenen "polka-dot sign" ile karakterize hemangiomalar benign yapılar olup somatostatin reseptör ekspresyonu gösterebilmektedirler<sup>(28, 29)</sup>. Literatürde tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklar ile fibröz displazide de artmış uptake görülebileceği belirtilmiştir<sup>(30)</sup>.

Pankreasın fizyolojik somatostatin reseptör ekspresyonu diffüz uptake'e yol açtığı gibi unsinat prostele de belirgin düzeyde fizyolojik uptake'e yol açabilirler<sup>(31)</sup>. Splenosis veya ektopik dalak, normal dalak parankiminde izlenen fizyolojik uptake nedeniyle yalancı pozitifliğe yol açabilir<sup>(32)</sup>.

Kagna ve arkadaşlarının 182 hasta ile yaptığı çalışmada benign prostat hipertrofinde, myoma uteride, meme parankiminde, akciğerde fibrozis izlenen alanlarda 68-Ga-DOTA-NOC uptake'i izlenmiştir. Kas-iskelet sisteminde ise osteoartrit, dejeneratif değişikliklerde, entesopatide, fibröz displazide ve dental hastalıklarda değişikliki yoğunluklarda 68-Ga-DOTA-NOC tutulumu izlenmiştir. Ayrıca primer tümör ile ilişkisiz lenfatik alanlarda düşük yoğunlukta 68-Ga-DOTA-NOC uptake'i gösteren (SUDmaks:2,3±0,8) benign görünümü lenf nodları izlenebileceğini belirtmişlerdir<sup>(33)</sup>.

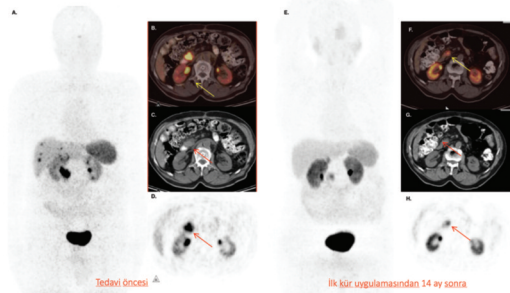
### NET'lerde <sup>18</sup>F-FDG PET/BT Kullanımı

<sup>18</sup>F-FDG (18-Floro-deoksi-Glukoz) onkolojik çalışmalarda en sık kullanılan PET ajanı olmakla birlikte iyi diferansiyasyon NET'lerde tümörün nispeten yavaş metabolizmasına bağlı olarak düşük tümör/arkaplan oranına sahip olması nedeniyle ilk planda tercih edilmemektedir ve somatostatin PET/BT'nin ile <sup>18</sup>F-FDG PET/BT'nin karşılaştırmalı çalışmalarında bu grupta SRS daha üstün bulunmuştur<sup>(34)</sup>. Ancak her ne kadar somatostatin PET/BT'nin NET'lerde üstün olduğu gösterilse de SRS ile <sup>18</sup>F-FDG PET arasında "flip-flop" fenomeni olduğu



belirtilmiştir. Bu nedenle SRS negatif olan G1/G2 NET tanılı hastalarda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET tamamlayıcı yöntem olarak önerilmiştir. Ayrıca az diferansiye (Grade 3) NET'lerde  $^{18}\text{F}$ -FDG PET görüntüleme de SRS yerine önerilmektedir<sup>(35)</sup>. Ancak Severi ve arkadaşları  $^{18}\text{F}$ -FDG PET görüntülemenin düşük gradeli NET'lerde PRRNT tedavisine yanıtını tahmin etmede faydalı olduğu ve  $^{18}\text{F}$ -FDG afinitesi yüksek NET'lerde PRRNT'den daha düşük oranda yanıt aldığını göstermişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak  $^{18}\text{F}$ -FDG PET'in kullanımının sadece az diferansiye NET'lerle sınırlandırılmaması gerektiğini ve en azından ilk evreleme aşamasında iyi diferansiye NET'lerde de kullanılması gerektiğini öne sürmüşlerdir<sup>(36)</sup>.

Tümör heterojenitesi NET'lerde sık olarak karşımıza çıkmaktadır ve her hastada farklı diferansiyasyon seviyelerine sahip lezyonlar saptanabilmektedir<sup>(37)</sup>. Bilindiği üzere sst reseptörü ekspresyonunun diferansiyasyonla ilişkili olduğu ve farklı diferansiyasyon seviyelerinin yol açacağı düşük reseptör ekspresyonu gösteren lezyonların SRS ile saptanamamasına, daha önemlisi PRRNT'nin tercih edilmemesine yol açabileceği düşünülmektedir.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET ve SRS'nin kombine olarak kullanımının toplam hastalık yükünün daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı ve çok farklı tedavi seçeneklerinin bulunduğu NET'lerde doğru, kişiselleştirilmiş tedavi gruplarının seçilmesini kolaylaştıracağı öne sürülmüştür<sup>(38)</sup>.



### Vaka 1: Tedavi yanıtı:

Pankreas NET tanılı olguda uzun etkili somatostatin analogları kullanılırken uygulanırken progresyon saptanması nedeniyle yapılan Ga-68-DOTATATE PET/BT çalışmasında pankreas başı lokalizasyonlu primer tümör ve karaciğer her iki lobunda izlenen metastatik lezyonlarda yoğun somatostatin reseptör ekspresyon izlenmiştir. 3 Kür Lut-177-DOTATATE uygulanan olguda 14 ay sonra yapılan ikinci Ga-68-DOTATATE PET/BT'de karaciğerde metastaz olarak değerlendirilecek lezyon izlenmemiş olup pankreas başında yerleşimli primer tümörde regresyon izlenmiştir (Tedavi öncesi yapılan Ga-68-DOTATATE PET/BT'nin A.MIP, B. Aksiyel PET-BT füzyon, C. aksiyel BT, D. Aksiyel PET görüntüleri; tedavi sonrası yapılan Ga-68-DOTATATE PET/BT'nin

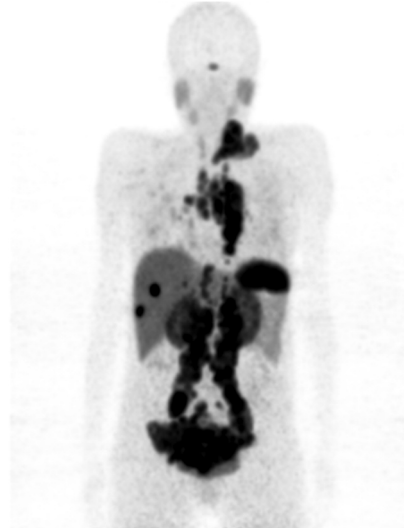
### NET'lerde Diğer Nükleer Tıp Görüntüleme Teknikleri

$^{18}\text{F}$ -DOPA (3, 4-dihydroxy-6-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-phenylalanine) aromatik bir aminoasidin  $^{18}\text{F}$  ile işaretlenmesi sonucu elde edilir ve NET'ler için SRS ile benzer diyagnostik etkinliği vardır. Metabolik radyofarmasötikler içerisinde NET'ler için en çok araştırılmış olan PET ajanlarından biridir. Ancak SRS ile PRRNT tedavi değerlendirmesi yapıldığı için  $^{18}\text{F}$ -DOPA NET'ler için ilk seçenek değildir ve seçilmiş vakalarda kullanılması önerilmektedir<sup>(39)</sup>.

$^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine) sintigrafisi feokromasitoma için en gelişmiş fonksiyonel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte diğer NET'ler için ilk seçenek olarak değerlendirilmemektedir ve ancak SRS negatif veya yüksek proliferasyon indeksli NET'lerde kullanılması önerilmektedir. SRS negatif NET'lerde palyatif  $^{131}\text{I}$ -MIBG tedavisinin planlandığı durumlarda da  $^{123}\text{I}$ -MIBG görüntülemesinin kullanılabilirliği belirtilmiştir<sup>(34)</sup>.

$^{11}\text{C}$ -HTP (Hidroksitriptofan) da NET'lerde görüntüleme için denenmiş ancak fizyolojik pankreas uptake'den dolayı izlenen bölgelerin değerlendirme zorluğu ve radyofarmasötüğün kompleks üretim metodolojisi nedeniyle rutin kullanıma girememiştir<sup>(40)</sup>.

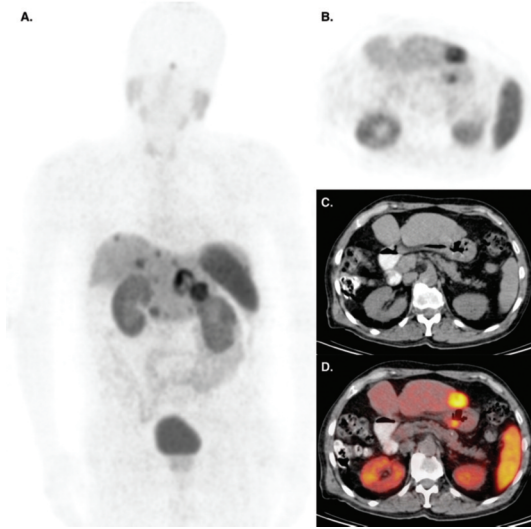
E.MIP, F. Aksiyel PET-BT füzyon, G. aksiyel BT, H. Aksiyel PET görüntüleri)



### Vaka 2: Gastrin Yüksekliği

Zollinger Ellison sendromu bulunan olguda yapılan Ga-68-DOTATATE PET/BT çalışmasında mide korpusunda yerleşimli yaklaşık olarak 1.2cm boyutunda so-

matostatin reseptör ekspresyonu gösteren primer tümör ( A. MIP, B. Aksiyel kesit PET, C. Aksiyel kesit BT, C, aksiyel kesit PET/BT füzyon) ve karaciğer her iki lobunda yopun somatostatin reseptör ekspresyonu gösteren metastatik multiple nodüler-kitlesel lezyonlar izlenmiştir.



### Vaka 3:

27 yaşında kadın hastada karaciğerde nöroendokrin tümör metastazı saptanmıştır. Primer odak araştırması amacıyla yapılan Ga-68-DOTATATE PET/BT çalış-

masında pelvis yerleşimli gross kitlesel lezyonda, karaciğer her iki lobunda bulunan metastatik lezyonlarda ve batın-pelvis, mediastinal ve servikal bölgelerdeki yaygın konglomere LAP'larda yoğun somatostatin ekspresyonu izlenmiştir (Ga-68-DOTATATE PET'in MIP görüntüsü)

### KAYNAKLAR

1. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1995;16(3):86-88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7792934>. Accessed March 2, 2014.
2. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med.* 1993;20(8):716-731. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8404961>. Accessed November 7, 2012.
3. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(3):273-282. doi:10.1007/s002590050034.
4. Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):190-207. doi:10.1053/j.semnuclmed.2012.01.002.
5. Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue J. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2001; 28(7):836-846. doi:10.1007/s002590100541.
6. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(10):2004-2010. doi:10.1007/s00259-010-1512-3.
7. Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(8):1271-1277. doi:10.1007/s00259-012-2123-y.
8. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med.* 2007;48(4):508-518. doi:10.2967/jnumed.106.035667.

9. Arnold R, Chen Y-J, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009; 90(2):227-233. doi:10.1159/000225952.
10. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren a. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7(July):vii124-vii130. doi:10.1093/annonc/mds295.
11. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics*. 2012;2(5):437-447. doi:10.7150/thno.3645.
12. Pape U-F, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-156. doi:10.1159/000335629.
13. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2012;53(11):1686-1692. doi:10.2967/jnumed.111.101675.
14. Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the Management of Neuroendocrine Tumors: The Referring Physician's Perspective. *J Nucl Med*. 2014;56(1):70-75. doi:10.2967/jnumed.114.148247.
15. Kulke MH, Bergsland E, Emerson L, et al. Neuroendocrine Tumors, version 1.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. December 2014.
16. Khan MU, Khan S, El-Refaie S, Win Z, Rubello D, Al-Nahhas a. Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35(6):561-567. doi:10.1016/j.ejso.2009.01.007.
17. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2009;50(9):1427-1434. doi:10.2967/jnumed.108.053421.
18. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-816. doi:10.1007/s00259-012-2330-6.
19. Öberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v223-v227. doi:10.1093/annonc/mdq192.
20. Eisenhauer E a, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
21. van Vliet EI, Hermans JJ, de Ridder MA, et al. Tumor response assessment to treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors: differential response of bone versus soft-tissue lesions. *J Nucl Med*. 2012;53(9):1359-1366. doi:10.2967/jnumed.112.102871.
22. Naswa N, Bal CS. Divergent role of 68Ga-Labeled somatostatin analogs in the workup of patients with NETs: AIIMS experience. *Recent Results Cancer Res*. 2013;194:321-351. doi:10.1007/978-3-642-27994-2-17.
23. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med*. 2012;26(9):738-743. doi:10.1007/s12149-012-0634-z.
24. de Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med*. 1994;96(4):305-312. doi:10.1016/0002-9343(94)90059-0.
25. Özkan ZG, Kuyumcu S, Balköse D, et al. The value of somatostatin receptor imaging with In-111 Octreotide and/or Ga-68 DOTATATE in localizing Ectopic ACTH producing tumors. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2013;22(2):49-55. doi:10.4274/Mirt.69775.
26. Carreras C, Kulkarni HR, Baum RP. Rare metastases detected by (68)Ga-somatostatin receptor PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res*. 2013;194:379-384. doi:10.1007/978-3-642-27994-2\_20.
27. Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012;42(1):80-87. doi:10.1007/s12020-012-9631-1.
28. Brogssitter C, Hofmockel T, Kotzerke J. 68Ga DOTATATE Uptake in Vertebral Hemangioma. *Clin Nucl Med*. 2013; 00(00): 68-69. doi:10.1097/RLU.0000000000000282.

29. Henze M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Milker-Zabel S, et al. Characterization of 68Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotide Kinetics in Patients with Meningiomas. *Vol 46.*; 2005. doi:46/5/763 [pii].
30. Kuyumcu S, Özkan ZG, Sanli Y, et al. Physiological and tumoral uptake of (68)Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation. *Ann Nucl Med.* 2013;27(6):538-545. doi:10.1007/s12149-013-0718-4.
31. Jacobsson H, Larsson P, Jonsson C, Jussing E, Grybäck P. Normal Uptake of 68Ga-DOTA-TOC by the Pancreas Uncinate Process Mimicking Malignancy at Somatostatin Receptor PET. *Clin Nucl Med.* 2012;37(4):362-365. doi:10.1097/RLU.0b013e3182485110.
32. Shastry M, Kayani I, Wild D, et al. Distribution pattern of 68Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun.* 2010;31:1025-1032. doi:10.1097/MNM.0b013e32833f635e.
33. Kagna O, Pirmisashvili N, Tshori S, Freedman N, Israel O, Krausz Y. Neuroendocrine tumor imaging with 68Ga-DOTA-NOC: physiologic and benign variants. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(6):1317-1323. doi:10.2214/AJR.14.12588.
34. Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(5):704-712. doi:10.2967/jnu-med.109.069765.
35. Belhocine T, Foidart J, Rigo P, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun.* 2002;23(8):727-734. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124477>.
36. Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):881-888. doi:10.1007/s00259-013-2369-z.
37. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(6):853-860. doi:10.1097/PAS.0b013e31821a0696.
38. Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using 68Ga-DOTA-NOC PET-CT and 18F-FDG PET-CT: competitive or complementary? *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):e27-e34. doi:10.1097/RLU.0b013e31827a216b.
39. Becherer A, Szabó M, Karanikas G, et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1161-1167. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15235062>. Accessed March 4, 2014.
40. Ambrosini V, Tomassetti P, Franchi R, Fanti S. Imaging of NETs with PET radiopharmaceuticals. *Q J Nucl Med Mol imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med [and] Int Assoc Radiopharmacol (IAR), [and] Sect Soc Radiopharm.* 2010;54(1):16-23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20168283>. Accessed March 4, 2014.





# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET)'DE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Sümer Yamaner

*İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi*

## Genel Bilgi

Organizmadaki farklı organ sistemlerine dağılmış olarak bulunan ve birtakım peptid ve nöropeptidler salgılayan hücrelerden kaynaklanan tümörler Nöroendokrin Tümör (NET) başlığı altında incelenirler. Nöroendokrin hücreler (NEH), nöral uyarıya peptid sekresyonu ile yanıt vererek “Nöroendokrin Entegrasyon” (NEE) olarak tanımlanan işlevi sağlayan hücrelerdir. Organizmada NEE merkezleri hipotalamus ve hipofiz olarak bilinmektedir.

NEH'ler çok sayıda farklı peptid üretip salgılamakta dırlar. Ayrıca her organ sisteminde o sisteme özgü bir NEH popülasyonu bulunmaktadır. Bunun sonucu olarak, NET tanımı son derece heterojen bir tümör grubunu tanımlamaktadır.

NET'ler ilk olarak 20. yy başlarında ince bağırsakta farkedilmiş ve diğer tümörlerden ayrımı yapılmıştır. Kanserle benziyor olmalarına rağmen daha farklı ve yavaş seyrettikleri için “kansere benzer” anlamında “karsinoid” olarak adlandırılmışlardır. Zamanla bu tümörlerin bazılarının habis davranış gösterebildikleri de farkedilmiştir. Ancak bağırsağın bu tümörleri uzun bir dönem boyunca, pulmoner ve pankreatik NET'ler de tek bir grup halinde “karsinoid” olarak isimlendirilmiştir.

NEH'ler, amin prekürsörlerini alıp dekarboksile ederek biyolojik aktif aminler sentezledikleri ve bunları uygun nöral uyarılarla salgıladıkları için “Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, APUD” hücreleri olarak da adlandırılmışlardır. Dolayısıyla bu hücrelerden köken alan neoplazmlara da “APUDoma” adı verilmiştir<sup>(1)</sup>.

Tanımlanmaları ve sınıflanmaları böylesine karmaşık olan bu tümörler için uzun süre farklı ve kafa karıştırıcı [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

sınıflamalar kullanılmış olsa da günümüzde Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması genel kabul görmektedir.

## Sıklık

NET'lerin en sık görüldükleri organlar mide, ince ve kalın bağırsak, rektum ve pankreasır. Bu nedenle tanıma bir alt başlık olarak “Gastro Entero Pankreatik, GEP” ifadesi eklenmiştir. Apandisin tümörleri arasında sıklık olarak birinci sırada NET gelmektedir (karsinoid).

NET'lerin “GEP” dışında en sık rastlanan yerleşimi de akciğerdir. Akciğerde bronş kaynaklı, tipik ve atipik karsinoid, küçük hücreli akciğer kanseri ve büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri şeklinde karşımıza çıkabilirler. Timus, tiroid (medüller karsinom), hipofiz, paratiroid, karaciğer, safra kesesi, sürrenal medulla tümörleri (feokromositoma), periferik sinirler, meme, genitoüriner sistem ve deri de NET kökeni olabilecek organ sistemleridir.

Pankreastaki NET'ler “pankreas adacık tümörleri” ya da “pankreasın endokrin tümörleri” olarak da adlandırılmıştır. Pankreasın tümörlerinin ezici çoğunluğu ekzokrin pankreasın tümörleri olup NET'ler tüm tümörler içinde % 1 – 2'lik bir bölümü oluşturmaktadırlar. Pankreatik NET'lerin % 60 kadarı ya herhangi bir salgı yapmazlar ya da yaptıkları salgı klinik semptomlara yol açmaz.

Genel olarak GEP-NET insidensinin artmakta olduğu ve halen yıllık yüz binde 5.25 dolaylarında olduğu belirtilmektedir<sup>(2,3)</sup>.

## Klinik

Farklı organ sistemlerinin farklı peptidler salgılayan tümörleri olabileceği için klinik bulgular çok geniş bir

spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Her NET aktif bir salgı yapıyor olmak zorunda değildir. Hatta histolojik olarak sekresyon granüllerinde gösterilen peptidlerin salgılanıyor olmaları da şart değildir. Bu nedenle klinik bulgular önemli oranda heterojendir. Klinik bulguların hemen tümü nonspesifiktir ve gıda allerjisinden anksiyeteye, peptik ülser hastalığından hassas bağırsak sendromuna, menapozdan tirotoksikoz, alkolizmden astım kadar çok farklı durumla karışabilmektedir. Bu da tanıda gecikmeye sebep olmaktadır. Genellikle tanı için geçen sürenin 5 – 7 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir. Aktif salgı yapan tümörlerde tanının daha erken konulabilmesi de bilinmektedir.

Tümör kitlesinden kanama ve kitleye ya da fibroze bağlı bağırsak tıkanmaları da görülebilir.

Özellikle orta bağırsak (midgut) kökenli NET'ler daha belirgin olmak üzere tüm GEP-NET'lerin yaklaşık % 10'u belirgin bir sekresyon ile "Karsinoid Sendrom" adı verilen klinik duruma yol açmaktadır. Tümörün yerleşimi portal ven alanında olduğu için salgılanan peptidler genellikle karaciğerde metabolize olurlar. Bu nedenle karsinoid sendromun görülmesi sıklıkla karaciğer metastazı habercisidir<sup>(4)</sup>.

### Tanı

Heterojen bir tümör grubundan söz edildiği için tanısal yaklaşımlar da farklılıklar gösterebilmektedir. İş daha da karmaşıklaştıran nokta ise, tarihsel süreç boyunca ortaya çıkan terminoloji değişiklikleridir.

GEP-NET tanısı histolojik bir tanıdır. Tümörü klinik olarak başka bir tümör çeşidinden ayırmak kolay değildir. Bu nedenle kesin tanı ancak mikroskop altında ve immunhistokimya (IHK) ile konulabilmektedir. Histopatolojik tanı için endoskopik biyopsiler, iğne biyopsileri ya da rezeksiyon materyeli kaynak olabilir.

İmmünohistokimya (IHK) çalışmalarında GEP-NET'lerin bir ortak nöroendokrin görünüm sergilemeleri beklenir. Ön planda Kromogranin A ve Sinaptofizin gelmektedir. Nöron spesifik enolaz (NSE) ve CD56 pozitifliği de GEP-NET'lerde sıkı ancak bu iki belirteç bu tümör türü için spesifik değildir. Bunlara ek olarak spesifik hormonlara (serotonin, gastrin, insülin, glukagon vb) yönelik çalışma da yapılabilir. IHK çalışmasının önemli bir ayağı da Ki-67'dir. Zira yeni sınıflamada Ki-67 değeri belirleyici rol almaktadır<sup>(5)</sup>.

### Tipler, Evreleme ve Risk Belirleme

Daha önce de belirtildiği gibi, GEP-NET sınıflaması birçok kez değişikliğe uğramıştır. Güncel olarak 2010

yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflama tercih edilmektedir.

Epitelyal kanserlerde habis selim ayrımı çok nettir. İnvazyon başladığında habasetten söz edilir. Ancak gastrointestinal stromal tümörler (GIST) hakkında elde edilen deneyim bu konuda bir yeniden öğrenme sürecini beraberinde getirmiştir. Bu tümörlerde habis ve selim diye bir ayrım söz konusu olmayıp her GIST potansiyel habis kabul edilir. Yineleme riskinden söz edilir. İşte NET'ler için de benzer bir bakış açısı söz konusudur.

2010 WHO sınıflamasına göre GEP-NET sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1: GEP-NET WHO Sınıflaması**

WHO1	NET (Nöroendokrin Tümör) G1	Ki-67 < % 2
WHO2	NET (Nöroendokrin Tümör) G2	Ki-67 % 3 - % 20
WHO3	NEC (Nöroendokrin Karsinom) G3	Ki-67 > % 20

Tüm tümörlerde olduğu gibi GEP-NET tedavisinde de tedaviye başlamadan önceki evreleme uygun bir tedavi planlaması için şarttır. Bu amaçla Avrupa Nöroendokrin Tümör Birliği (European Neuroendocrine Tumor Society) tarafından yerleşim yerlerine göre farklı TNM sınıflamaları önerilmiştir. Tedavi planlaması öncesinde bu amaçla tümör yerleşim yerine göre bilgisayarlı tomografi ve/veya MR görüntülemeye ek olarak Somatostatin Reseptör Sintigrafisi, Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE PET görüntülemeleri, C-5HTP, F-DOPA ya da F-DG PET incelemeleri ile ayrıntılı bir değerlendirme yapılması önerilir. Söz konusu tümörler sık rastlanmayan lezyonlar oldukları için mümkün olduğunca deneyimli merkezlere yönlendirilmeleri ve bu konuda yeterli altyapıya sahip olmayan merkezlerde tabir caiz ise heba edilmemeleri de çok önemlidir. Son verilere göre midgut kökenli GEP-NET'lerde genel beş yıllık sağkalım %60 civarında iken, spesifik merkezlerde metastatik GEP-NET'lerde beş yıllık sağkalım %75 düzeyindedir. Bu rakamlar bu tümörlerin neden özel merkezlere yönlendirilmesi gerektiğini açıkça ortaya koymaktadır<sup>(1)</sup>.

### Tedavi

Diğer birçok tümörde olduğu gibi GEP-NET için de ideal tedavi radikal cerrahi rezeksiyondur. Küratif bir rezeksiyon ince bağırsak yerleşimli NET'lerde Evre I ve II için beş yıllık %100'e yakın, Evre III için %95 gibi sağkalım oranlarına yol açmaktadır. Metastatik olgularda ise mümkünse primerin cerrahi olarak çıkarılması fibrozis ve bağırsak tıkanıklığı gibi potansiyel sorunları engellemekte, yaşam kalitesini artırmaktadır. Her ne kadar prospektif randomize çalışma verileri olmasa da böyle bir rezeksiyonun sağkalıma da olumlu etkisi ola-

bileceği düşünülmektedir. Ancak kısa bağırsak sendromuna yol açabilecek derecede masif rezeksiyonlardan kaçınılması gereklidir.

### Cerrahi İlkeler

Daha önce de belirtildiği üzere tüm NET'ler belirli bir oranda habaset potansiyeline sahiptir. Bu nedenle mide, ince bağırsak, apandis ve rektum ile pankreasın insülinomaları 2 cm çapın altında oldukları sürece kısıtlı eksizeyonlarla tedavi edilebilirken daha büyük tümörlerde radikal rezeksiyonlar zorunludur.

Rezeksiyon tümörün yerleştiği organa göre planlanmalıdır. Negatif cerrahi sınır sağlanması ve yayılım yolundaki lenf düğümlerinin en bloc çıkarılması temel cerrahi ilke olmalıdır.

Pankreas NET'lerinde lezyonun boyutuna ve yerleşim yerine göre Whipple ameliyatı, pankreas kuyruk rezeksiyonu ya da tümör enükleasyonu gibi seçenekler göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak pankreas yerleşimli NET'lerde habaset riski daha yüksek olacağı için genellikle daha radikal ameliyatlardan tercih edilmesi doğru olacaktır. Tabii bu karar verilirken hastanın komorbiditeleri ve cerrahi riski de göz önünde tutulmalıdır. Pankreas yerleşimli NET'lerde ise sıklıkla tanı konulduğunda sistemik yayılım mevcuttur ve genellikle cerrahi girişim düşünülmemelidir<sup>(1, 6, 7)</sup>.

İleri ve metastatik hastalıkta eğer total tümör kütlelerinin % 70'i ya da daha fazlası çıkarılabilecekse sitoreduktif cerrahi düşünülmelidir. Bu şekilde hem endokrin semptomlar daha rahat kontrol altına alınabilir hem de daha etkin bir sistemik tedavi planlanabilir. Karaciğer metastazlarına yönelik radikal cerrahi girişimler ve lokorejyonel tedavileri karşılaştıran yeterli prospektif randomize veri olmadığı için hastalar mümkün olduğunca multidisipliner konsey kararları ile tedaviye alınmalıdır. Lokorejyonel tedaviler arasında radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), selektif internal radyoterapi (SIRT) gibi seçenekler mevcuttur<sup>(8)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Klöppel G, Heitz PU. Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. In *Spezielle pathologische Anatomie, Bd 14. W. Doerr & G. Seifert, Springer. Berlin. Eds. 1981; 1079-1135.*
2. 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. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063-3072.
3. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23(7): vii124-vii130.
4. Sweeney JF, Rosemurgy AS. Carcinoid Tumors of the Gut. *Cancer Control* 1997; 4(1): 18-24.

GEP-NET cerrahisinde sık karşılaşılan sorunlardan birisi de lezyonun yerinin ameliyatta belirlenmesidir. Büyük kitleler oluşturmayan, özellikle pankreas yerleşimli NET'lerde, bu amaçla, ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında kullanılabilen birçok görüntüleme yönteminin faydalanılması gerekir.

Farklı radyoaktif iz sürücüler kullanılarak ve bir el gamma kamerası yardımıyla (Handheld Gamma Detection Probe, HGDP) ameliyatta yer belirlemesi yapılabilir. Bu yöntemle rezeksiyon tamamlandıktan sonra rest tümör kontrolünün de yapılması mümkündür. Ancak çok ciddi deneyim gerektiren bir yöntem olduğu unutulmamalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan iz sürücü 111In-pentetreotide'dir. Bu molekül, somatostatin (SS2, SS5) reseptörlerine bağlanarak yer belirlemede yardımcı olmaktadır. HGDP uygulaması, geniş görüş alanlı gamma kamera (Large Field of View Gamma Detection Probe, LFGDP) ile desteklendiğinde gastrinoma lokalizasyonu başarısının arttığı görülmüştür<sup>(9)</sup>.

Klinikte sıklıkla karşılaşılan bir durum, apandektomi sonrası gelen "karsinoid tümör" sonucudur. Apandis NET'lerinin büyük çoğunluğu ince bağırsak NET'leri gibi, küçük bir bölümü ise kolon NET'leri gibi davranırlar<sup>(10)</sup>. Apandis NET'leri sıklıkla apandisite yol açarak erken tanındıkları ve tedavi edildikleri için genelde selim bir klinik seyir izlerler. Apandektomi sonrası karsinoid tümör tanısı alan bir hastada patoloji raporu bazı parametreleri net olarak tanımlamalıdır. Ancak bu şekilde olası ileri tedaviler hakkında fikir yürütebilir. Lezyon 2 cm'den küçük ise, herhangi bir lenfovasküler ve mezoapendisyal invazyon göstermiyorsa ve düşük proliferatif indeksle sahip ise bu durumda apandektomi yeterli bir tedavi olarak görülebilir. Ancak bu tanımlanan parametrelerden birisi bile varsa ya da lezyon apandis kökünden çekuma doğru ilerliyorsa formal bir radikal sağ hemikolektomi yapılması gerekecektir. Bu şekilde ameliyat edilen hastaların yaklaşık % 20'sinde kalıntı hastalık saptanabilmektedir<sup>(11)</sup>.

5. Dierdorf SF; *Carcinoid tumor and carcinoid syndrome. Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16(3): 343-347.
6. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al.: *Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology* 2004; 80(6): 394-424.
7. Akerstrom G, Hellman P. *Surgery on neuroendocrine tumours. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 87-109.
8. Kianmanesh R, O'Toole D, Sauvanet A et al. *Surgical treatment of gastric, enteric pancreatic endocrine tumors. Part 2. treatment of hepatic metastases. J Chir (Paris)* 2005; 142: 208-219.
9. Sarmiento JM, Que FG. *Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 231-242.
10. Hall NC, Bluemel C, Vidal-Sicart S, Povoski SP. *Radioguided Surgery for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. In eds. Herman K, Nieweg OE, Povoski SP. Radioguided Surgery: Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice. Springer, 2016: 299-310.*
11. Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al. *The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer* 2005; 104 (11): 2292-2309.
12. Goede AC, Caplin ME, Winslet MC. *Carcinoid tumour of the appendix. Br J Surg* 2003; 90: 1317-1322.



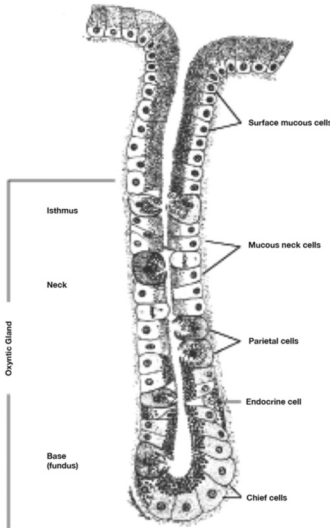


# MİDE NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİNE YAKLAŞIM

Dr. Engin Hatipoğlu, Dr. Sabri Ergüney

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

Nöroendokrin (NE) hücreler, tüm gastrointestinal trakt epitelinde bulunan, serotonin üreten, KCr2 ile boyanan (enterokromafin) hücrelerdir. Kulchitsky hücreleri olarak da adlandırılırlar. Midede mukozal hücrelerin %1-2'si NE, mide oksintik mukozasındaki tüm NE hücrelerin %30-40'ı (sadece midede rastlanan) enterokromafin benzeri (ECL) hücrelerdir (**Şekil 1**). Bu hücreler serotonin değil, histamin üretirler.



Şekil 1-Mide foveolasını (pit) oluşturan hücreler

Pankreas, sindirim kanalı epiteli ve respiratuar epiteldeki NE hücrelerden kaynaklanan, sekretuar özellikleri olan ve sekretuar sendromlara yol açabilen tümörlere NE tümör (NET) denir.

Mide NET'lerin 1970 öncesi tüm gastroenteropancreatik NET (GEPNET)'ler arasındaki payı %2.2 iken, 2000 sonrasında %6'ya çıkmıştır. Polip olarak tanımlanan mide lezyonlarının %0.6-2'si mide NET'leridir<sup>(1)</sup>.

Bu artış, nüfusun yaşlanması, özellikle gastroskopinin rutin hale gelişi, daha fazla polipektomi yapılması ve IHC incelemenin yaygınlaşmasıyla açıklanır. Gerçekten mide NET, çoğu kez insidental saptanır ve semptomatik hale gelişi 5-7 yıl sürer<sup>(2)</sup>.

Mide NET'lerinin 1993'te Rindi<sup>(3)</sup> tarafından tanımlanmış 3 tipi vardır: Tip 1 (kronik atrofik gastrit –CAG ile birlikte), Tip 2 (gastrinoma ile birlikte), Tip 3 (sporadik).

2010 yılında AJCC ve UICC TNM sınıflaması; WHO ise grading sistem önermişlerdir. Söz konusu sınıflamalar, sayının diğer bölümlerinde gösterilmiştir.

## TİP 1

Gıda alındığında antrumda G hücrelerinden salgılanan gastrin, mide korpus ve fundusundaki ECL hücrelerin CCK-2 veya gastrin-CCK (B) reseptörlerine bağlanır. ECL bu uyarıya histamin salgılayarak yanıt verir. Bu da parietal hücrelerde asit sekresyonunu stimüle eder. Asidite artışını, antral D hücreleri somatostatin salgılamak suretiyle G hücrelerinin gastrin salgılamasını inhibe ederek, dengelemeye çalışır. Aklorhidri, asiditeyi yükseltme amacıyla G hücre hiperplazisine, dolayısıyla ECL hücre proliferasyonuna yolaçar. Tip 1 ve 2 mide NET'leri bu noktadan hareketle, hiperplazi→dip lazi→neoplazi sırasıyla gelişirler<sup>(4)</sup>.

Bu kısa fizyoloji/fizyopatoloji hatırlatması, tip 1 ve tip 2 mide NET'lerinin patogenezi açıklar. Tip 1 mide NET, kronik atrofik gastrit (CAG) ile birliktedir. Mide NET'lerinin %70-80'i bu tiptedir. Parietal hücelere karşı gelişen antiparietal antikolar, mide asiditesini düşürüp, gastrin artışına, sonucunda ECL hücre hiperplazisine ve tip 1 NET gelişmesine yolaçar. Uzun vadede bu olasılık, %4-12 (ortalama %5) 'dir<sup>(5)</sup>.

%70-80 kadınlarda ve 5. dekada görülür. Korpusfundusta mültipl, küçük(<1cm), mukoza-submukozaya sınırlı tümörlerdir. İnvazyon/metastaz nadirdir (<%5)<sup>(6)</sup>.

Tanısı çoğu kez insidental olarak, endoskopik polipektomi materyelinin histopatolojik tetkiki sonucunda konur. Endoskopistler mültipl polipoid lezyon ile karşılaştıklarında, tip 1 mide NET'i akıllarına getirmelidir. Lezyonların çoğu fundusta, polipoid ve multipldir (**Şekil 2**). Demir eksikliği ve pernisiyöz anemi uyarıcı olmalıdır. Aşırı gastrin salgısına yanıt verecek parietal hücre çok azaldığından, mide pH'ı 4'ün üzerindedir (tip 2'den ayırıcı tanı). Tanıda serum CgA, gastrinden daha spesifiktir (%35-55 vs. %55-85). Çünkü gastrin, izole CAG'te de yüksektir.

Tip 1 mukoza/submukozaya'ya(M/SM) sınırlı mide NET'lerin %84'ü grade 1'dir. Nadiren muskularis invazyonu ve lenf nod metastazı görülür. Görülse dahi, prognoz çok iyidir. %3 olguda grade 3 NE karsinom gelişir. 2cm'in üzerindeki tümörlerde CAG ve HP ile ilişkili adenokarsinoid tm. görülebilir.

Submukozaya sınırlı <1cm tümörlerde ilave tetkik gerekmez. Yıllık endoskopik takip yeterlidir. Takipte rekürren hastalık yoksa, takip aralığı 2 yıla çıkarılabilir. Bu arada, CAG'in mide adenokanseri için de bağımsız risk faktörü olduğu unutulmamalıdır.

Endoskopide, NET dışında, antrumdan 2, korpus/fundustan 4 biopsi örneği alınmalıdır. Böylece CAG, intestinal metaplazi varlığı değerlendirilir. Tip 1 ve 2'nin ayırılmasında mide sıvısı pH tayini de gerekebilir. Bunun için endoskopi sırasında alınan mide sıvısı yeterlidir. Tip 1'de hipo, Tip 2'de hiperasidite saptanır.

1cm'den küçük tümörlerde rezeksiyon öncesi tümörün M/SM'ya sınırlı olup olmadığı EUS ile değerlendirilmelidir. >1cm tümörlerde, az da olsa nodal metastaz ihtimali olduğundan EMR veya ESD ile tedavi edilmelidirler<sup>(7)</sup>. Bu konuda deneyim özellikle Japon kaynaklı olup, daha çok rektal NET'lerle ilgilidir.

>2cm tümörlerde invazyon ve nodal metastaz MR veya BT ile değerlendirilmelidir.

<2cm ve 6 taneden az lezyon varsa, metastatik olmayan hastalıkta, endoskopik rezeksiyon cerrahi kadar etkilidir. Muskularis ve/veya nodal tutulum varsa, cerrahi endikedir.

3-4 tanesi 1cm'den büyük, 6 taneden fazla veya tek bile olsa >2cm tümör varsa rezeksiyon önerilir<sup>(8)</sup>.

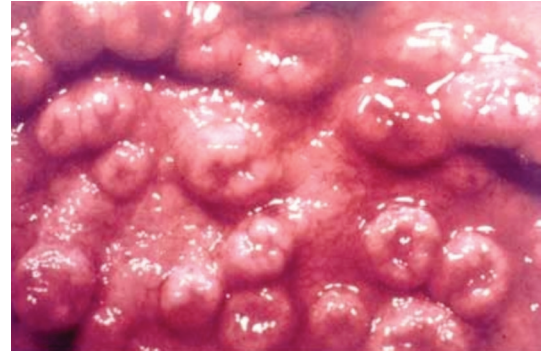
Özetle bugünün görüşü, iyi prognozlu olsalar da >1cm tip 1 tm'lerin –en azından endoskopik olarak-rezeke edilmesi gerektiği şeklindedir. Mamafih, <1.5cm tümörlerde invazyon ve metastaz oranının düşüklüğü nedeniyle takip öneren görüşü reddettirecek kanıt da yoktur. Bu olgularda hastaların komorbiditeleri ve tercihleri de önem taşır<sup>(8)</sup>.

Tip 1 mide NET'lerinin tedavisinde, antrektomi de bir seçenek olarak sunulmuştur. Hipergastrinemi kontrol ederek, %90'ın üzerinde tm. regresyonu sağlayabileceği öne sürülmüştür<sup>(9)</sup>.

Multifokal, invazif ve rekürren hastalıkta antrektomi halen tartışılmaktadır. %50 hastada ECL hiperplazisinin sebat edebileceği, antrektomiye rağmen tm'ün progrese olabileceği bildirilmiştir<sup>(5)</sup>.

Sonuç olarak; Tip 1 mide NET'de antrektominin yeri tartışmalıdır. Teorik olarak, gastrin uyarısının kaldırılması, tümör regresyonuna yolaçabilir. Octreotide'e yanıt alınmıyorsa, öncelikle denenmeli dir<sup>(10)</sup>.

Selektif gastrin/CCK2 reseptör antagonisti olan netazepide, tedavi sonrası 12 haftada tm'lerin sayı ve boyutlarını azaltarak, ümit vaatetmiştir<sup>(11)</sup>. İlerlemiş, non-rezektabl veya rezidüel tümörde Octreoscan, somatostatin analoglarının sağlayacağı yarar hakkında bilgi verebilir.



Şekil 2-Tip 1 mide NET'li bir hastamıza ait rezeksiyon materyelinde mukozadaki lezyonların görünümü

Vagotomi ve uzun süreli asit baskılayıcı tedaviler de, hipergastrinemi ile birliktedir. Helicobacter (+) hastalar, atrofik gastrite adaydırlar. Proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi altındaki HP(+) hastalarda ECL hiperplazi oranı %30'a varır. ECL hücre hiperplazili CAG hasta-

larında, tip 1 NE tm. gelişme riski, displazi varsa %6.3, yoksa %0.3 kişi/yıldır (hazard ratio 20.7 vs.13)<sup>(12)</sup>.

PPI kullanan hastalarda, atrofik gastrit gelişmemekle birlikte, artmış gastrin uyarısına ECL hücre hiperplazisi yanıtı ve NET gelişimi bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesiyle hiperplazide regresyon, hatta bir olguda iyi diferansiye NET'de regresyon bildirilmiştir<sup>(13)</sup>.

Mide NET karakteristik morfolojileri ve kromografinin A (CgA) ve sinaptofizin ile boyanmalarıyla tanınır. Grade'leri mitoz ve Ki67 oranlarıyla belirlenir. Ki67 %2'nin altındaysa iyi diferansiye, 3-20 arasındaysa orta diferansiye, %20'nin üzerindeyse kötü diferansiye olarak değerlendirilir.

Serum CgA düzeyleri de tanıda, özellikle takipte önemlidir. PPI tedavisi altında ve sadece CAG varlığında da yüksek olabileceği unutulmamalıdır.

PET-BT tip 3'te önemli olmakla beraber, düşük grade'li tip 1 ve 2'de anlam taşımaz. Oktreotid sintigrafisi tip 1 ve 2'de kullanılabilir.

## TİP 2

Mide NET'lerin en seyrek görülen tipidir (%5-10). Gastrinoma ile birliktedir. Hipergastrinemi ECL hiperplazisine ve mide NET oluşumuna yol açmıştır. Nadiren sporadik Zollinger-Ellison (ZES), çoğu kez MEN-1 sendromu ile birliktedir. Tip 1'e göre daha genç yaşta ortaya çıkar ve kadın/erkek oranı eşittir. Olguların %75'inde MEN-1 geninde heterozigosite kaybı saptanır<sup>(14)</sup>. Tanı sırasında %30 olgu N (+), %10 olgu M(+)'tir. Prognozu daha çok ZES belirler<sup>(15)</sup>.

ZES'a bağlı otonom hipergastrinemi, normal parietal hücre fonksiyonlu hastada hiperasidite ve peptik ülserlere yol açar. Bazıları sporadik olmakla beraber, MEN-1 ile birliktedir. MEN-1'lilerin %30'unda, ZES varsa %50'sinde tip 2 NET gelişir.

Gastrinomalar sporadik ZES'li hastaların %50-90'ı, MEN 1/ZES'li hastaların %70-100'ünde duodenum duvarındadır. MEN1/ZES'li hastaların %53'ünde ECL hücre hiperplazisi, %23'ünde mide NE tm gelişir. Gastrin seviyesinin yüksekliği ve hastalığın eskiliği oranında bu risk artar.

Yüksek serum gastrin (>1000pg/ml) ve düşük mide sıvı pH'ı (<2), ZES için tanı koydurucudur.

Semptomlar, olağan tedaviye yanıt vermeyen peptik ülserlerle ilgilidir. Diare de sık görülür. Midede, -ülserler dışında- çoğu 1cm'den küçük multipl polipoid lezyon görülür. Çoğu iyi diferansiye (grade 1-2) olmakla beraber, %5-12 oranında mükülaris invazyonu, nodal ve/veya hepatik metastaz saptanır. Serum gastrin ve

CgA çok yüksektir. Tip 1'den farklı olarak, CAG yoktur. Aksine midede ciddi hiperasidite mevcuttur. Hastaların %25'inde MEN-1 gen mutasyonu saptanır. Hastalarda ayrıca paratiroid ve hipofiz adenomu da aranmalıdır<sup>(4, 5, 8)</sup>.

Tanıda EUS faydalıdır. BT ve MR'da anormallik saptanmayan hastaların 2/3'ünde tm'ü saptar. Kalsiyum stimülasyonlu anjiyografi ve Ga68-DOTA-NOC ile PET/BT küçük, okült tm'leri saptayabilir. Lenf nod tutulumu ve metastaz olasılığı daha yüksek olduğundan, tüm lezyonlar endoskopik veya cerrahi olarak rezeke edilmelidir. Duodenopankreatik lokalizasyonlu gastrinomalar da rezektabl/operabl ise çıkartılmalıdır. Komplikasyonları önlemek açısından PPI veya somatostatin analogları (SSA) kullanılmalıdır.

## TİP 3

Mide NET'nin %15-25'ini oluştururlar. Hipergastrinemi ile ilişkisizdir. Tip 1 ve 2'nin aksine, korpus mukozasında ECL hücre hiperplazisi ve hipergastrinemi yoktur. %80 erkeklerde, 5. dekada görülür. %60'ı >2cm, %65'i invazif, %80'i metastatiktir. Tip 3'te %20-50 lenf nod metastazı, % 66 karaciğer metastazı saptanır<sup>(14)</sup>.

Serotonin salgılayan NET'lerin aksine(fasial flush, valvülopati), histamin salgısına bağlı %10 oranında (karaciğer metastazı varsa %28) atipik karsinoid sendromuna (yaygın flushing, fasial ödem, lakrimasyon, bronkospazm, baş ağrısı, kaşıntı) yol açabilirler. Bu tümörler MEN 1 hastalarda görülmemekle beraber, MEN1 gen 11q13 lokusunda %25-50 hastada heterozigotluk kaybı vardır<sup>(14, 16)</sup>.

Tanı tüm mide NET'te olduğu gibi endoskopi ve biopsi ile konur.

Tanıda ayrıca, somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS) veya Ga68 veya 5-HOTF sintigrafisi ve serum CgA (metastatik hasta takibinde daha önemli) kullanılabilir. Sintigrafik yöntemlerin duyarlılığı %90'ın üzerindedir. Çoğu tümör kötü diferansiye olduğundan, SRS aydınlatıcı olmaz.

Evre 4 (metastatik) tümörlerin prognozunun kötü olduğu bilinmekle beraber, yakın tarihli bir çalışmada lokal ileri tümör (evre 3) ile metastatik hastalık (evre 4) arasında fark olmadığı, grade'in prognozda daha belirleyici olduğu ileri sürülmüştür<sup>(17)</sup>.

Genel olarak mide adenokanseri gibi ortaya çıkar ve seyreder. Tip 1 ve 2'den farklı olarak ne hipergastrinemi, ne hiperasidite vardır. Serum gastrin ve CgA ile korelasyon yoktur. Genellikle 2cm'den büyük ülserle soliter lezyonlardır. Çoğu kez SM'dan daha derin invazyon

ve %50-100 oranında metastaz mevcuttur. %5-10 hastada adenokanser ile birlikte dir. Tip 3 tm'ün tedavisi de, adenokanser gibidir. Metastatik hastalık ile başvuranlar da öncelikle kemoterapi uygulanır.

Tip 3 NET'ler farklı diferansiyasyon dereceleriyle, çok farklı prognozlar sergileyebilirler. Bu nedenle, tip 3'ten ayrı olarak, hemen daima metastaz ile başvuran, yüksek grade'li tip 4 mide NE karsinomu da tarif edilmiştir. Grade'i ne olursa olsun, tip 3 NET veya NEC'lar radikal cerrahi ile tedavi edilmelidir. Bununla beraber, retrospektif bir çalışmada, submukozayı aşmamış, iyi diferansiyasyon ve <2cm tip 3 tm'lerde, EMR/ESD ile, %20 olguda (+) sınır, lenfovasküler invazyon gibi kötü prognostik faktörler olmasına rağmen, iyi sonuç bildirilmiştir<sup>(18)</sup>.

Mide NET'lerinin klinik, patolojik ve prognostik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>(19)</sup>.

**Tablo 1. Mide NET'lerinin klinik, patolojik ve prognostik özellikleri**

Özellik	Tip 1	Tip 2	Tip 3
Mide NET'leri içindeki pay	70-80%	5-10%	<20%
Birliktelikler	CAG Pernisyöz Anemi	MEN-1 Zollinger- Ellison	
Epidemiyoloji	50-70 yaş arası kadın	MEN-1 öyküsü	Erkeklerde daha sık
Ortalama yaş	63	50	55
Tümör sayısı	Multipl	Multipl	Soliter
Tümör boyutu	<1 cm	<1 cm	2-5 cm
Tümör yerleşimi	Fundus/Korpus	Fundus/Korpus	Fundus, korpus veya antrum
Metastaz olasılığı	Düşük <5%	<10%	>50%
Histopatolojik görüntü	İyi diferansiyasyon	İyi diferansiyasyon	Genellikle kötü diferansiyasyon
WHO grading (Ki67)	≤2%	≤2%	>2%
WHO grading (mitoz sayısı)	<2	<2	>2
Damar invazyonu	Nadir	<10%	>50%
Plasma gastrin düzeyi	↑↑	↑↑	Normal
Mide pH	↑↑	↓↓	Normal
Plasma chromogranin A	Yüksek	Yüksek	Normal

Son olarak; NE diferansiyasyon gösteren mide kanserlerinden de bahsetmek gerekir. Mide adenokanserleri incelendiğinde, bilhassa Lauren diffüz tiplerin NE özellikler gösterebildikleri saptanmıştır. Bu özelliğin her

diffüz tip adenoca'da belirgin, hakim olmamasının, tümörün NE olmadığını değil, az diferansiyasyon olduğunu gösterdiği ileri sürülmüştür<sup>(20)</sup>. Örneğin fibrozis, hem diffüz tip adenoca'ya, hem NE tümörlere ortak (ECL hücrelerin fibroblast growth faktör salgılaması) bir özelliktir. Keza, ECL hücrelerin histamin salgılaması, dolayısıyla mikrovasküler permeabiliteyi artırması, tümör hücrelerinin vasküler yolla yayılmasını, diffüz tip adenoca'ların daha kötü prognozlu olmasını açıklayabilir. NE diferansiyasyon gösteren adenokanserlerin diğerlerinden farklı prognoza sahip olup olmadıklarını bilmiyoruz. Ancak ECL hücrelerden kaynaklanan tümörlerin gastrin düşürücü önlemlerle prevansiyon ve erken dönemde tedavisinin mümkün olup olmadığı araştırılmalıdır.

Mide NET'leri, giderek daha sık görülmeyle beraber, yine de bir hekimin meslek yaşamı boyunca deneyim kazanacak sıklıkta görmediği tümörlerdir. Bu nedenle hastaların, konuya yoğunlaşmış merkezlerde multidisipliner olarak değerlendirilmeleri, her hekim tarafından daha çok hasta görülmesine olanak vererek, deneyimi arttıracaktır. Özellikle, grade ve ki67 belirlemede patolojik deneyiminin rolü, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde belirleyicidir.



## KAYNAKLAR

1. Lawrence B, Kidd M, Svejda B, Modlin I: A Clinical Perspective on Gastric Neuroendocrine Neoplasia. *Curr Gastroenterol Reports* 2011; 13: 101-109.
2. Sandvik OM, Soreide K, Gudlaugsson E, Kvaley JT, Soreide A: Epidemiology and classification of GEP-NEN using current coding criteria. *Br J Surg* 2016; 103: 226-232.
3. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology*. 1993; 104: 994-1006.
4. (Bordi C: Gastric carcinoids. *Italian J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31: 394-97.
5. Borch K, Ahrén B, Ahlman H, Falkmer S, Granérus G, Grimelius L: Gastric carcinoids: biologic behavior and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg*. 2005; 242: 64-73.
6. Schindl M, Kaserer K, Niederle B: Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surg*. 2001; 136: 49-54.
7. Hulagu S., Senturk O, Aygun C. et al: Endoscopic submucosal dissection for premalignant lesions and noninvasive early gastrointestinal cancers. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 1701-1709.
8. Basuroy R, Srirajakanthan R, Prachalias A, Quaglia A, Ramage J K: Review article: the investigation and management of gastric neuroendocrine tumours *Alimentary Pharmacol & Therapeutics* 2014; 39: 1071-1084.
9. Thomas D, Tsolakis AV, Glasberg SG: Long-term follow-up of a large series of patients with type 1 gastric carcinoid tumors: data from a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168: 185-193.
10. Hagarty S, Hüttner I, Shibata H, Katz S: Gastric carcinoid tumours and pernicious anemia: case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2000 Mar; 14: 241-5.
11. Fossmark R, Sørđal Ø., Jianu CS., Qvigstad G. et al: Treatment of gastric carcinoids type 1 with the gastrin receptor antagonist netazepide (YF476) results in regression of tumours and normalisation of serum chromogranin A. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012; 36: 1067-1075.
12. Vanoli A, La Rosa S, Luinetti O ET AL: Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumor development: the predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol*. 2013; 44: 1827-37.
13. Jianu CS, Lange OJ, Viset T, Qvigstad G ET AL: Gastric neuroendocrine carcinoma after long-term use of proton pump inhibitor. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47:64-7.
14. Modlin IM, Lye KD, Kidd M.: Carcinoid tumors of the stomach. *Surg Oncol*. 2003; 12:153- 72.
15. Rindi G, Klöppel G, Ahlman H et Frascati Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS): TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449: 395-401.
16. Nikou GC, Toubanakis C, Nikolaou P et al: Gastrinomas associated with MEN-1 syndrome: new insights for the diagnosis and management in a series of 11 patients. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 1668-76.
17. Ye BX, Heng D, Jiang LQ, Wang Y, Zhang LJ, Lin L: Application of AJCC/UICC and WHO-2010 classifications for GEP-NEN in Chinese patients. *J Digest Dis*. 2015; 16: 264-271.
18. Yong Hwan Kwon, Seong Woo Jeon, Gwang Ha Kim: Long-term follow up of endoscopic resection for type 3 gastric NET. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 8703-8708.
19. Delle Fave G., Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G et al.: ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Gastrointestinal Neoplasms *Neuroendocrinology* 2012; 95:74-87.
20. Waldum HL, Aase S, Kvetnoi I, Brenna E. et al: Neuroendocrine Differentiation in Human Gastric Carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 435-444.



# APPENDİKS NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Dr. Engin Hatipoğlu

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

Appendiksin primer tümörlerinin % 50'den fazlası nöroendokrin(NE) kaynaklıdır. NE yerine nadir de olsa metastaz yapabilmeleri nedeniyle karsinoid terimi de kullanılmaktadır<sup>(1, 2)</sup>.

Gastrointestinal sistemde en sık apandikte yerleşmesine karşın tüm karsinoidlerin çok az bir kısmını oluşturur<sup>(3)</sup>.

Appendiks karsinoid tümörlerinin büyük bir kısmı kulchitsky ya da lieberkühn kriptalarındaki enterokromaffin hücrelerden kaynaklanır ve serotonin salgırlar<sup>(4)</sup>.

## **Appendiks nöroendokrin tümörler, WHO'ya göre:**

1a Benign biyolojik davranışlı iyi differansiye NET

1b Belirsiz malign potansiyeli olan iyi differansiye NET

2 Düşük malign potansiyeli olan differansiye NET

3 mikst ekzokrin nöroendokrin karsinom (goblet hücre karsinomu da bu gruba dahil) olarak sınıflandırılır<sup>(2)</sup>.

Goblet hücre karsinoidler, nöroendokrin markerları eksprese eden musinöz goblet benzeri hücrelerden oluşur ve diğer tiplere göre daha agresif seyredir. Yüksek grade nöroendokrin tümörler apandikte daha nadir görülür ve kötü prognoza sahiptir.

Appendiks kaynaklı nöroendokrin tümörler (NET) çoğunlukla asemptomatiktir. En sık kırklı yaşlarda, kadınlarda görülür. Appendektomilerin 1/100–300'inde NET'e rastlanır<sup>(5)</sup>.

Genellikle reküren, kronik, nonspesifik sağ alt karın ağrısıyla başvuran hastalarda yapılan appendektomide

appendiks ucunun genişlediği saptanmıştır. Tanı insidental olarak ameliyat sonrası patolojik inceleme sonrası konulur.

Apandiks kaynaklı NET; %70-75 apeks, %15-20 gövde ve %5-10 taban yerleşimlidir. Apandiks'te multifokalite izlenmemiştir. Ancak crohn hastalığı, gastrointestinal sistem dışı tümörler, ince barsak veya rektal NET ile senkron veya metakron görülebilir.

Tanı konulduğunda Appendiks NET'lerin %80'i 1 cm'den küçük, %15 1-2 cm ve %5'i 2cm'den büyüktür<sup>(6)</sup>.

Apandiks NET'lerde lenf nodu metastazı, Vasküler invazyonda %30, mezenter invazyonunda %1 oranında görülür. Mezenter invazyonunun prognostik önemi net bilinmese de bu invazyonla uzak metastaz ilişkisi izlenmiştir<sup>(7)</sup>.

2 cm'den büyük tümör çapı hem metastatik potansiyele hem de 5 yıllık sağkalımın azalmasını işaret eder.

Ki-67'nin gösterdiği selüler proliferasyon ve nöral invazyon prognostik öneme sahip değildir.

## **Cerrahisi:**

1 cm'den küçük tümörler de appendektomi yeterlidir.

1-2 cm arasındaki tümörlerin, metastaz yapma ihtimali çok düşük ve metastaz da büyük oranda bölgesel lenf nodlarına olacağından genellikle appendektomi yeterlidir.

2 cm'den büyük tümörlerde yüksek metastaz yapma riski nedeniyle sağ hemikolektomi gerekir.

Bazı cerrahlara göre; müsinöz karakter, 2 cm den küçük olmasına rağmen taban lokalizasyonu, perinöral, lenfatik, mezanter invazyonu sağ hemikolektomi endikasyonu olarak kabul edilir<sup>(2, 8, 9)</sup>.

Tümör marker olarak kromogranin-A düzeyleri goblet hücre karsinomu ayırıcı tanısında, metastatik hastalığın uzun dönem takibi ve rekürsün erken tanısında

#### KAYNAKLAR

- 1) Alican F: *Apendisin Başka Hastalıkları*, Alican F(eds), Genel Cerrahi Cilt 1., İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2007: 445-48.
- 2) Norman J. Carr, Leslie H. Sobin: *Neuroendocrine Tumors of the Appendix. Seminars in Diagnostic Pathology*, 2004; 21, 108-119.
- 3) Tchana-Sato V, Detry O, Polusm, et al: *Carcinoid Tumor of the Appendix: A Consecutive Series from Appendectomies*, *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 699-701
- 4) Joseph Misdraji: *Neuroendocrine Tumours of the Appendix*, *Current Diagnostic Pathology*, 2005; 11: 180-193
- 5) B. Stinner: *Neuroendocrine Tumours (Carcinoids) of the Appendix. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2005; Vol. 19: 729-738.
- 6) Debnath D, Rees J, Myint F.: *Are We Missing Diagnostic Opportunities in Cases of Carcinoid Tumours of the Appendix?*, *Surgeon*, 2008; 6: 266-272
- 7) Rossi G et al.: *Does Mesoappendix Infiltration Predict a Worse Prognosis in Incidental Neuroendocrine Tumors of the Appendix? A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 15 Cases*. *Am J Clin Pathol*. 2003; 120: 706-711.
- 8) Fornaro R, Frasciom, sticchio AC et al: *Appendectomy on Right Hemicolectomy in the Treatment of Appendiceal Carcinoid Tumors?* *Tumori*, 2007; 93: 587-590.
- 9) Edmons P, Merino MJ, Livolsi VA: *Adenocarcinoid (Mucinous Carcinoid) of the Appendix*. *Gastroenterology* 1984; 86: 302-304.
- 10) Plöckinger et al: *Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumours: Well - Differentiated Tumour/Carcinoma of the Appendix and Goblet Cell Carcinoma*. *Neuroendocrinology*. 2008; 87: 20-30.

yararlıdır. Her hasta postoperatif olarak 6. ve 12. ayda incelenmeli ve yıllık kontroller ömür boyu devam etmelidir.

2 cm'den büyük tümörlerde somatostatin reseptör sintigrafisi ve BT postoperatif 6. ve 12. ayda önerilir<sup>(10)</sup>.

5 yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir.



## REKTAL YERLEŞİMLİ NET'LERDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Dr. Metin Ertem, Dr. Engin Hatipoğlu

*İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

Karsinoid terimi 1907 de 'karsinoma benzer' anlamında türetilmiştir. Karsinoid tümörlerin, Nöroendokrin tümör (NET) olarak adlandırılması literatürde halen tartışılmakta ve her iki isimlendirmede aynı anlamda kullanılmaya devam etmektedir<sup>(1)</sup>.

Karsinoid tümör (GEP-NET) insidensi 1.31-4.48/100bin'dir. Rektal karsinoid insidensi 0.31-1.22/100bin'dir<sup>(2)</sup>.

Rektum üçüncü en sık görülme yeridir. Tüm GEP-NET lerin %13.7 rektumda görülür. Tüm rektal yerleşimli tümörlerin %1-2 sini oluştururlar<sup>(3,4)</sup>. Bununla birlikte son yıllarda görülme sıklığında artış gözlenmektedir. Toplumda uzayan yaşam süresi ve kolonoskopik taramaların artışıyla bu oranın yükseldiği düşünülebilir. Özellikle batıda, Avrupa ve Amerika'da görülme sıklığı artmaktadır<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>. Hastalığın insidensi yükseliyor olmasına rağmen, çoğu kolorektal cerrah meslek hayatlarında sadece bir veya bir kaç olgu görebilirler<sup>(6)</sup>.

Rektal yerleşimli NET'lerin kliniğinde rektal kanama %50 nin üzerindeki oranı ile en sık bulguyu oluşturur. Bu bulguyu tenesmus, anorektal kitle, anal ağrı, oldukça ender olarak karsinoid sendrom oluşturur. Tanıda endoskopik inceleme/biyopsi ilk sırayı almaktadır. Bunu başka nedenle yapılan rektal cerrahi girişimler, hemo-roidektomi ve prostat biyopsi girişimleri takip etmektedir. Çoğu GEP-NET'e tanı mikroskopik inceleme sonrası konulurken, chronogranin A %75.6 oranında, synaptophysin %97.9 oranında pozitifdir<sup>(4)</sup>. Hindgut yerleşimli NET'lerde serotonin nadiren yükselir ve karsinoid sendrom oldukça az görülür ve yine 5-HIAA yükselmez<sup>(4)</sup>.

Çoğu çalışmada ortalama tümör çapı 6 mm olarak verilmektedir. Büyük tümörlerde CT, PET ve endo- US endikasyonu vardır<sup>(7)</sup>.

Hastalığın büyük bir kısmı rektuma lokalize kalmaktadır. %89 olguda tanı konulduğunda hastalık submukoza yerleşimlidir. %5 muskularis propria invazyonu, %6 hastalık muskularis propria ötesine geçmiştir. Yine %6 oranında lenfovasküler invazyon söz konusudur. Küçük bir kısmı bölgesel lenf nodlarına metastaz yapmaktadır. %8,3 lenf nod tutulumu, %4 uzak yayılım görülür. Olguların sadece %36'sında doğru evreleme söz konusudur<sup>(1)</sup>.

Rektal karsinoid tümörlerin (NET) tedavisinde halen yerine oturmamış tedavi kılavuzlarından ve tedavi seçeneklerinden söz edilmektedir<sup>(1)</sup>. Kesin bir tedavi kılavuzu olmamakla birlikte, Frank ve ark.'ları<sup>(1)</sup> tümörün 10 mm'den küçük olması, muskularis propriyaya invazyon ve ülser bulunmaması durumunda çalışmalar lokal eksizyonun güvenli ve yeterli olacağını vurgulamaktadır. 10 ile 20 mm boyutlarındaki tümörlerde tedavi seçeneği hale tartışmalıdır. 16 mm boyutlarında ve olumsuz bulguların söz konusu olmayan rektal NET'lerde lokal veya endoskopik rezeksiyonlar uygulanabilir ve histopatolojik olarak takip edilebilir. Tümör 10 mm'den büyük ve nod pozitif olarak düşünülecek lenfovasküler invazyon mevcudiyetinde mezorektal eksizyon gereklidir<sup>(1,5)</sup>. Lenf nod pozitifliği endorektal US, CT veya MR ile değerlendirilir<sup>(5,8)</sup>.

Çoğu yazarın kabul ettiği pratik bilgiye göre; Karsinoid tümörler (NET) geleneksel olarak 10 mm, 10-20 mm ve 20 mm olarak sınıflandırılmaktadır. Tümörün 10



mm'den büyük olması, atipik yüzeyinin bulunması, hasta yaşının 60'dan büyük olması, muskular, perinöral ve lenfovasküler invazyon olması risk faktörlerini oluşturmaktadır. Tümör boyutu, musküler invazyon ve metastaz bulunması sağ kalım ile ilişkili faktörlerdir<sup>(1,9,10)</sup>. 10 mm'nin altındaki tümörlerde uzak organ metastazı olasılığı %5'den azdır<sup>(10)</sup>.

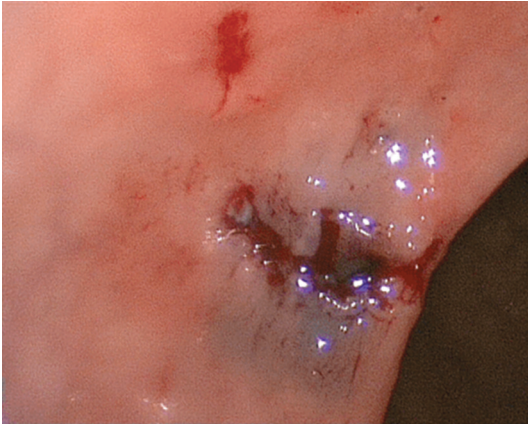
Tümör boyutu bilinen prognostik faktörlerden biridir<sup>(7,11)</sup>. Genellikle 10 mm altındaki tümörler selim olarak kabul edilmektedir. Diğer prognostik faktörler, tümörün invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve tümördeki mitoz sayısıdır.

Küçük boyuttaki bu tümörlerde snare ile polipektomi ve endoskopik mukozal rezeksiyon yeterli olmaktadır. Endoskopik tedavi %78 oranında uygulanmaktadır. Hastalığın gelişen endoskopik girişimler ile (EMR, ESD, ESMR-L) tedavisi mümkün olabilmektedir<sup>(12)</sup>.

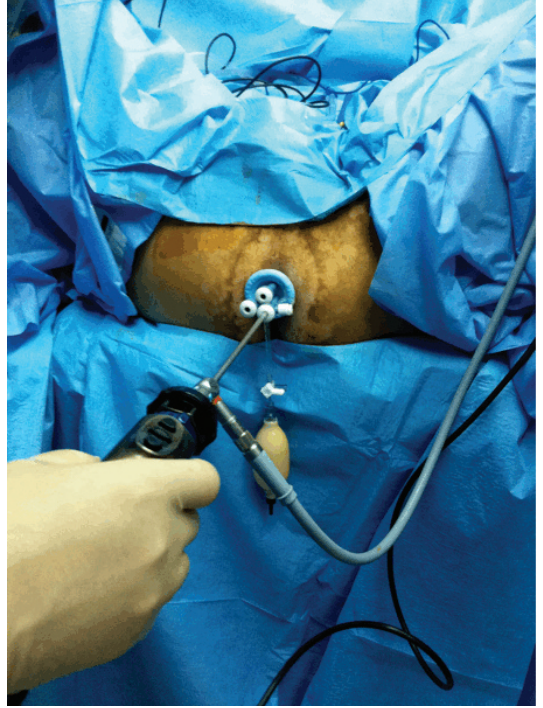
T'nin endo-rektal ultrasonografi ile doğru tespit edilmesi durumunda, 10 mm boyutlarındaki, submukozaya sınırlı T1 lokalize tümörlerde lenf nod invazyonu % 0,5-2,4 gibi düşük oranlarda olacağından sadece biyopsi olarak yapılacak girişimler yeterli olmaktadır. Lokal ekzisyon bu boyutlar için gereksizdir<sup>(2)</sup>.

Biraz büyük tümörlerde (11-19 mm veya T2) lenf nod metastaz olasılığı yükselmektedir (% 6,7-8,2)<sup>(2)</sup>.

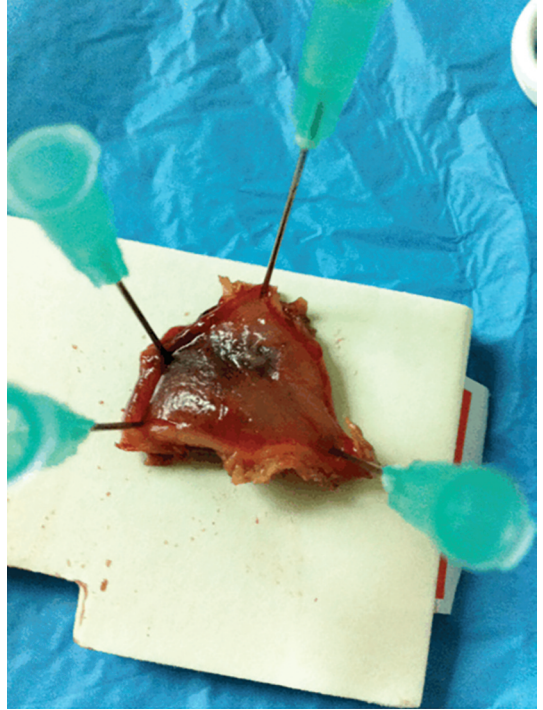
Kısmen büyük tümörlerde veya cerrahi sınır pozitifliğinde transanal ekzisyon yapılmalıdır<sup>(4,13,14)</sup>. Transanal endoskopik microcerrahi (TEM) rektal poliplerin ve erken kanserlerin tedavisinde uygulanan yöntemlerden biridir<sup>(13,14)</sup>. Gelişen laparoskopik cerrahi enstrümanları ile Single port transanal lokal ekzisyon mümkün olabilmektedir (Resim 1, 2 ve 3)<sup>(14)</sup>.



Resim 1: Endoskopik biyopsi sonrası sınırları pozitif rektal NET. Boya ile işaretlenmiştir.



Resim 2: SILS (Single Incision Laparoscopic Surgery) port kullanılarak lokal ekzisyon uyguladığımız olgu.



Resim 3: Tam kat lokal ekzisyon ile güvenli sınırlarından çıktığımız piyes.

Mukoza girişimler sonrası tutulmuş bölgesel lenf nod oranı % 8.3'tür. frank. Lenf nod büyüklüğüne yönelik çalışmalarda lenf nod pozitifliği ile ilişki bulunamamıştır<sup>(5)</sup>. Rektal yerleşimli NET'lerde yüksek risk söz konusu ise lenf nod büyüklüğüne bakmaksızın radikal mezorektal eksizyon yapılmalıdır<sup>(5)</sup>. 20 mm ve daha büyük rektal karsinoidlerde radikal cerrahi, rezeksiyon gerekmektedir<sup>(1, 5, 6, 10)</sup>.

Çoğu rektal yerleşimli NET'lerde tanı konulduğunda metastaz oranı % 1.7 , %3,4 arasındadır<sup>(1)</sup>.

Senkron tm sıklıkla GİS'de görülürken, metakron tm görülme yeri GİS dışıdır. Metakron tümörlerin davranışı oldukça agresiftir.

Rektum yerleşimli karsinoid tümörlerde girişim sonrası lokal nüks veya metakron tm için 3-5 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır<sup>(5, 11)</sup>. Çoğu lokal nüks tuşe ile yakalanabilir. Endo us küçük submukoza nüksleri yakalamada önemlidir. CT inceleme özellikle evre II VE III tümörlerde uzak metastazların yakalanmasında önemlidir<sup>(7)</sup>.

Rektum yerleşiminde 5 yıllık sağ kalım oranları % 75-97 iken, GİS'te diğer yerleşimlerde % 51-78 dir<sup>(1, 2)</sup>.

Dünyada söz sahibi olan kanser ve sağlık örgütleri sınıflandırmaları incelendiğinde henüz kesin tedavi kı-

lavuzları olmamakla beraber aşağı yukarı benzer sınıflandırmalar olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), eski sınıflandırmaya olan foregut, midgut, hindgut olarak ayırılan embriyolojik orijine dayanan eski sınıflandırma yenilenerek, nöroendokrin, nöroendokrin karsinoma ve adenonöroendokrin karsinoma olarak değiştirmiştir<sup>(1)</sup>. Bunlar mitotik proliferasyon indeksine veya Ki-67 antijen pozitif boyanma oranına göre yapılmıştır. Lenf nod metastazı söz konusu ise radikal rezeksiyon, lenf nod metastazı yok ise lokal eksizyon önermektedir. National Cancer Network (NCCN) tümör boyutunu esas alarak 20 mm nin altındakilere lokal, 20 mm nin üzerindekiyle radikal rezeksiyon önermektedir. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) sınıflandırmasına göre 10-19 mm boyutlarındaki lenf nod pozitif ve yüksek riskliyle radikal rezeksiyon, 10-14 mm lenf nod negatif tümörlerde lokal eksizyon önerilmektedir. 2010 yılından itibaren AJCC standardize ve kolaylık açısından TNM sınıflandırmasını kullanmaktadır<sup>(1)</sup>.

Oldukça ender görülen rektum yerleşimli NET'lerde hemen hemen 2010 yılından itibaren başlayan bu sınıflandırmalar birikmeye başlayan veriler ileride tedavi kılavuzlarının oluşturulmasını sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. McDermott FD, Heeney A, Courtney D, Mohan H, Winter D. Rectal carcinoids: a systematic review. *Surg Endosc.* 2014 Jul; 28(7): 2020-6.
2. McConnell YJ. Surgical management of rectal carcinoids: trends and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1988 to 2012). *Am J Surg.* 2016 May; 211(5): 877-85.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M.A. 5-decade analysis of 13, 715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003 Feb 15; 97(4): 934-59.
4. Wei R, Lo OS, Law WL. Surgical management and outcome of rectal carcinoids in a university hospital. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 7; 13: 31.
5. Kim BC, Kim YE, Chang HJ, Lee SH, Youk EG, Lee DS, Lee JB, Lee EJ, Kim MJ, Sohn DK, Oh JH. Lymph node size is not a reliable criterion for predicting nodal metastasis in rectal neuroendocrine tumours. *Colorectal Dis.* 2016 Jul; 18(7): O243-51.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008 Jan; 9(1): 61-72.
7. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Sep; 25(9): 1087-92.
8. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2005 Jun; 54 Suppl 4:16.
9. Wang M, Peng J, Yang W, Chen W, Mo S, Cai S. Prognostic analysis for carcinoid tumours of the rectum: a single institutional analysis of 106 patients. *Colorectal Dis.* 2011 Feb; 13(2): 150-3.
10. Shields CJI, Tiret E, Winter DC; International Rectal Carcinoid Study Group. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg.* 2010 Nov; 252(5):750-5.
11. Holvinga J, Khalid A, Fasanella K, Sanders M, Davison J, McGrath K. Metastatic risk of diminutive rectal carcinoid tumors: a need for surveillance rectal ultrasound? *Gastrointest Endosc.* 2012 Apr; 75(4): 913-6.
12. Zhong DD, Shao LM, Cai JT. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2013 Mar; 15(3): 283-91.
13. Lim SB, Seo SI, Lee JL, Kwak JY, Jang TY, Kim CW, Yoon YS, Yu CS, Kim JC. Feasibility of transanal minimally invasive surgery for mid-rectal lesions. *Surg Endosc.* 2012 Nov; 26(11): 3127-32.
14. Ertem M, Aytac E, Ozveri E, Vardareli E. Single port assisted trans-anal lokal excision. *Kolon rektum hastalıkları dergisi.* 2013; 23(1): 48-51.



# GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER (GEP-NET) YÖNETİMİ

Dr. Berksoy Şahin, Dr. Cem Mirili

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## Tanım ve İnsidans

Nöroendokrin neoplazmlar, nöroendokrin differansiyasyon gösteren epitelyal hücrelerden köken almaktadır. Bu differansiyasyonu gösteren hücreler tüm vücuda dağıldığı için tümörler de birçok değişik organda ortaya çıkabilmektedir. SEER veritabanına göre 2004 yılında ABD de nöroendokrin tümör insidansı yıllık 100000'de 5,2'dir<sup>(1)</sup>. Bu ve benzeri analizlerin ışığında nöroendokrin tümörlerin sıklığının giderek arttığı tespit edilmiştir. Toplumda tanı konulabilirliği artmakta olan bu tümörlerin sınıflandırması giderek karmaşık ve kompleks bir hal almaktadır. Sınıflama konusuna, bu dergide bir başka yazıda detaylı olarak yer verilmektedir.

## Yönetim

### Lokorejyonel Hastalık Yönetimi:

Nöroendokrin tümörlerin (NET) lokorejyonel evrede rezektabl olanlarında öncelikli tedavi şekli, performans durumu iyi olan hastalarda tümör yerleşim yeri ve botutuna bağlı olarak değişmekle beraber temelde cerrahi rezeksiyondur.

### Rezeke edilemeyen lokorejyonel hastalık veya metastatik hastalık yönetimi:

Pek çok hasta, uzun zaman içinde yavaş büyüyen tümörler oldukları için asemptomatik dönemde sadece takip edilebilirler ancak bu durumda tümörün büyüme hızı yakından izlenmelidir. Semptomatik hastalıkta ise tedaviler çeşitlidir; Somatostatin analogları, sistemik anti-tümör tedaviler (kemoterapi, hedefe yönelik tedaviler) ve karaciğer metastazlarına özel radyoaktif yöntemler kullanılmaktadır. Metastatik hastalarda temel amaç semptom kontrolü, tümör büyümesinin kontrol altına alınmasıdır. Bu amaç için geleneksel olarak somatosta-

tin analogları kullanılmakta olup giderek yeni ilaç tedavileri kullanıma girmektedir<sup>(2)</sup>.

### Somatostatin Analogları

Somatostatin 14 aminoasitli bir peptiddir. Genelde nöroendokrin hücreler tarafından salgılanan birçok hormonun sekresyonunu inhibe eder. Etkisini somatostatin reseptörlerinin 2-5 alt tipleri üzerinden gösterir. Çoğu Gİ-NET hücreleri üzerinde bu reseptörler mevcuttur<sup>(3)</sup>.

Metastatik NET ve Karsinoid sendromlarda hormonlara bağlı semptomların kontrolünde ve tümör büyümesini yavaşlatmak için somatostatin analogları kullanılmaktadır<sup>(4)</sup>. Ancak asemptomatik ve düşük tümör yükü olan metastatik NET vakalarında somatostatin analoglarının kullanım zamanı ile ilgili kesinleşmiş bir konsensus bulunmamaktadır. Semptomatik kronik hastalıkta ise oktreotid ve lanreotid'in uzun etkili (LAR) formları aşağıda belirtilen çalışmalar ışığında başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan somatostatin analogları: oktreotid ve lanreotid'tir.

Bahsedilen ajanlardan oktreotid'in etkinlik çalışması olan, Faz 3 plasebo kontrollü PROMID çalışmasında; 85 midgut Gİ-NET tanıli hastada oktreotid ve plasebo test edilmiştir. Oktreotid kullananlara karşı kullanmayanlarda; progresyona kadar geçen süre (TTP) 14,3'e karşı 6 ay olup, stabil hastalık oranı %66,7'e karşı %32,7 idi. Her ne kadar son yayımlanan 84 aylık takip sonuçlarına göre anlamlı yaşam süresi farklılığı olmasa bile oktreotid kolunda halen takip devam etmektedir<sup>(5)</sup>. Diğer ajan olan lanreotid'in etkinlik çalışması olan CLARINET çalışmasında; lanreotid 204 lokal ileri veya metastatik Gİ-NET ve Pankreatik NET hastasında plasebo ile karşılaştırılmış ve 2 yıl sonunda istatistiksel olarak anlamlı progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) uzama sağlanmıştır<sup>(6)</sup>.



Janreotid ve oktreotid benzeri etki mekanizması ile çalışıp yeterli semptom kontrolünü benzer oranlarda sağlarlar ancak her iki ajan'ın kafa kafaya karşılaştırılmalı bir çalışması yoktur<sup>(7)</sup>. Somatostatin analogları genelde iyi tolere edilebilir ve çok ciddi yan etkiler gözlenmez. Hastaların üçte biri ilk haftalarda bulantı, hazımsızlık, şişkinlik, yağ malabsorbsiyonu gösterir ve zaman ilerledikçe şikayetler geriler. Pankreas yetmezliğine bağlı oluşan yan etkilerin kontrolü için oral pankreatik enzimler kullanılabilir. İnsulin sekresyonunda inhibe olması nedeniyle geçici glikoz tolerasyonu oluşabilir. Somatostatin analogları postprandial safra kese kontraktilitesini azaltıp ve boşalmasını geciktirerek tedavinin ilk 18 ayında safra taş ve çamur oluşumuna sebep olabilirler<sup>(8)</sup>.

### Radyoaktif Somatostatin Analogları

Somatostatin analoglarının bir diğer kullanım alanı da "Peptide Receptor Radiotherapy"(PRRT)'dir. Bu yöntemde somatostatin analogları, radyoaktif maddeler olan Yttrium-90 (90Y) ve Lutetium-177 (177Lu) ile işaretleterek vücuda verilir. Somatostatin analoglarına ve everolimus tedavilerine refrakter olan veya progrese olan hastalık durumlarında önerilmektedir.

Faz 3 NETTER-1 çalışmasında oktreotid LAR'a eklenmesi sonucunda sadece oktreotid kullanan gruba, sağkalım üstünlüğü sağlamıştır. Medyan PFS, oktreotid ile 8 ay iken, 177Lu verilen kolda medyan'a ulaşamamıştır. Bu çalışmanın erken sonuçları 2016 American Society of Clinical Oncology - Gastrointestinal Cancers Sempozyumunda (ASCO-GI) sunulmuş olup; 177Lu kolunda objektif yanıt oranları, %18'e karşı %3, anlamlı olarak yüksektir. PRRT yan-etkileri arasında myelosupresyon belirgindir (trombositopeni, anemi, lökopeni) ancak uzun dönem yan-efki bilgisi halen açıklanmamıştır. Ayrıca aynı endikasyonla kullanılan m-TOR yolağı inhibitörü olan everolimus ile karşılaştırmalı bir çalışmasının olmaması da bir diğer dezavantajdır.

### İnterferon

Nöroendokrin tümör hücrelerinde interferon reseptörlerinin ekspresyonu gösterilmiş ve bir dönemde de uzunca bir süre IFN-alfa, bu tümörlerin tedavisinde kullanılmıştır. Her ne kadar bir çok çalışmada etkinliği gösterilmiş olsa da, toksisitesi nedeni ile differansiye karsinoid tümörlerde interferon kullanılması halen tartışmalıdır. Bu yüzden European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) and the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında sadece diğer ajanlara dirençli vakalarda kullanılması önerilmektedir.

### Karaciğer Hedefli Tedaviler

Nöroendokrin tümörlerin en çok metastaz bölgesi karaciğer olması nedeniyle palyatif amaçlı olarak karaciğere yönelik cerrahi veya radyoaktif işlemler uygulanabilir. Bu sebeple sitoreduktif cerrahi, radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon NCCN'de kategori 2B olarak önerilmektedir. Ayrıca anrezeke tabl metastatik karaciğer metastazlarına yönelik hepatik arteriel embolizasyon, kemoembolizasyon, veya radyoembolizasyon da kategori 2B ile önerilmektedirler<sup>(9)</sup>. Böylece semptomlara neden olan tümörlerin salgılamış olduğu hormonların yapımı azaltılır ve uzun süreli tümör regresyonu sağlanabilmektedir. Burada en önemli konu hastaların doğru seçilmesidir.

### Moleküler Hedeflere Yönelik Tedaviler

NET'te moleküler hedefler "vascular endothelial growth factor" (VEGF) ve reseptörü ayrıca "mammalian target of rapamycin" (mTOR) dur. NET'ler yüksek vasküler yapıya sahip olup genelde VEGF ve VEGF reseptörü ekprese ederler. Preklinik çalışmalar anjiogenez yolunda aktif olarak çalışan bu yolların tedavide hedef seçilmesine neden olmuştur. VEGF hedefli tedaviler; küçük moleküler tirozin kinaz (TK) inhibitörleri (sunitinib, pazopanib ve sorafenib) ve anti VEGF antikoru bevacizumab olarak ikiye ayrılırlar. Bir diğer hedef olan mTOR yolağı inaktive edilğinde tümör büyümesinden sorumlu birçok reseptör ve büyüme faktörleri azalmaktadır. Bevacizumab, VEGFR TK (sunitinib, pazopanib ve sorafenib) ve mTOR inhibitörü Everolimus'un, pankreatik NET tedavisinde anti-tümör etkinliği ve PFS yararını gösterilmiş olmasına karşın, Gİ-NET grubunda aynı ajanların etkinliği halen kanıtlanmıştır değildir.

### mTOR İnhibitörü (Everolimus)

#### Gİ-NET

Everolimus, Oktreotid'e eklendiği zaman PFS farkı yaratmıştır (RADIANT-2 Çalışması). Daha sonra RADIANT-4 çalışması ile Gİ-NET hastalarında everolimus placebo'ya karşı PFS (11 aya karşı 3.9 ay) ve hastalık kontrol oranlarında (%81'e karşı %64) üstünlük sağlamıştır. Sık görülen yan-etkileri; Grade 1-2 stomatit, diare, periferik ödem, halsizlik ve cilt döküntüsü iken grade 3-4 diare (%7) ve stomatit'tir (%9). Bu çalışmalar ışığında Şubat 2016 da ABD'de anrezeke tabl lokal ileri veya metastatik olan progresif, iyi diferansiye, nonfonksiyonel, nöroendokrin tümörlerde kullanımı için onay almıştır.



### Pankreatik NET (PNET)

Everolimus'un Gİ-NET dışında Pankreatik NET tedavisinde de etkililiğini gösteren RADIANT-3 adlı çalışmada medyan PFS everolimus kolunda 11 ay iken plasebo kolunda 4,6 ay olarak sonuçlanmış ve istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir<sup>(10)</sup>. Çalışmanın daha sonraki yıllar içinde yapılan analizlerinde overall survival (OS) farkı yaratmadığı saptanmış ve 2014 European Society for Medical Oncology (ESMO) da sunulmuştur. Bu çalışmaların sonucunda everolimus ABD'de progresif anrezektabl lokal ileri veya metastatik Pankreatik NET tedavisinde kullanım onayı almıştır

#### Tirozin Kinaz İnhibitörleri:

#### Sunitinib, sorafenib ve pazopanib

#### Gİ-NET

Sunitinib, sorafenib ve pazopanib kullanımının Gİ-NET üzerinde etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmekte olup tedaviye yanıt oranları düşüktür ancak tümör stabilizasyon oranlarının yüksek ve PFS sürelerinin uzun olması ümit vericidir. Ancak halen randomize çalışma olmaması nedeniyle Gİ-NET tedavisinde küçük molekülü TK'lerin yeri kesin olmayıp rutin kullanımda önerilmemektedir.

#### Pankreatik NET

Sunitinib, Faz 3 çalışmada plasebo ile karşılaştırılmış ve medyan PFS'de uzama (11,4 aya karşı 5,5 ay) ve yanıt oranında farklılık sağlamıştır. Her ne kadar el-ayak hastalığı, hipertansiyon ve nötropeni %10-20 aralığında görülmüş olsa da hayat kalitesi indeksinde farklılık saptanmamıştır<sup>(11)</sup>. Bu sonuçlar progresif lokal ileri veya metastatik Pankreatik NET tedavisinde sunitinib, ABD'de onay almıştır.

#### Bevacizumab

Bevacizumab ile ilgili olumlu sonuçlanan birkaç çalışma sonrası planlanan ve 2015 ASCO da erken sonuçları sunulan çalışmada okreotid tedavisine bevacizumab eklenmesi ile medyan PFS 16,6 aya karşı 10,6 ay olarak gösterilmiş olup istatistiki fark yaratamamıştır. Bu yüzden Gİ-NET hastalarında kullanımı rutinde önerilmemektedir.

#### Sitotoksik Kemoterapi

#### Gİ-NET

İleri evre Gİ-NET tedavisinde sitotoksik kemoterapinin sınırlı yararı vardır. Tümör cevap oranları düşük ayrıca medyan PFS yararı kanıtlanamamıştır<sup>(12)</sup>. Fluorouracil, oxaliplatin, bevacizumab kombinasyonları için

umut vaat eden veriler henüz kanıtlanmış sonuçlar olmadığından rutinde yeri yoktur. Bu yüzden European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), North American Neuroendocrine Society (NANETS) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları Gİ-NET için kapesitabin, dakarbazin, fluorouracil ve temozolamide'in ancak herhangi bir tedavi yönteminin kalmadığı progresif metastatik hastalıkta düşünülebileceği kararına varmıştır.

#### PNET

İyi diferansiyel Pankreatik NET, sitotoksik kemoterapiye Gİ-NET'in aksine daha duyarlıdır ancak hangi rejimin daha iyi olduğuna dair veriler yetersizdir. Özellikle ciddi semptomatik veya hızlı büyüyen metastazları olan pankreatik NET'lerde kemoterapi seçeneğini moleküler hedefli tedaviler ve somatostatin analoglarının yerine tercih edilir çünkü hızlı şekilde objektif yanıtlar alınabilmektedir. Bu amaçla streptozasin, doxorobusin, temozolamid, dakarbazin, oxaliplatin, fluorouracil içeren tedavi rejimleri kullanılmaktadır.

Alkilyeyici ajanlar; Streptozocin ve doxorobusin içeren kemoterapi rejimleri %69 yanıt ve medyan PFS 2,2 yıl sağlarken<sup>(13)</sup>, Dakarbazine %33 objektif yanıt sağlamıştır ancak toksisite nedeni ile bu rejimlerin kullanımları yaygınlık kazanmamıştır.

Temozolamide, dakarbazinin oral daha az toksik ve Pankreatik NET tedavisinde etkin olan analogudur. 2014 ASCO Gastrointestinal Kanseri Sempozyumunda erken sonuçları sunulan Faz 2 çalışmada %36 objektif parsiyel yanıt alındığı ve median PFS'nin 20 aydan uzun olduğu tespit edilmiştir<sup>(14)</sup>.

Oksaliplatin bazlı tedavilere baktığımızda Faz 2 bir çalışmada capesitabin, oksaliplatin ve bevacizumab içeren rejim kullanılarak 31 hastanın 7'sinde (%23) parsiyel yanıt ve 22 (%70) hastada stabil hastalık sağlanmıştır<sup>(15)</sup>.

Sonuç olarak Gİ-NET hastalarında; semptomatik, ileri evre, anrezektabl veya metastatik olanlarında somatostatin analogları ile tedaviye başlanmalı eğer direnç gelişirse everolimus'a geçilmelidir. Ayrıca izole semptomatik karaciğer metastazlarında radyofrekans ablasyon, kemo-embolizasyon, radio-embolizasyon gibi karaciğere yönelik tedaviler önerilebilir. Diğer tüm tedavilerin uygun olmadığı hastalara ise oksaliplatin, kapesitabin ve bevacizumab'lı kemoterapiler uygun olabilir.

Semptomatik, progresif, anrezektabl, ileri evre veya metastatik PNET hastalarından yavaş seyirli olanlarda ise; somatostatin analogları, everolimus ve sunitinibi kafa kafaya karşılaştıran randomize çalışmalar yoktur. Her

üçünün de plaseboya göre benzer PFS farkı yaratmışlardır. Ancak yan etki profilinin düşük olması nedeniyle öncelikli olarak somatostatin analogları ile başlanması ardından progresyon devam eder ise hedefe yönelik everolimus veya sunitinib kullanılması önerilmektedir.

Ayrıca semptomatik olup hızlı ilerleyen metastatik kitleleri olan Pankreatik NET olgularında; sitotoksik ke-

moterapiye yanıtlarının daha iyi olması ve daha çabuk yanıt alınması nedeniyle öncelikli olarak streptozasin veya temozolamid içeren kemoterapi ajanları ile tedaviye başlanması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063-72.
2. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 Suppl 4:iv1.
3. Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, Reading CC, Moertel C. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50: 5969.
4. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15 :966-73.
5. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4656-63.
6. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruszniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371:224-33.
7. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel). *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 1; 34: 235-42.
8. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2689.
9. www.nccn.org. Neuroendocrine Tumors. Version 1.2016
10. R. F. Pommier, E. M. Wolin, A. Panneerselvam, S. Saletan, R. E. Winkler and E. Van Cutsem. Impact of prior chemotherapy on progression-free survival in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Results from the RADIANT-3 trial. *Journal of Clinical Oncology, 2011 ASCO Annual Meeting Abstracts Part 1. Vol 29, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4103*
11. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364: 501.
12. Paulson AS, Bergsland EK. Systemic therapy for advanced carcinoid tumors: where do we go from here? *J Natl Compr Canc Netw*. 2012; 10: 785-93.
13. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992; 326 (8): 519
14. Fine, RL, Gulati AP, Tsushima D, et al. Prospective phase II study of capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for progressive, moderately, and well-differentiated metastatic neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr 179).
15. Kunz, PL, Kuo, T, Zahn, JM, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab for metastatic or unresectable neuroendocrine tumors (abstract 4104). *J Clin Oncol* 2010; 28: 326s.



# NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE LU-177-DOTA-TATE İLE PEPTİD RESEPTÖR RADYONÜKLİT TEDAVİ (PRRT)

Dr. Levent Kabasakal<sup>(1)</sup>, Dr. Emre Demirci<sup>(2)</sup>

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

(2) Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## Özet:

Nöroendokrin tümörler (NET) nadir bulunan ve vücudun herhangi bir yerinden köken alabilen oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Bu tümörlerin somatostatin reseptör tip 2 (sst2) içermeleri görüntülemelerinde somatostatin reseptör sintigrafisi (planar görüntüleme veya PET/BT), tedavisinde ise peptid reseptör radyonüklit tedavisinin (PRRT) kullanılmasına olanak sağlar. PRRT için günümüzde en sık Lu-177 radyonüklitinin bir sst2 agonisti olan oktreotate ile işaretlenmesinden oluşan Lu-177-DOTA-TATE kullanılmaktadır. Son 15 yılda binlerce hasta PPRT ile tedavi edilmiştir ve çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Son yıllarda yapılan faz 3 çalışması olan NETTER-1 çalışması da Lu-177-DOTA-TATE'nin başarısını ortaya koymuştur. Bu ajan metastatik NET'lerde sağkalıma en fazla katkı sağlayan tedavi seçeneğidir.

**Anahtar kelimeler;** Nöroendokrin tümörler, PRRT, oktreotid, oktreotid sintigrafisi, Lu-177-DOTA-TATE, radyonüklit tedavi.

## Summary:

Neuroendocrine tumors comprise heterogeneous group of neoplasms which originate from various organs. One of the key characteristics of neuroendocrine tumors is the expression of somatostatin receptors, which allows successful application of somatostatin receptor scintigraphy (SPECT or PET) and peptide radionuclide treatment (PRRT). Lu-177-DOTATATE is widely used for PRRT during the last 15 years with very encouraging results. Recently preliminary results of NETTER-1 trial, phase-3 study of Lu-177-DOTATATE, published and according to this study Lu-177-DOTATATE has a major improvement in overall survival in metastatic NETs.

**Key words;** PPRT, neuroendocrine tumour, Lu-177-DOTA-TATE, octreotide, somatostatin receptor

## Giriş:

Nöroendokrin tümörler (NET) vücudun farklı bölgelerinde yerleşimli nöroendokrin hücrelerden ortaya çıktığı düşünülen çok geniş spektruma sahip bir malign tümör grubudur ve ilk kez 1867 yılında Otto Lurbarsch ta-

rafından tanımlanmıştır<sup>(1)</sup>. 1907 yılından sonra İstanbul Üniversitesinde çalışmalarına devam eden Oberndofer tarafından "karsinoid" terimi ile kullanılmıştır<sup>(2, 3)</sup>. NET'lerin endokrin sistem ile ilişkili bulguların daha

detaylı tariflenmesi ise 1914 yılında Gosset ve Mason tarafından yapılmıştır<sup>(3, 4)</sup>.

NET'ler nadir görülen maligniteler olarak kabul edilmektedir. 2004 yılında Yao ve arkadaşları tarafından yapılan epidemiyoloji çalışmasında NET insidansı (Amerika Birleşik Devletleri için) 5.25/100.000 bulunmuştur. Ancak bu çalışmada NET insidansının artış hızının genel malignite artış hızından daha yüksek olduğu görülmüş ve insidansın son 30 yılda yaklaşık 5 katına çıktığı saptanmıştır. Ayrıca daha önemli olarak hastalığı nispeten daha uzun sağkalıma sahip olması nedeniyle yayın tarihindeki (2004) prevalansının Amerika Birleşik Devletleri için 103312 (35/100000) olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara göre nadir olarak kabul edilen NET'lerin prevalansı 2004 yılı için mide ve pankreas kanserlerinin toplam prevalansından daha fazladır<sup>(5)</sup>.

NET'lerin güncel tedavisinde tam kür sağlayan tek yöntem erken dönem cerrahidir<sup>(5, 6, 7)</sup>. Ancak NET'lerin klinik olarak sessiz başlangıcı ve geç dönemlerde bulgu vermesi nedeniyle %50 kadar hasta lokalize evrede tanı alabilmektedir. Ayrıca pankreas, iljeum-jejunum ve çekum kaynaklı NET'lerde bu oran %14-18'e kadar düşmektedir<sup>35</sup>. NET'lerin histolojik evrelerine göre hastalarda tanı anında %21-%50 arasında değişen oranlarda uzak metastaz izlenmektedir<sup>5</sup>. Metastatik grupta kanıtlanmış tedavilerde sistemik tedavi alternatifleri arasında cisplatin-etoposide kombinasyonu, bir tirozin kinaz inhibitörü olan sunatinib ve mTOR inhibitörü olan evorolimus bulunmaktadır<sup>(8, 9, 10)</sup>. Ayrıca metastatik mid-gut NET'lerde uzun etkili oktreotid de kullanılmaktadır<sup>(11)</sup>. Semptomatik seçilmiş hastalarda interferon tedavisinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir<sup>(12)</sup>. Nükleer tıp yöntemlerinden ise NET'lerin tedavisinde Peptid Reseptör Radyonüklit Tedavi (PRRT) yaklaşık 15 yıldır kullanılmaktadır.

### Peptid reseptör radyonüklit tedavi (PRRT):

PRRT tümöre spesifik reseptörlere yüksek afinitesi bulunan radyoşaretli peptitlerin sistemik yol ile uygulanması sonucu gerçekleştirilen hedefe yönelik moleküler tedavi yöntemidir ve son 15 yıldan beri somatostatin alt tip 2 (sstr-2) reseptörlerini içeren metastatik ve opere edilemeyen NET'lerin tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır<sup>(13)</sup>. PRRT'de ilk olarak <sup>111</sup>In-Oktreotid, sonrasında <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC ([<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3]-oktreotide) kullanılmıştır. Günümüzde ise <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE [<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]-oktreotate) en yaygın olarak tercih edilen radyofarmasötiktir. <sup>111</sup>In-Oktreotid tedavi etkinliğinin düşüklüğü nedeniyle büyük ölçüde terk edilmiştir. <sup>90</sup>Y işaretli peptitler ile de etkin sonuçlar alınmış olmakla birlikte yan etkilerinin yüksekliği tedavinin tek-

rarlanabilirliğine engel olmaktadır<sup>(14)</sup>. Ayrıca PRRT'de belirtilen renal ve kemik iliği fonksiyonlarında azalma büyük ölçüde <sup>90</sup>Y ile işaretli peptitler kullanıldığında karşılaşılmaktadır. Son yıllarda kullanılan <sup>177</sup>Lu ile işaretli peptitlerin yan etkileri daha düşüktür ve yaşam kalitesini daha belirgin olarak düzeltmektedir<sup>(15)</sup>. Bu nedenle <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE PRRT'nin daha düşük toksite ile daha fazla sayıda uygulanmasını mümkün kılmaktadır<sup>(14)</sup>. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda iyi diferensiyasyon NET'lerde objektif cevap elde edilebilen ve hem hastaliksız sağ kalım, hem de tüm sağ kalımı en fazla uzatan, bu arada en az toksik etki ve yan etki oluşturan ilacın Lu-<sup>177</sup>-DOTA-TATE ile yapılan peptid tedavisi yöntemidir.

Lu-<sup>177</sup>-DOTA-TATE ile yapılan ilk randomize, kontrollü prospektif çalışma olan NETTER-1 çalışmasının ara değerlendirme sonuçları 40. ESMO kongresinde 2015 yılında açıklanmıştır. Bu çalışmada 1 e 1 randomize edilen hastaların ilk koluna 4 kür 200 mCi Lu-177-DOTA-TATE 8 hafta aralıklarla verilirken diğer kolda her 4 haftada bir oktreotide-LAR 60 mg uygulandı ve hastalar 5 yıl süre ile takip edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri oktreotid sintigrafisinde pozitif tutulum olması ve sandostatin-LAR 30 mg altında progresse olan ve cerrahi tedavi uygulanamayan hastalar seçildi. Birincil sonlanma noktası hastaliksız sağ kalım süresi olarak belirlenen çalışmada, ikincil sonlanma noktaları ise, objektif yanıt oranı, tüm sağ kalım süresi, yaşam kalitesi ve güvenlik olarak belirlendi. Çalışma sonunda sandostatin kolunda hastaliksız sağ kalım süresi 8.4 ay bulunurken Lu-177-DOTA-TATE kolunda 40 ay bulundu. Objektif cevap değerlendirildiğinde oktreotid LAR kolunda %3 bulunurken Lu-177-DOTA-TATE kolunda %19 olarak bulunurken progressif hastalık oranlarında da Lu-177-DOTA-TATE (%4) kolunda sandostatin-LAR (%24) koluna göre anlamlı üstünlük vardı. Medyan sağ kalım sürelerine ulaşamadı ancak elde edilen verilere göre Lu-177-DOTA-TATE kolunda % 50'nin üzerinde bir üstünlük olduğu görüldü. Yan etkilere baktığında ise sadece %5 hastada yan etkilere bağlı olarak Lu-177-DOTA-TATE tedavisi kesildi. Bu sonuçlara göre Lu-177-DOTA-TATE tedavisinin, sandostatin-LAR 30mg uygulanırken progresse olan hastalarda üstün tedavi etkinliği nedeniyle öncelikli seçenek olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında Lu-177-DOTA-TATE tedavi uygulaması ilk kez Nisan 2009 yılında Türkiye'de ilk kez uygulanmıştır. Bugüne kadar 234 NET hastasına 1180 tedavi uygulanmıştır. Yakın bir zamanda Lu-177-DOTA-TATE tedavi sonuçlarının analizi yapılmıştır. Bu analizde yaş ortala-



ması 45.8±12.7 olan 234 hastanın %26.5'inin Grade 1, %55.1'inin Grade 2 ve %18.4'ünün Grade 3 olduğu görülmüştür. Görüldüğü gibi Grade 3 olan hastaların belli bir alt grubunda da yoğun sst2 reseptörü bulunabilmektedir ve tüm grade'ler için sst2 reseptör varlığının bağımsız bir iyi prognostik gösterge olduğu unutulmamalıdır. Tüm hastalarda sağ kalım 35 ay, en az 3 kür tedavi alan hastalarda sağ kalım 54.7 ay, 3 kürden daha az tedavi alanlarda ise 15.5 ay olarak hesaplanmıştır. Grade 1 hastalarda sağ kalım 51.3 ay iken, Grade 2 ve Grade 3 hastalarda sağ kalım sırasıyla 34.4 ve 16.6 ay olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak Lu-177-DOTA-TATE tedavisi somatostatin reseptör içeren NET'lerde en etkili tedavi yöntemi olarak gözükmektedir. Yan etkisi yok denecek kadar az olan bu tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondan sonra objektif yanıt oluşturabilen tek tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır.

### Hasta Seçimi ve Endikasyonlar

PRRNT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan Uluslararası Atom Enerjisi Kurumu (IAEA) – Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) ve Kuzey Amerika Nükleer Tıp Derneği (SNMMI) ortak kılavuzunda PRRNT'nin erişkinlerde SRS (Somatostatin Reseptör Sintigrafisi) pozitif tüm Grade 1 ve 2 NET'lerde uygulanabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte çocuk hasta grubunda da SRS pozitif NET'ler, medüller karsinom (meme veya tiroit kökenli), nöroblastom, feokromasitoma ve paragangliomada seçilmiş olgularda bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceği belirtilmektedir<sup>(16)</sup>.

ENETS'in PRRNT kılavuzuna göre PRRNT'nin uygulanabilmesi için minimum gereklilikler<sup>(17)</sup>:

- Histopatolojik olarak tanımlanmış NET tanısı
- SRS'de tümör uptake'inin karaciğer uptake'ine eş veya daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski Performans skorlamasının %50 den büyük olması
- Aydınlatılmış hasta onayı

#### Kontraendikasyonlar:

ENETS PRRNT kılavuzuna göre kontraendikasyonlar<sup>(17)</sup>:

- Hamilelik veya emzirmenin devam etmesi
- Böbrek fonksiyonlarında azalma (kreatinin klirensi <40 ml/dk)

- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (Hemoglobin <8 gr/dl, trombosit <75x109/l, lökosit <2x109/l)

- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (Total bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albumin < 30g/l, protrombin zamanının uzamış olması)

- Kalp yetmezliği

IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre <sup>90</sup>Y işaretli peptitlerin uygulanabilmesi için sağlıklı böbrek fonksiyonu şart olmakla birlikte <sup>177</sup>Lu işaretli peptitler için böbrek fonksiyonlarında azalma rölatif kontraendikasyon olarak belirtilmektedir ve yaşa göre beklenen GFR değerlerinin en az %70'i sağlanabiliyorsa tedavinin uygulanabileceği vurgulanmıştır. Yine aynı kılavuzda böbrek toplayıcı sisteminde hidronefroza yol açabilecek herhangi bir obstrüksiyonun PRRNT öncesi mutlaka dışlanması gerektiği belirtilmektedir<sup>(16)</sup>.

### Dozimetri

PRRNT hakkında en güncel ve kapsamlı kılavuz olan IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzu her hastaya dozimetri uygulaması yapılmasını önermektedir<sup>(16)</sup>. PRRNT sonrası dozimetri çalışması gecikmiş renal toksiteyi tahmin etme ve sonraki tedavilerde doz belirlemede katkıda bulunmaktadır<sup>(14, 16)</sup>. Dozimetri hesaplamalarında genellikle planar görüntüler kullanılmakla birlikte daha sonra SPECT ve SPECT/BT kullanılan yöntemler de geliştirilmiştir. Dozimetri için kullanılan yöntemler MIRD (Medical Internal Radiation Dose) şemalarını kullanmaktadır ve genellikle böbrek, kemik iliği, tüm vücut ve tümörlere ait absorbe dozlar hesaplanmaktadır<sup>(16, 18)</sup>. <sup>177</sup>Lu izotopunun içerdiği gama ışınlar dolayısıyla <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE tedavisi sonrasında farklı bir radyofarmaötik kullanımına gerek kalmadan dozimetri hesaplamaları yapılabilmektedir ve sonraki tedaviler için kılavuz olarak kullanılabilir.<sup>(16)</sup>

### Yan Etkiler

PRRNT'de hasta hazırlığı sırasında gerekli önlemlerin alınması ile genellikle hafif düzeyde (Grade 1-2) yan etkiler görülür<sup>(19)</sup>. Tedavi sırasında böbreklerin korunması amacıyla kullanılan aminoasit solüsyonu veya uygulanan peptitten kaynaklanan akut ve kronik yan etkiler izlenebilir. Aminoasit uygulamasına bağlı olarak hastalarda kısa süreli mide bulantısı, baş ağrısı ve nadir olarak metabolik asidoza bağlı kusma bildirilmektedir<sup>(20)</sup>. Ayrıca yine aminoasit infüzyonuna bağlı düşük oranda hiperkalemi bildirilmiş olmakla birlikte EKG (Elektrokardiyografi) takiplerinde anlamlı değişiklikler izlenmemiştir ve sadece kardiyak veya renal komorbiditeleri olan hastalara potasyum seviyelerinin takibi öne-

rılmıştır<sup>(21, 22)</sup>. PRRT sırasında radyofarmasötik infuzyonu semptomatik NET'lerde mevcut tümörlerde bulunan hormonların salınımı indükleyebilir ve bu da ilişkili semptomların belirginleşmesini (karsinoid sendrom, hipotansiyon, ishal, hipokalemi, hipergastrinemi, hipertansiyon vs.) sağlayabilir<sup>(16)</sup>.

PRRT'nin geç dönem yan etkileri içinde en belirgin böbrek fonksiyonlarında azalmadır. Uygulanan aminoasit çözeltileri ile böbrek absorbe dozlarının azaltılmasına rağmen <sup>177</sup>Lu-DOTATATE uygulamalarında hastaların kreatinin klirenslerinde yılda %3,8 oranında azalış izlenmektedir. Nefrotoksik etki <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC ile daha belirgin olup kreatinin klirensinde yıllık %7,3 oranında azalış görülmektedir<sup>(23)</sup>. PRRT uygulanmasına sonrasında <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC ile %10-13 oranında şiddetli ancak geçici akut kemik iliği toksisitesi oluşurken <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE ile bu oran %2-3 oranında gözlenmektedir. Bununla birlikte sporadik myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi vakaları da bildirilmiştir<sup>(19, 24)</sup>. Ayrıca kılavuzlar erkek hastaların istekleri halinde tedavi öncesinde sperm yedeklemesi yapmasını önermektedir<sup>(16)</sup>.

Sstr'lerin fizyolojik olarak tiroit, hipofiz ve adrenal bezlerde diğer dokulara oranda daha fazla bulunması nedeniyle PRRT sonrasında endokrin fonksiyonların etkilenmesine bağlı yan etkiler beklenmiş ancak düşük oranda (%3) izlenen hipotiroidizm dışında endokrin fonksiyonlarda etkilenme izlenmemiştir<sup>(25, 26)</sup>.

### PRRT Sonrası Hasta Takibi

NET'lerde tedavi yanıtını değerlendirmek hastanın klinik durumunu, biyokimya testlerini, tümörlerin morfolojik ve fonksiyonel durumunu incelemeyi gerektiren kompleks bir karar aşamasıdır<sup>(16)</sup>. Ancak tedavi yanıtı ön planda görüntüleme ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirilmeye birlikte hastaların yaşam kalitesinde değerlendirmeler ve bunların dökümanite edilebilmesi de büyük önem taşımaktadır<sup>(16)</sup>.

Tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik bulguları, tümör yükü ve fonksiyone NET'lerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte genel olarak tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir<sup>(16, 27)</sup>. ESMO kılavuzuna göre PRRT'den sonra hasta takibi 3 aylık aralıklarla yapılmalı ve görüntülemeler ise 6 aylık aralıklarla hasta kliniğine göre seçilerek tekrarlanmalıdır<sup>(28)</sup>.

Görüntüleme ve tümör markerleri dışında kilo kaybı-artışı, kas gücü kaybı, karinoid sendrom ile ilişkili olabilecek bulgular ve karinoid kalp hastalığını işaret edebilecek bulgular, genel durum ile ilgili değerlendir-

meler (Karnofsky skoru) ve hastaların semptomatik ve genel durum ile ilgili skorlamalar da (örn: (EORTC QLQ-C30) değerlendirilmelidir<sup>(27)</sup>. IAEA-EANM-SNMMI ortak kılavuzuna göre PRRT sonrası takiplerde en önemli parametre böbrek fonksiyonların takibidir. Serum kreatinin seviyesi rutin olarak takip edilmeli ve PRRT'de seanslar arasında her 2-4 haftada bir tam kan sayımı yapılmalıdır. Ara kontrollerde böbrek ve hematolojik fonksiyonlarda bozulma izlenen hastalarda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre PRRT uygulamalarının bir süre geciktirilmesi veya tedavinin tamamen durdurulması önerilmektedir<sup>(16)</sup>.

### Tedavi Yanıtı Değerlendirmesinde Tümör Belirteçleri

Kromogranin A (Cg A) NET'ler için en sık kullanılan tümör belirteçidir ve özellikle pankreas ile midgut kökenli NET'lerde tümör yükünü yansıtmaktadır<sup>(27)</sup>. Kromogranin-A düzeyindeki tedavi sonrası değişikliklerin tedavi yanıtı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir<sup>(29, 30)</sup>. Ancak böbrek yetmezliği, atrofik gastrit, proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör blokleri kullanımının da Kromogranin-A düzeylerini yükseltebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca karinoid sendromlu hastalarda idrar 5-hidroksi-indol asetik-asit (5-HIAA) düzeylerinin de takip edilebileceği belirtilmektedir. Fonksiyone NET'lerde ise salgılanan hormonlar tümör belirteci olarak takipte kullanılabilir. Takip sırasında klinik olarak progresyon şüphesi olmadığı sürece tümör belirteçleri görüntüleme yöntemleri için önerilen aralıklarda tekrarlanmalıdır<sup>(27)</sup>.

Kolon ve rektum kökenli NET'lerde ise (hindgut) CgA değerinin metastatik olgularda bile büyük ölçüde normal sınırlarda olacağı göz önünde bulundurulmalıdır<sup>(27)</sup> Gastrik tip-1 endokrin tümörlü olgularda CgA ve gastrin düzeyleri yükselmiş olmakla birlikte hastalık ve tedavi takibinde faydalı olmadığı bilinmektedir. Ayrıca ENETS kılavuzlarında tümör belirteçlerinin sadece pozitif görüntüleme yöntemi varlığında kullanılması önerilmiş ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilen lezyon olmadığı zaman hastalık prognozuna etki etmediği vurgulanmıştır<sup>(27)</sup>.

### Tedavi Yanıtı Değerlendirmesinde Bilgisayarlı Tomografi ve MRI

NET'lerde uygulanan tedavinin tümörler üzerindeki morfolojik (anatomik) etkilerini araştırmak için köken alınan organa göre 3-6 ay aralıklı seri ultrason, kontrastlı BT ve MRI testlerinin yapılması önerilmektedir. NET görüntülemeleri yapılırken herhangi bir kontraendikasyon olmadığı sürece erken arteriel fazı da içeren dinamik

kontrastlı BT veya MRI kullanılmalıdır<sup>(31)</sup>. Bu testler ile tedavi yanıtının raporlanmasında RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ve SWOG (*Southwest Oncology Group*) kriterleri kullanılır<sup>(27,28)</sup>. RECIST kriterlerinde temel olarak hedef lezyonların çaplarının toplamında %20'dan fazla artış progresif hastalık, %30'dan daha fazla küçülme ile kısmi yanıt, bu iki değer arasında kalan olgular ise stabil hastalık olarak yorumlanmaktadır<sup>(32)</sup>. Yapılan çalışmalar RECIST ve SWOG kriterlerinin NET'lerde kullanılması arasında klinik olarak belirgin bir fark göstermemiştir<sup>(33,34)</sup>. Ayrıca metastatik NET tanılı hastalarda RECIST kriterlerine göre tedavi yanıtının sağ kalımla ilişkili olduğu ve progresyon yanıtı alınan hastalarda sağ kalımın belirgin ölçüde kısaldığı gözlemlenmiştir<sup>(34)</sup>.

Nöroendokrin tümörlerde, özellikle tümör yükünün fazla olduğu olgularda stabil hastalık ve kısmi yanıt arasında karar vermek oldukça güç olabilir. Ancak ilave evre NET'lerde sistemik tedavilerin daha çok hastalık kontrolünü sağlamaya yönelik olduğunu ve özellikle PRRT tanılı olgularda stabil ve kısmi yanıtlı hastaların benzer sağ kalımları sağladığı unutulmamalıdır<sup>(34)</sup>.

### Tedavi Yanıtı Değerlendirmesinde Zamanlama ve Hasta Takibi

EANM klavuzlarında, iyi diferansiyeli NET'lerde PRRT tedavisinde her siklusta verilmesi planlanan 3 veya 4 kür tedavinin tamamlanmasını takiben ve son tedaviden 3 ay sonra Ga-68-DOTA-TATE/TOC/NOG

### Nöroendokrin Tümörlerde Takip

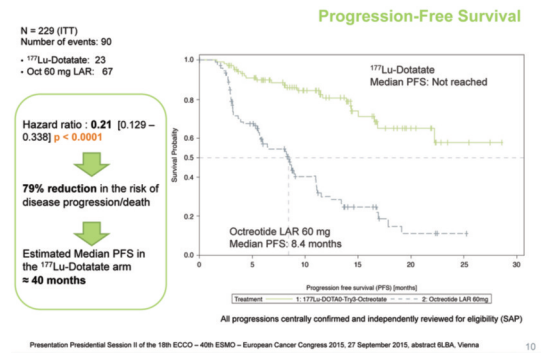
	Evet/Hayır	USG/CT/MRI	SRS	CgA
Benign Insulinoma	Hayır			
Tip I gastrik karsinoid tm<1cm	Endoskopi ile takip			
Rektal Karsinoid tm<1cm	Tam rezeksiyon sonrası rutin takip önerilmiyor			
Appendisk NET (T1)	Hayır			
Appendisk NET (T2)	Konsensus yok			
Rezektabl Tümör (Malignite düzeyi belirsiz)				
G1	6-12 ay arayla	Evet	2 yıl arayla	Evet
Rezektabl malign tümör, lenf nodu pozitif veya negatif				
G1	6-12 ay arayla	Evet	2 yıl arayla	Evet
G2	6-12 ay arayla	Evet	1 yıl arayla	Evet
G3	6-12 ay arayla	Evet	1 yıl arayla	Evet

Tablo 1. Nöroendokrin tümör tanılı hastaların takibinde yapılması gereken tanısal testler.

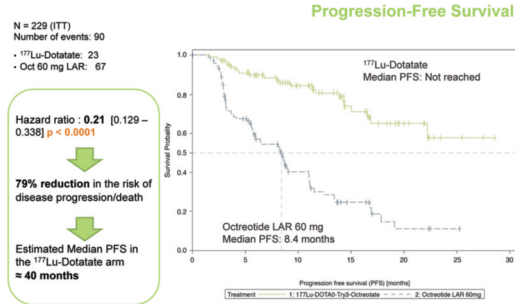
PET/BT yapılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak progresyon şüphesi varlığında octreotid PET/BT veya radyolojik yöntemlere şüphe duyulduğu an başvurulabileceği unutulmamalıdır<sup>(16)</sup>. Avrupa Onkoloji Derneği (ESMO) klavuzları da ileri evre NET'lerde sitotoksik ve diğer sistemik tedaviler sonrası 3 aylık aralıklarla takip önermektedir. PRRT sonrası da 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir<sup>(28)</sup>.

### PRRT: Ne zaman sonlandırılmalı?

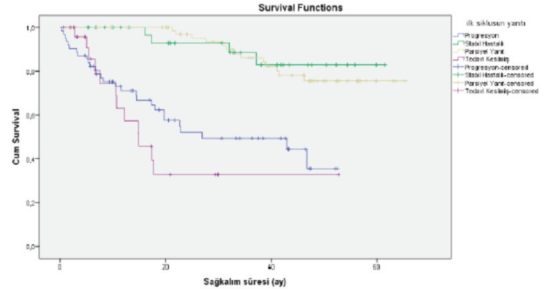
PRRT uzun yıllardır metastatik NET tanılı olgularda kullanılmakla birlikte tedaviye ne kadar süre ile devam edilebileceği hakkında halen kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Dozimetri ile tedavi uygulama imkanı olan departmanlarda hedef organ olan böbreklerin 37 Gy biyolojik efektif doz ile sınırlandırılması ve bu düzeye ulaşmaya kadar tedaviye devam edilebileceği bildirilmektedir<sup>(35)</sup>. EANM klavuzlarında ise dozimetri uygulaması yapılamayan merkezlerde 22-30 GBq kümülatif dozların güvenle uygulanabileceği belirtilmiştir<sup>(16)</sup>. Ancak standart doz ve süreler ile PRRT uygulanıp kısmi yanıt veya uzun süreli hastalık kontrolü sağlanan vakaların takip sırasında tekrar progresyon göstermekte, alternatif sistemik tedavilerin tamamlanmasından sonra sıklıkla nukleer tıp kliniklerine tekrar referans edilmektedir. Bu olgularda ilave olarak kurtarma (*salvage*) amaçlı Lu-177-DOTATATE tedavilerinin uygulanabileceği ancak başlangıç aşamasına oranla daha düşük oranda yanıt alındığı gösterilmiştir<sup>(36)</sup>.



Şekil 1. Netter-1 çalışmasının Lu-177-DOTA-TATE tedavi sonuçları (Basım hakkı için izin alınmıştır.)



Şekil 2: Tedavi yanıtına göre sağkalım süreleri. Tedavi yanıtı stabil olanlar ile progressyon gösteren hastalar arasında anlamlı farklılık vardır ( $p < 0.05$ )



Şekil 3: Opere NET tanılı hastada 4 kür 100 mCi Lu-177-DO-TA-TATE tedavisi sonrası karaciğer metastazlarında belirgin regresyon mevcuttur.

## KAYNAKLAR

- Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30 Suppl 1: 3-7. doi:10.1007/s10555-011-9292-1.
- Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünndarms. *FrankfZschr Path.* 1907; 1: 426-430.
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003; 97(4): 934-959. doi:10.1002/cncr.11105.
- Gosset A. ; Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Press Med.* 1914; 25: 237-239.
- 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. *J Clin Oncol.* 2008; 26(18):3063-3072. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377.
- Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2003;134(6):1057-1063; discussion 1063-1065. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.025.
- Schnirer II, Yao JC, Ajani J a. Carcinoid A Comprehensive Review. *Acta Oncol (Madr).* 2003; 42(7): 672-692. doi:10.1080/102841860310010547.
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer.* 1991;68(2):227-232. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1712661. Accessed February 12, 2014.
- Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-513. doi:10.1056/NEJMoa1003825.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-523. doi:10.1056/NEJMoa1009290.
- Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009; 27(28):4656-4663. doi:10.1200/JCO.2009.22. 8510.
- Faiss S, Pape U-F, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2689-2696. doi:10.1200/JCO.2003.12.142.
- Baum RP, Kulkarni HR, Carreras C. Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):190-207. doi:10.1053/j.semnuclmed.2012.01.002.
- Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35(10):1847-1856. doi:10.1007/s00259-008-0778-1.
- Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol.* 2007;46(6):723-734. doi:10.1080/102841860701441848.
- Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(5):800-816. doi:10.1007/s00259-012-2330-6.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of



- Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-226. doi:10.1159/000225951.
18. Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, et al. 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer*. 2010;116(4 Suppl):1084-1092. doi:10.1002/cncr.24796.
  19. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-2130. doi:10.1200/JCO.2007.15.2553.
  20. Jamar F, Barone R, Mathieu I, et al. 86Y-DOTA0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(4):510-518. doi:10.1007/s00259-003-1117-1.
  21. Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, Kooij PPM, Krenning EP. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(1):9-15. doi:10.1007/s00259-002-0982-3.
  22. Giovacchini G, Nicolas G, Freidank H, Mindt TL, Forrer F. Effect of amino acid infusion on potassium serum levels in neuroendocrine tumour patients treated with targeted radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1675-1682. doi:10.1007/s00259-011-1826-9.
  23. Valkema R, Pauwels S a, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:83S - 91S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653656>.
  24. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1(1):62S - 6S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653653>.
  25. Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue J. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2001;28(7):836-846. doi:10.1007/s002590100541.
  26. Teunissen JJM, Krenning EP, de Jong FH, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA 0,Tyr 3]octreotate on endocrine function. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(11):1758-1766. doi:10.1007/s00259-009-1151-8.
  27. Arnold R, Chen Y-J, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):227-233. doi:10.1159/000225952.
  28. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v223-v227. doi:10.1093/annonc/mdq192.
  29. Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, et al. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatol*. 2008;8(4-5):510-519. doi:10.1159/000152000.
  30. Kim M, Lee S, Lee J, et al. The Role of Plasma Chromogranin A as Assessment of Treatment Response in Non-Functioning Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs). *Cancer Res Treat*. March 2015:1-9. doi:10.4143/crt.2014.183.
  31. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol*. 2001;37(1):8-17. doi:10.1016/S0720-048X(00)00187-X.
  32. Eisenhauer E a, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
  33. Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJM. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Front Horm Res*. 2015;44:73-87. doi:10.1159/000382059.
  34. van Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ, Bergsma H, Kam BL, Kwekkeboom DJ. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med*. 2013;54(10):1689-1696. doi:10.2967/jnumed.112.117408.
  35. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:99S - 106S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15653658>.
  36. Essen M Van, Krenning EP, Kam BLR, Herder WW De, Feelders RA. Salvage Therapy with 177 Lu-Octreotate in Patients with Bronchial and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(3):383-390. doi:10.2967/jnumed.109.068957.



**AJCC**  
**KANSER EVRELEME ATLASI**

**2013**

**ÇEVİRİ EDİTÖRÜ**

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.



# Nöroendokrin Tümörler

(Mide, ince barsak, kolon, rektum ve ampulla Vater karsinoid tümörleri [iyi diferansiye nöroendokrin tümörler ve iyi diferansiye nöroendokrin karsinomalar]; appendiksin karsinoid tümörleri [bkz. Bölüm 13] ve pankreasın nöroendokrin tümörleri [bkz. Bölüm 24] dahil değildir)

# 17

## DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Bu evreleme sistemi 7. Baskı için yenidir.

## ICD-O-3 TOPOGRAFI KODLARI

C16.0-C16.9	Mide
C17.0-C17.9	İnce barsak
C.18.0,	Kolon
C18.2-C18.9	(C18.1 hariç)
C19.9	Rektosigmoid bileşke
C20.9	Rektum
C24.1	Ampulla Vater

## ICD-O-3 HİSTOLOJİ KOD SINIRLARI

8153, 8240-8242, 8246, 8249

## ANATOMİ

**Primer Bölge.** NET'ler tüm gastroenteropankreatik sistemin nöroendokrin hücrelerinden köken alabilir ancak en sık yerleşim yeri ince barsaklardır (%20.7). Terminal ileal bölge en sık yerleşim yeridir ve lezyonlar multisentrik olabilir. Gastrointestinal NET'lerin çoğunda öncül hücreler "EC" hücrelerdir. Gastrik NET'ler mide fundus bezlerindeki enterokromafin benzeri hücrelerden (ECL) köken alırlar. SEER veri tabanındaki 12,259 GEP-NET'in %8.2'i mide, %5.4'ü pankreas ve %20.7'si ince barsak NET'tir (duodenal %19.1, jejunal %9.2, ileal %71.7). Fonksiyonel olmayan GEP-NET'lerin oranı bazı serilerde %48'lere kadar bildirilse de, kullanılan non-fonksiyonlite kriterlerine göre %10-25 arasında değişmektedir.

**Bölgesel Lenf Nodları.** Gastrointestinal organları zengin bir lenfatik ağ çevreler ve NET'ler nerede ise kan dolaşımıyla yayılım kadar lenfatik sistem ile de yayılım eğilimi gösterirler.

### Mide

- *Midenin büyük kurvaturu.* Büyük kurvatur büyük omental, gastroduodenal, gastroepiploik, pilorik ve pankreatikoduodenal nodlar
- *Pankreatik ve Splenik bölgeler.* Pankreatikolienal, peripankreatik ve splenik nodlar

- *Midenin küçük kurvaturu.* Küçük kurvatur, küçük omental, sol gastrik, kardiyoözofageal, ana hepatik, çölyak ve hepatoduodenal nodlar
- *“Uzak metastaz” nod grupları.* Retropankreatik, paraaortik, portal, retroperitoneal ve mezenterik.

#### *İnce Barsak*

- *Duodenum.* Duodenal, hepatik, pankreatikoduodenal, pilorik, süperior mezenterik ve perikole-dokal nodlar
- *İleum ve jejunum.* Posterior çekal (sadece terminal ileum), süperior mezenterik ve mezenterik NOS nodlar.
- *“Uzak metastaz” nod grupları.* Çölyak nodlar.

#### *Kalın Barsak*

- *Çekum.* Perikolik, anterior çekal, posterior çekal, ileokolik, sağ kolik
- *Çıkan kolon.* Perikolik, ileokolik, sağ kolik, orta kolik
- *Hepatik fleksura.* Perikolik, orta kolik, sağ kolik
- *Transvers kolon.* Perikolik, orta kolik
- *Splenik fleksura.* Perikolik, orta kolik, sol kolik, inferior mezenterik
- *İnen kolon.* Perikolik, orta kolik, inferior mezenterik, sigmoid
- *Sigmoid kolon.* Perikolik, inferior mezenterik, süperior rektal (hemoroidal), sigmoidal, sigmoid mezenterik
- *Rektosigmoid.* Perikolik, perirektal, sol kolik, sigmoid mezenterik, sigmoidal, inferior mezenterik, süperior rektal (hemoroidal), orta rektal (hemoroidal)
- *Rektum.* Perikolik, perirektal, inferior mezenterik, lateral sakral presakral, internal iliyak, sakral promontori (Gerota), internal iliyak, süperior rektal (hemoroidal), orta rektal (hemoroidal), inferior rektal (hemoroidal)

**Metastaz Yerleri.** GEP-NET’lerin en sık metastatik yayılımı lenf nodlarına (%89.8), karaciğere (%44.1), akciğere (%13.6), peritona (%13.6) ve pankreasadır (%6.8). Komşu organlara lokal yayılım sıklıkla yaygın fibrozis ile karakterizedir.

## PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

NET’ler için önemli sağ kalım belirleyicileri, nöroendokrin hücrenin tipi, nodal durum ve Ki67 indeksidir. Negatif prediktif değişkenler klinik semptom varlığı, primer tümör boyutu, yüksek Cg A düzeyi ve hormonal olarak aktif tümör ve yüksek mitotik indekstir.

Mide NET’leri, ECL hücreli karsinoid Tip I-III şeklinde alt guruplara ayrılabilir. Tip I tümörler (yaklaşık %80-90’i) hipergastrinemik ortamdan kaynaklanmaktadır (metastaz yaklaşık %1-3 ile nadirdir, 5-yıllık sağ kalım %100’e yakındır). Tip II lezyonlar nadirdir (%5-7), MEN –I içerisinde görülür ve daha agresif neoplastik fenotip sunmaktadır (%10-30 metastaz, 5-yıllık sağ kalım %60-90). Tip III lezyonlar normogastrinemik çevrede görülür, tümörlerin yaklaşık %10-15’ini oluştururlar, adenokarsinom gibi davranırlar, genelde metastatiktirler (%50) ve 5-yıllık sağ kalım oranı %50 den azdır. İnsan ECL hücre transformasyonundan sorumlu mekanizmalarla ilgili var olan biyolojik bilgi kısıtlıdır.

Mide NET tiplerinin malignitesi, CCN2, metastaz ilişkili protein 1-MTA1 ve, gen ve protein ekspresyonlarının invazyon ve metastaz potansiyeli ile ilişkili olduğu melanoma antijen D2- MAGE-D2 düzeylerindeki yükselmeye de belirlenebilir.

Boyutu 2 cm’den büyük, muskularis propriyayı tutan ve mitotik figürleri olan duodenal NET’ler kötü prognoza sahiptir. EUS faydalı olsa da, bölgesel lenf nodlarındaki metastaz varlığı tümör boyutu

ya da invazyon derinliğine dayanarak güvenilir bir şekilde tahmin edilememektedir. Duodenal NE'li 89 hastayı içeren bir çalışmada 5-yıllık sağ kalım oranı %60 olarak belirlenmiştir.

Jejunioleal NETler tipik olarak ileri evrede bulunurlar ve diğer GI NET'ler ile karşılaştırıldığında kötü bir 5-yıllık sağ kalım oranına sahiptirler (%60.5). Tümör boyutu en prediktif faktördür ve tanı anında bölgesel lenf nodlarına yayılım sıklığıdır.

Kolondan köken alan iyi-diferansiye NET'ler nispeten nadirdir ve sıklıkla çekumda görülür ancak bu lokalizasyondaki tümörlerin bazıları appendiks karsinoidlerinin yayılımı olabilir. Tümör boyutu muhtemelen önemli bir prognostik göstergedir ancak kolonik NET'lerde kullanışlı değildir çünkü tanı anında çoğu 2 cm'den büyük ve muskularis propriyayı tutmuştur. Genel sağ kalım oranı %33-42'dir.

Rektal NET'lerin metastaz eğilimi azdır ve %88.3'lik 5-yıllık sağ kalımla iyi bir prognoza sahiptirler. Kötü prognoza işaret eden faktörler 2 cm'den büyük tümör boyutu ve muskularis propriya invazyonudur.

## TNM TANIMLARI

### Mide

#### Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ/displazi (tümör boyutu 0,5 mm.den küçük), mukozada sınırlı
T1	Tümör lamina propriyaya veya submukozaya invaze ve boyutu 1 cm veya daha küçüktür.
T2	Tümör muskularis propriyaya invaze veya 1 cm'den büyük
T3	Tümör subserozaya penetre
T4	Tümör viseral peritona (serozal) veya diğer organlara veya komşu yapılara invaze Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir

#### Bölgesel lenf Nodları (N)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

#### Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var



## Duodenum/Ampulla/Jejunum/İleum

### Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör ait bulgusu yoktur
T1	Tümör lamina propriyaya veya submukozaya invaze ve boyutu 1 cm veya daha küçük* (ince barsak tümörleri). Tümör 1 cm veya daha küçük (ampulla tümörleri).
T2	Tümör muskularis mukozaya invaze veya >1 cm (ince barsak tümörleri). Tümör >1 cm (ampulla tümörleri)
T3	Tümör muskularis propriya boyunca serozaya penetre olmadan subserozal dokuya invaze (jejunum ya da ileal tümörler) veya pankreas ya da retroperitona (ampulla veya duodenal tümörler) veya non-peritonize dokuya invaze
T4	Tümör viseral peritona (serozal) veya diğer organlara invaze Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir

\*Not: Tümör ampullar gangliyositik paraganglioma için ampulla Vatre sınırlı

### Bölgesel lenf Nodları (N)

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

### Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

## Kolon ya da Rektum

### Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör ait bulgu yok
T1	Tümör lamina propriyaya veya submukozaya invaze ve boyutu 2 cm veya daha küçük
T1a	En büyük tümör boyutu 1 cm'den küçük
T1b	En büyük tümör boyutu 1-2 cm
T2	Tümör muskularis propriya invaze veya 2 cm'den büyük ve lamina propriya veya submukozaya invaze
T3	Tümör muskularis propriyaya üzerinden subseroza içine veya non-peritonealize perikolik ya da perirektal dokulara invaze
T4	Tümör viseral peritona (serozal) veya diğer organlara invaze Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir

### Bölgesel lenf Nodları (N)

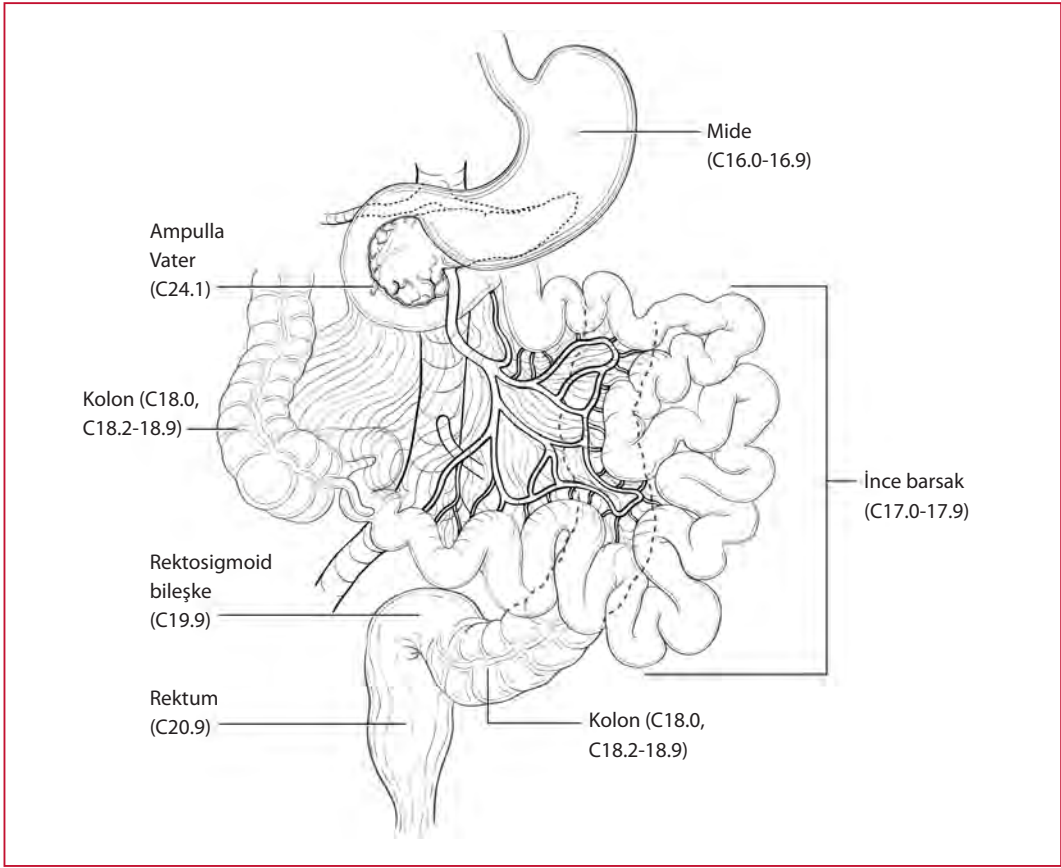
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

### Uzak Metastaz (M)

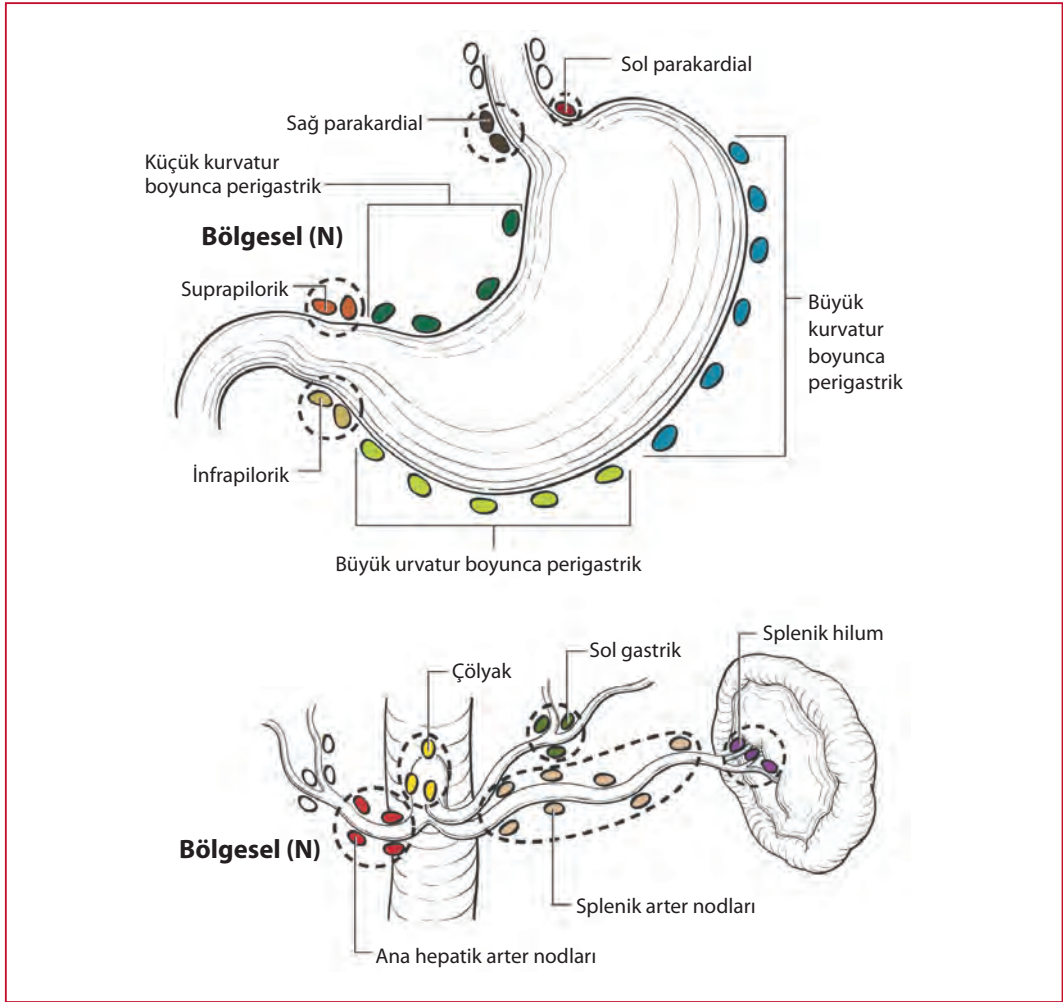
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

### ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T2	N0	M0
Evre IIB	T3	N0	M0
Evre IIIA	T4	N0	M0
Evre IIIB	Herhangi T	N1	M0
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

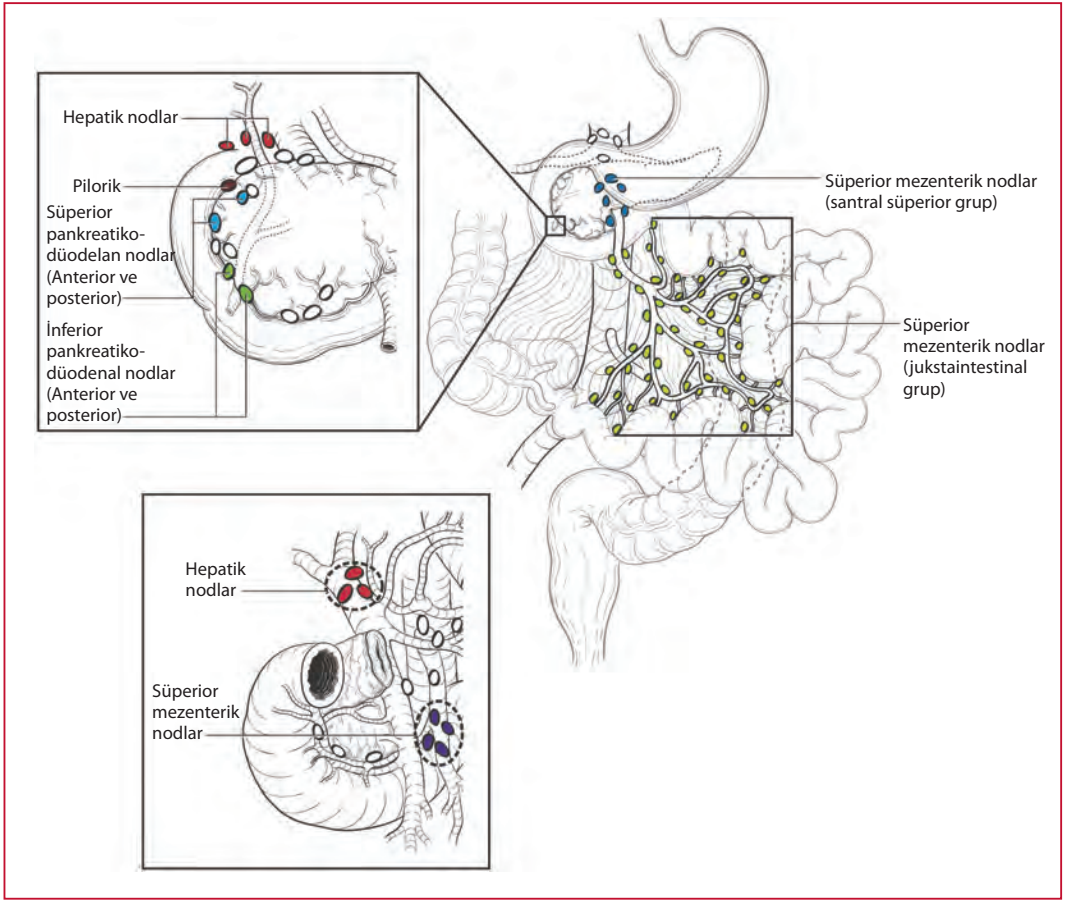


**ŞEKİL 17.1.** Nöroendokrin tümörlerin evrelemesinde kullanılan anatomik bölgeler.

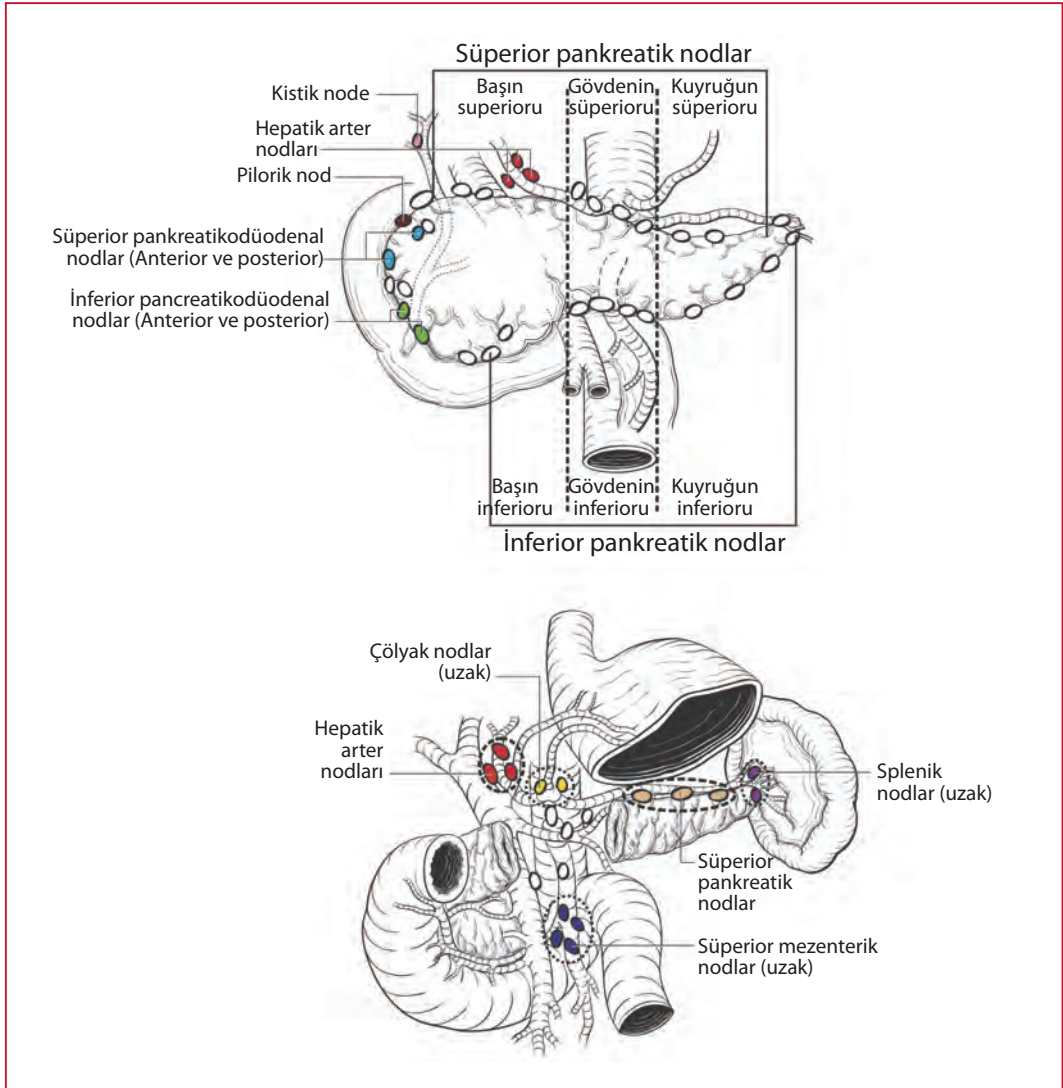


**ŞEKİL 17.2.** Nöroendokrin tümörler için midenin bölgesel lenf nodları.

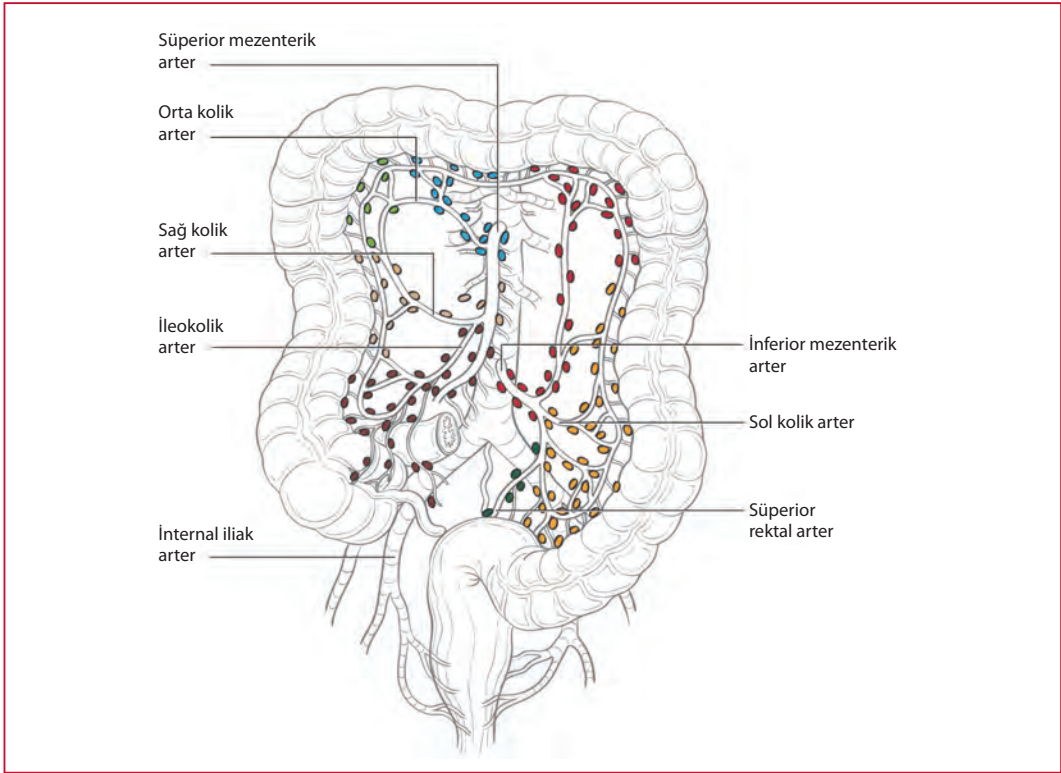




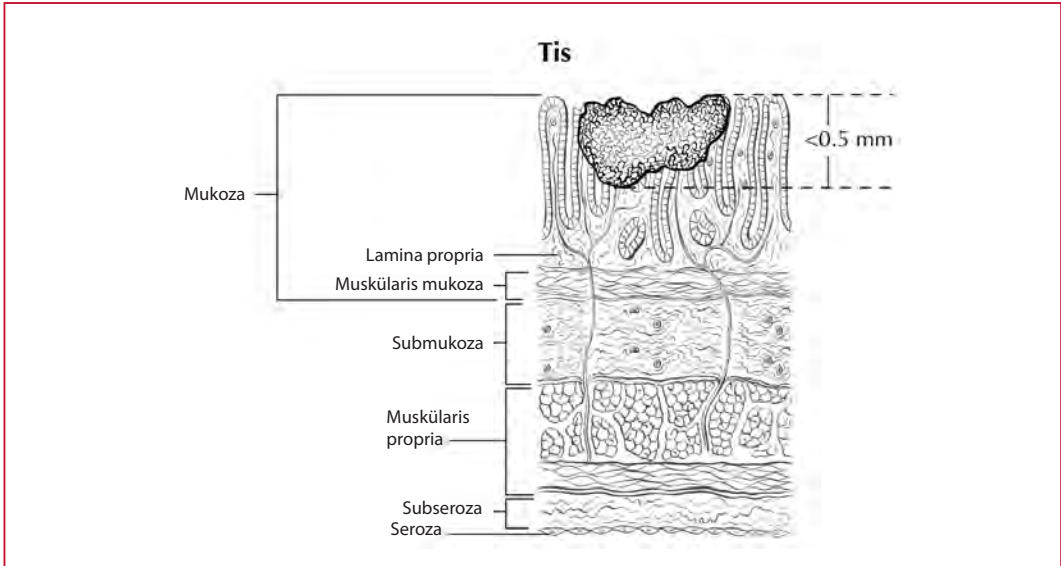
**ŞEKİL 17.3A.** Nöroendokrin tümörler için ince barsağın bölgesel lenf nodları.



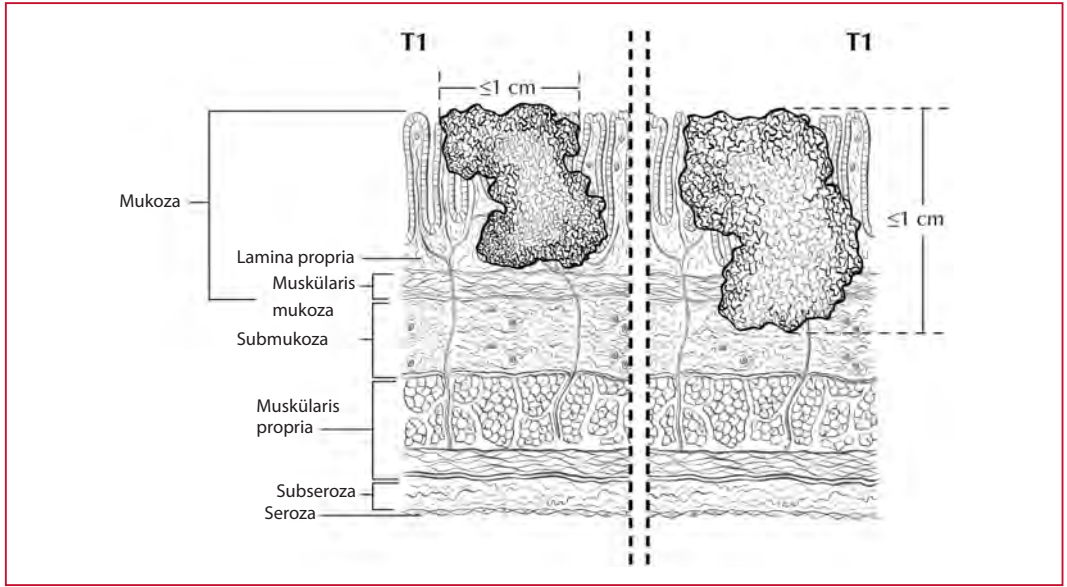
**ŞEKİL 17.3B.** Nöroendokrin tümörler için Ampulla Vaterin bölgesel lenf nodları.



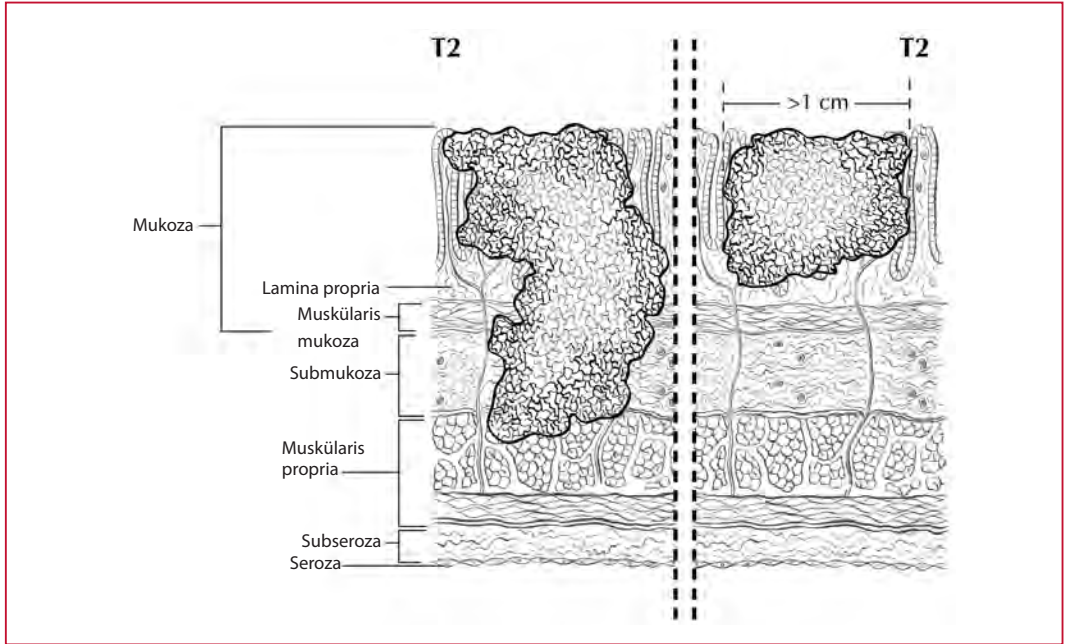
**ŞEKİL 17.4.** Nöroendokrin tümörler için kalın barsağın bölgesel lenf nodları.



**ŞEKİL 17.5.** Mide için Tis, mukozada sınırlı karsinoma in situ/displazi (tümör boyutu 0,5 mm.den küçük) olarak tanımlanmaktadır.



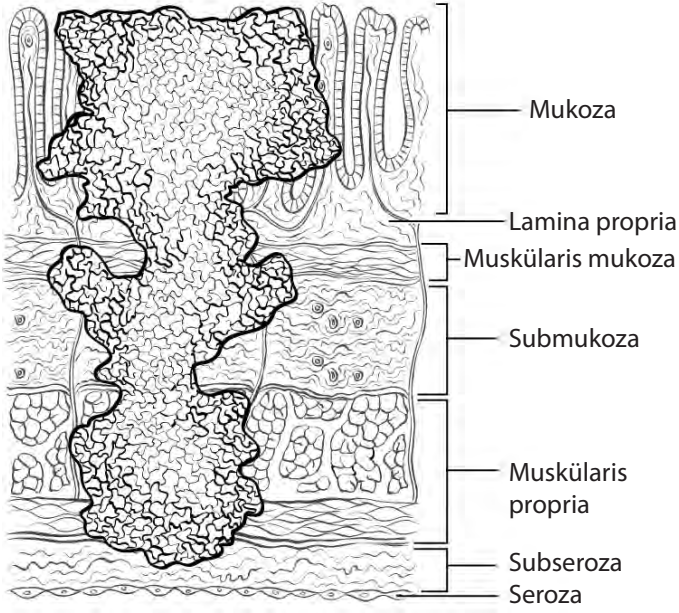
**ŞEKİL 17.6.** Mide için T1 lamina propriyaya (sol taraf) veya submukozaya (sağ taraf) invaze ve boyutu 1 cm veya daha küçük tümör olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 17.7.** Mide için T2 muskularis propriyaya invaze (sol taraf) veya 1 cm'den büyük tümör (sağ taraf) olarak tanımlanmaktadır.

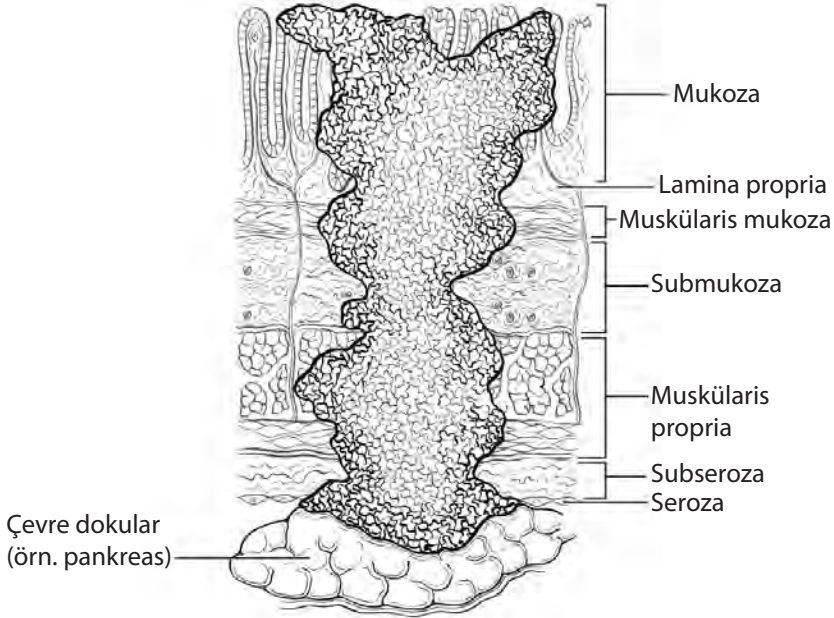


**T3**



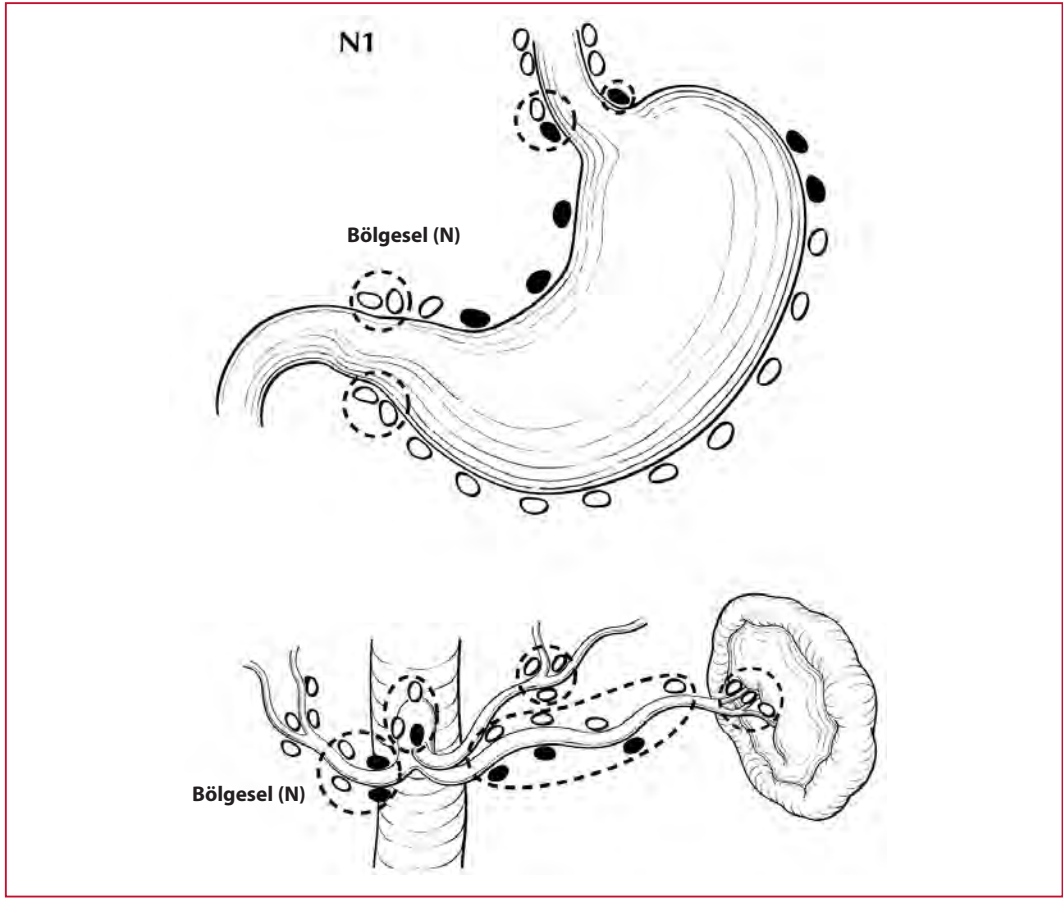
**ŞEKİL 17.8.** Mide için T3 Tümör subserozaya penetre tümör olarak tanımlanmaktadır.

**T4**

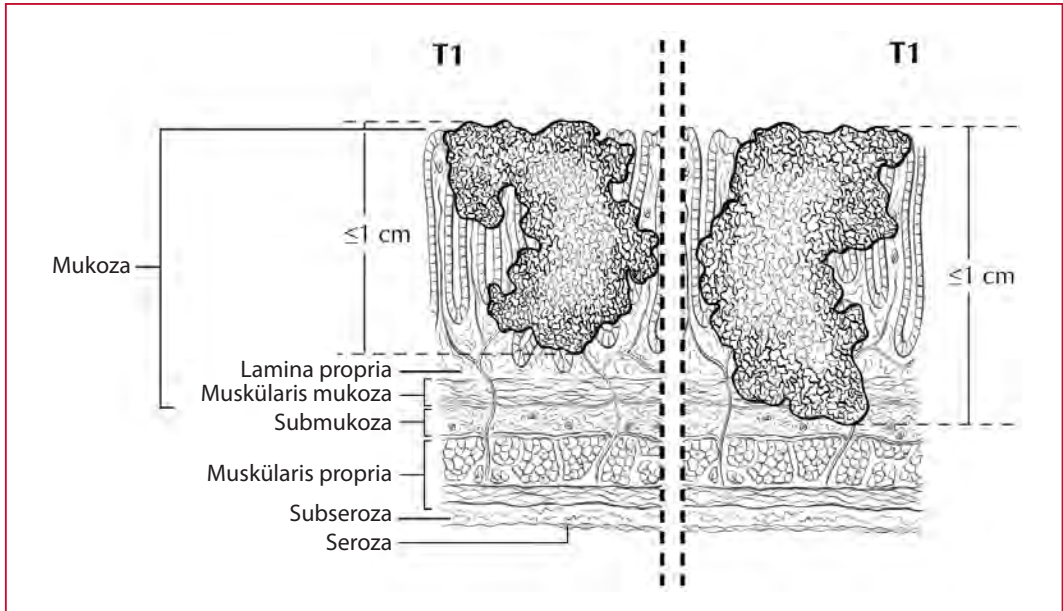


**ŞEKİL 17.9.** Mide için T4 Tümör viseral peritona (serozal) veya diğer organlara veya komşu yapılara invaze tümör olarak tanımlanmaktadır.

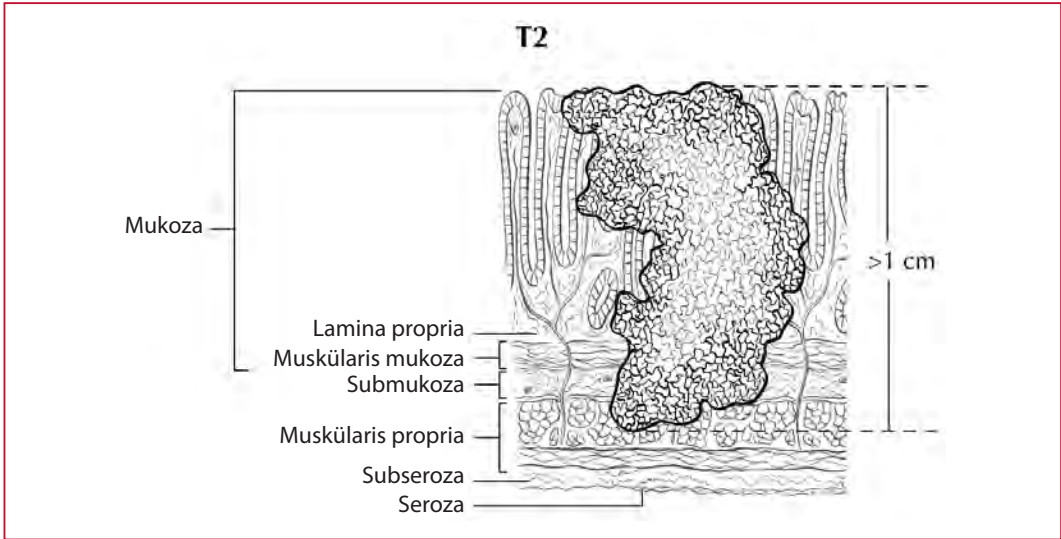




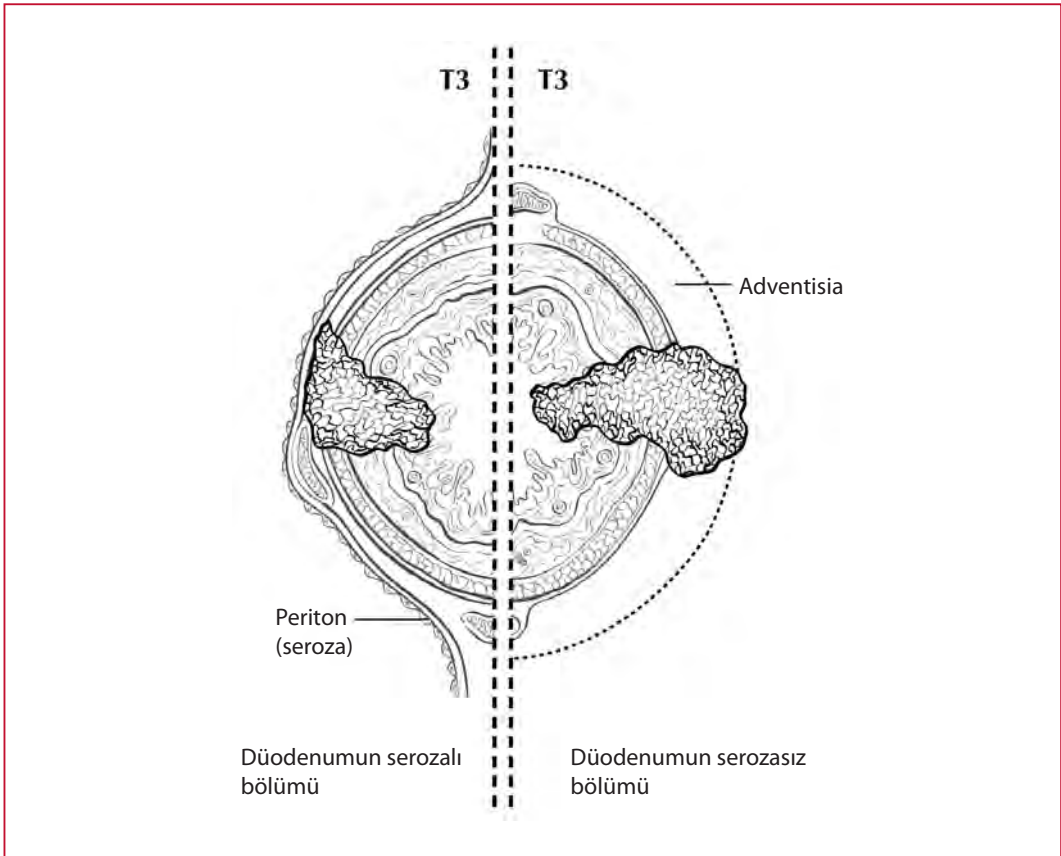
**ŞEKİL 17.10.** Mide için N1 bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.



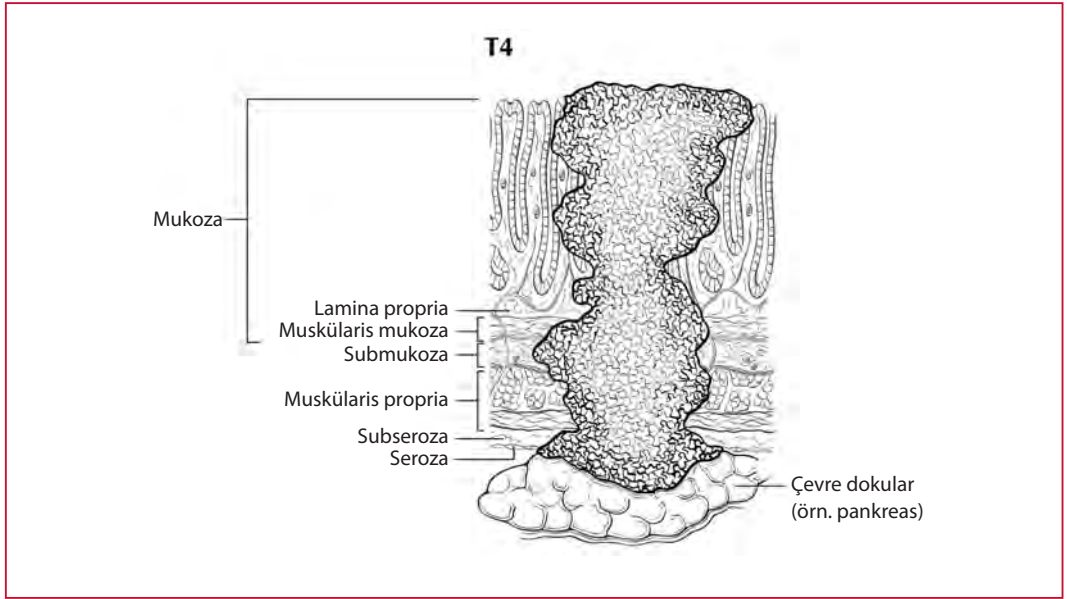
**ŞEKİL 17.11.** Düodenum/jejunum/ileum için T1 lamina propriyaya (sol taraf) veya submukozaya (sağ taraf) invaze ve boyutu 1 cm veya daha küçük tümör olarak tanımlanmaktadır. Ampulla için 1 cm veya daha küçük tümör olarak tanımlanmaktadır.



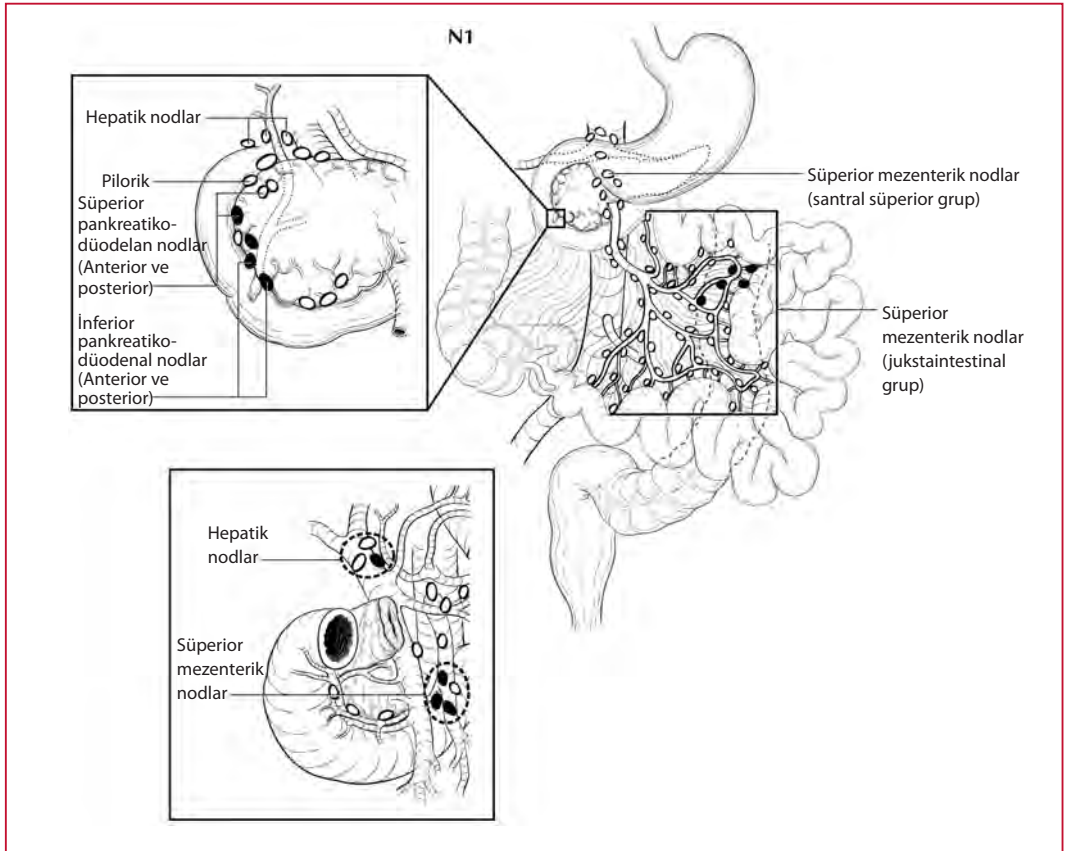
**ŞEKİL 17.12.** Düodenum/jejunum/ileum için T2 muskularis mukozaya invaze veya >1 cm tümör olarak tanımlanmaktadır. Ampulla için >1 cm tümör tanımlanmaktadır.



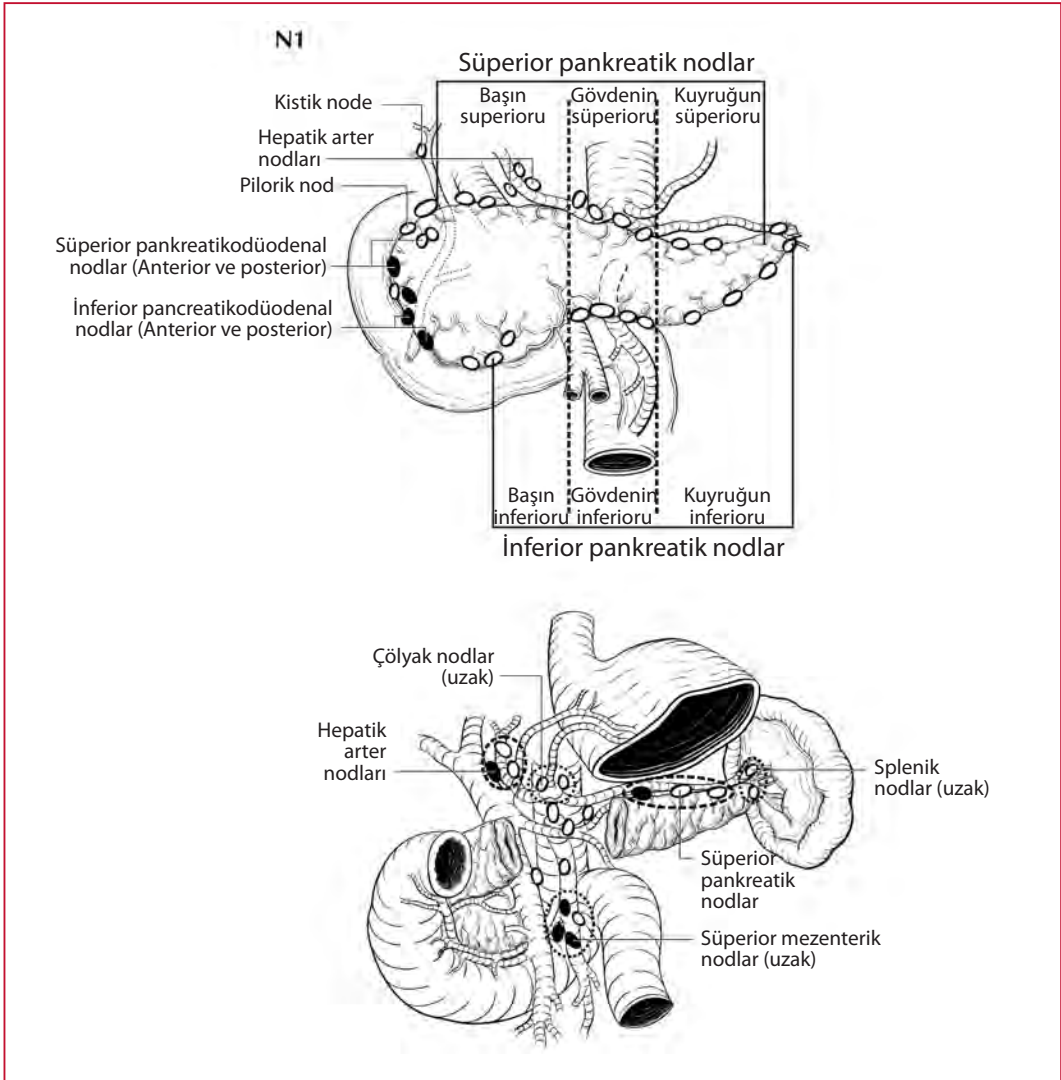
**ŞEKİL 17.13.** Jejunum/ileum için T3 muskularis propriya boyunca serozaya penetre olmadan subserozal dokuya invaze (sol taraf) veya ampulla veya duodenum için pankreas ya da retroperitona veya non-peritonize dokuya invaze tümör (sağ taraf) olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 17.14.** Düodenum/ampulla/jejunum/ileum için T4 viseral peritona (seroza) veya diğer organlara invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. Birden çok tümör varlığında T'nin yanına (m) eklenir.

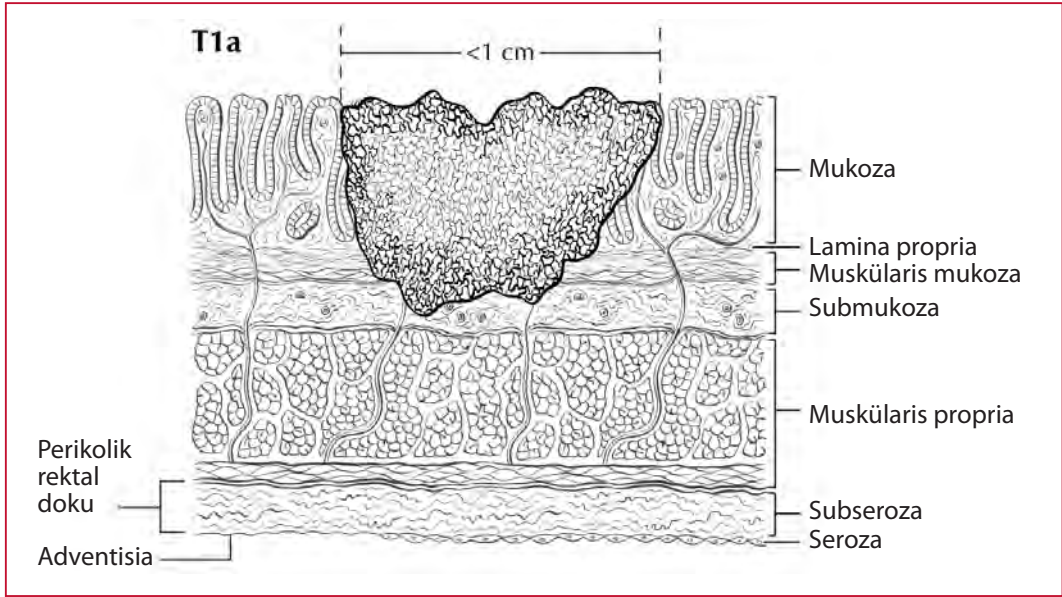


**ŞEKİL 17.15A.** İnce barsak için için N1 bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.

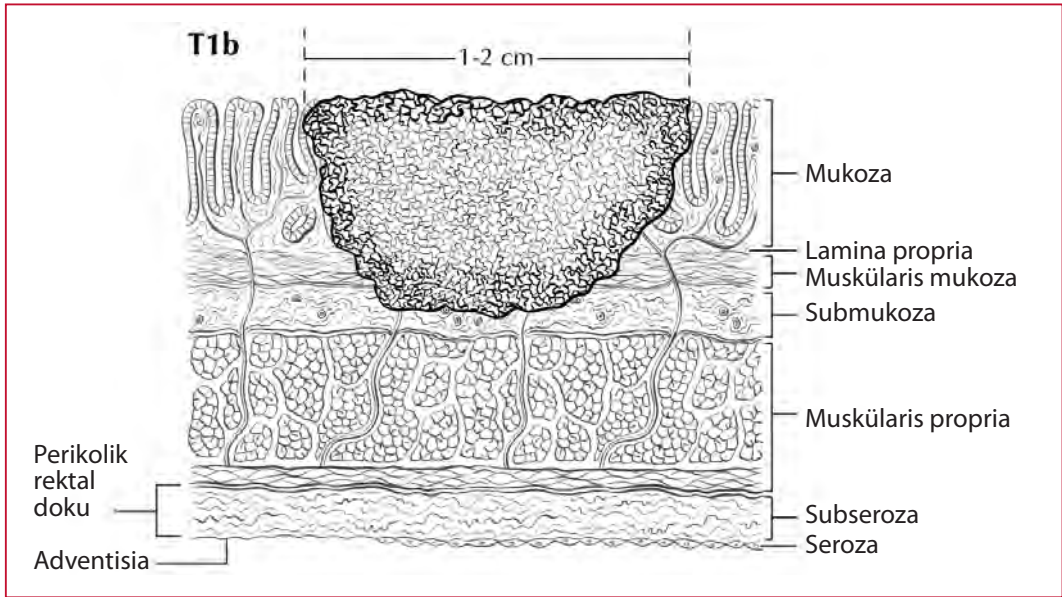


**ŞEKİL 17.15B.** Ampulla Vater için için N1 bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.



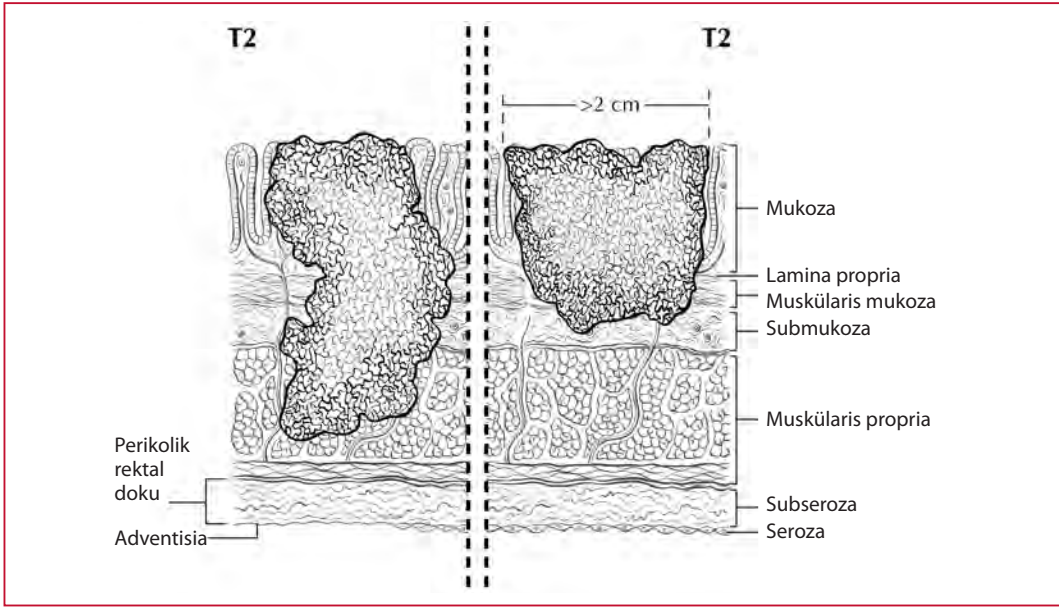


**ŞEKİL 17.16.** Kolon ya da rektum için T1 lamina propriyaya veya submukozaya invaze ve boyutu 2 cm veya daha küçük tümör olarak tanımlanmaktadır. T1a En büyük tümör boyutu 1 cm'den küçük tümör olarak tanımlanmaktadır.

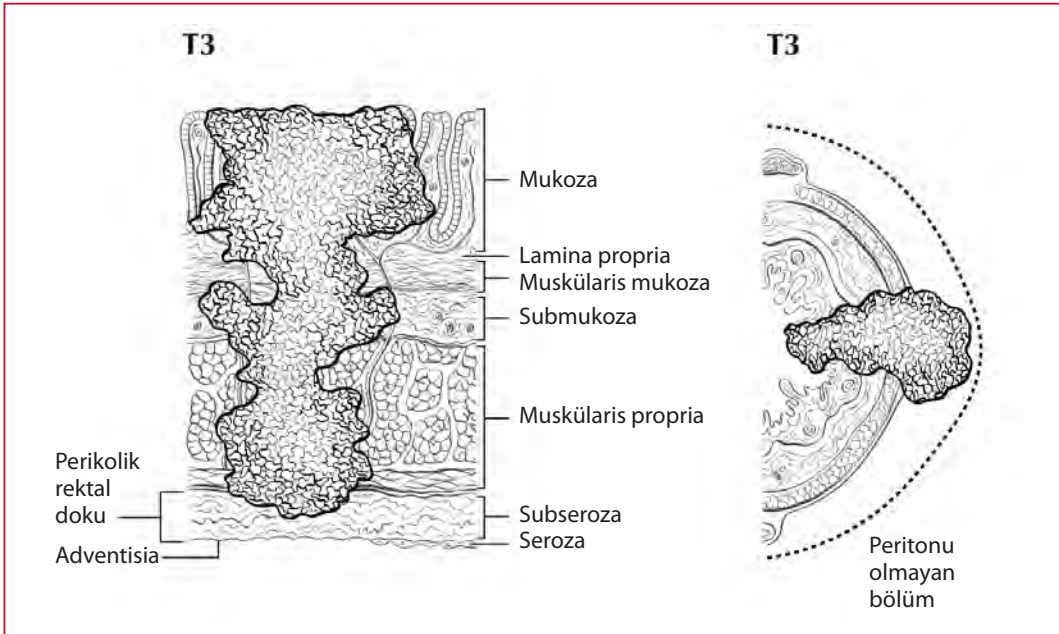


**ŞEKİL 17.17.** Kolon ya da rektum için T1b En büyük tümör boyutu 1-2 cm tümör olarak tanımlanmaktadır.

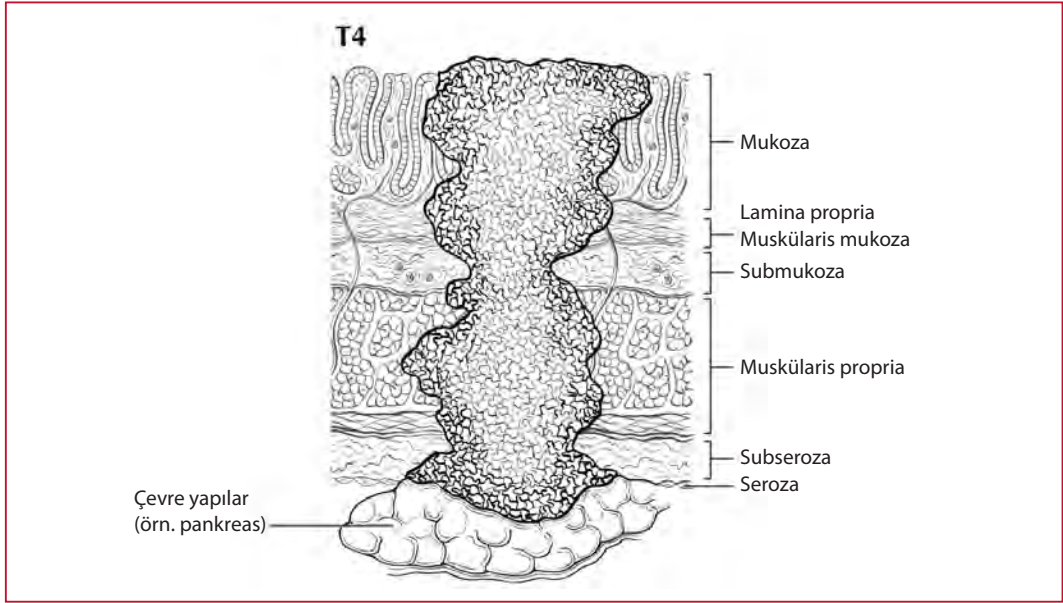




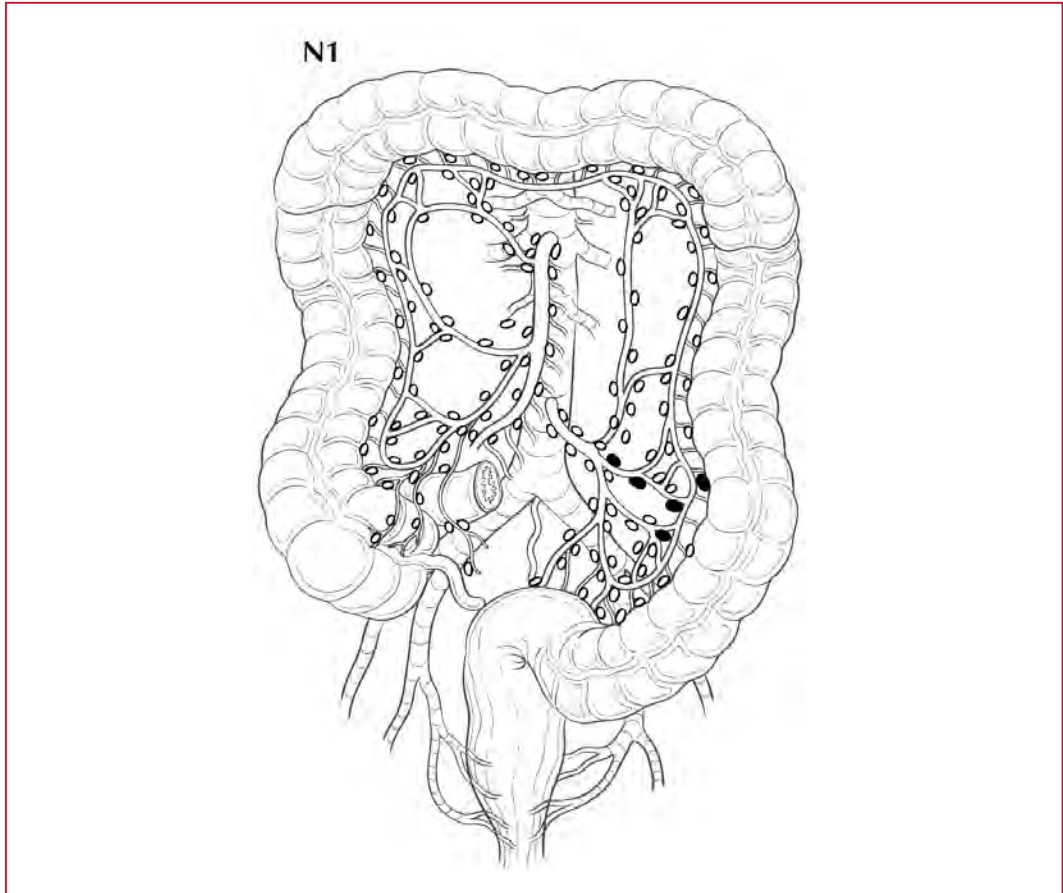
**ŞEKİL 17.18.** Kolon ya da rektum için T2 muskularis propriya invaze (sol taraf) veya 2 cm'den büyük ve lamina propriya veya submukozaya invaze tümör (sağ taraf) olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 17.19.** Kolon ya da rektum için T3 Tümör muskularis propriyaya üzerinden subseroza içine (sol taraf) veya non-peritonealize perikolik ya da perirektal dokulara invaze tümör (sağ taraf) olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 17.20.** Kolon ya da rektum için T4 viseral peritona (serozal) veya diğer organlara invaziv tümör olarak tanımlanmaktadır.



**ŞEKİL 17.21.** Kolon ya da rektum için N1 bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli	Yok
Klinik olarak önemli	Cerrahi öncesi plazma kromogranin A düzeyi Üriner 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) Mitotik sayım

## Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In .....(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

### ÇEVİRİ KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

### MAKALE

**Konu yazarı:** makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa



[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSELERE  
SAVAŞ VAKFI



[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)