Gastrik Nöroendokrin Tümörlerin Tanı ve Tedavisi

Gastric Neuroendocrine Tumors, Diagnosis and Management

© Meltem Ergün

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler, gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunan nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Bu hücreler sinir sisteminden aldıkları uyarıları hormonal sinyallere dönüştürerek hormon, peptit ve amin sentezine yol açarlar. Nöroendokrin hücreler vücudumuzda yaygın olarak bulunurlar, ancak nöroendokrin tümörler lokalizasyonuna göre incelendiğinde en sık gastrointestinal sistem (%55) ve ikinci sıklıkta bronkopulmoner sistemde (%25) görülmektedirler. Görülme sıklığının yıllar içinde artışı; endoskopik işlem ve görüntüleme metodlarının kullanım sıklığı artışı ve bu hastalıkla ilgili farkındalığın artışıyla açıklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gastrik tümör, nöroendokrin tümör, endoskopik polipektomi

Abstract

Neuroendocrine tumors are derived from neuroendocrine cells which are commonly found in gastrointestinal system. Neuroendocrine cells take the electrical signals from the nervous system, convert them into hormonal signals with production of hormones, peptides and amines. As neuroendocrine cells are ubiquitous in our body, but NETs usually locates in the gastrointestinal (55%) or in the bronchopulmonary system (25%). The incidence and prevalence of NETs have been increasing over the years possibly due to increased awareness, and widespread use of endoscopy and imaging studies for various gastrointestinal diseases.

Keywords: Gastric tumors, neuroendocrine tumors, endoscopic polypectomy

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET) enterokromaffin benzeri hücrelerden kaynaklanan gastrointestinal sistemde sık görülen tümörlerdir (1). Gastrik nöroendokrin tümörler çoğunlukla endoskopik işlem sırasında rastlantısal olarak bulunurlar. Gastrik polip veya subepitelial lezyon şeklinde görülürler ve endoskopik ultrasonografi ile lokalizasyonu ve kaynaklandığı duvar katmanı belirlenir. Polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon ve submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılabilir (2). İmmünohistokimyasal boyamalarla tanı konur ve Ga-68 DOTA Bağlı Somatostatin Reseptör Hedefli Peptitlerle yapılan pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) ile yayılımı belirlenir (3). Bu bölümde gastrik NET'lerin epidemiyoloji, sınıflama, klinik prezentasyon ve tedavisini olgular eşliğinde inceleyeceğiz.

Derleme

Gastrik nöroendokrin tümörler eskiden karsinoid tümör olarak adlandırılan ve sıklığı giderek artan tümörlerdir. Artan endoskopik işlemler nedeniyle saptanma sıklıkları da artmıştır (4). Genellikle yavaş büyüyen tümörlerdir ancak nadiren agresif ve metastaz yapma potansiyeli olan lezyonlar da görülebilir.

Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü gastrik nöroendokrin tümörlerin sınıflamasını 2019 yılında güncellemiştir (5) (Tablo 1). Buna göre iyi diferansiye NET'ler düşük (G1) orta (G2) ve yüksek grade'li (G3) olarak sınıflanır. Burada tümörün mitoz sayısı ve Ki-67 indeksi rol oynamaktadır. Yüksek grade'li tümörlerin daha fazla metastaz ve anjiyoinvazyon yapma potansiyeli vardır (Tablo 2).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Meltem Ergün, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 578 41 54 E-posta: melergun@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7252-1217

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Tablo 1. Nöroendokrin tümör DSÖ klasifikasyonu 2019 (5)

Terminoloji	Diferansiasyon	Grade	Mitoz hızı* (mitoz/2 mm ²)	Ki-67 indeks* (yüzde)
NET, G1	İyi diferansiye	Düşük	<2	<3
NET, G2	İyi diferansiye	Orta	2-20	3-20
NET, G3	İyi diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, small cell type (SCNEC)	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
NEC, large cell type (LCNEC)	Kötü diferansiye	Yüksek	>20	>20
MinEN	İyi veya kötü diferansiye	Değişken	Değişken	Değişken

NET: Nöroendokrin tümör, NEC: Nöroendokrin kanser, SCNEC: Küçük hücreli nöroendokrin kanser, LCNEC: Büyük hücreli nöroendokrin kanser, MinEN: Miks nöroendokrin-nöroendokrin neoplazm, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

Tablo 2. Gastrik nöroendokrin tümör tipleri (8)

Özellikleri	Tip 1 G-NET	Tip 2 G-NET	Tip 3 G-NET
Sıklığı	%70-%80	%5-%10	%10-%15
Eşlik eden hastalık	Kronik atrofik gastrit	MEN tip 1/ZES	Yok
Cinsiyet	Kadın > erkek	Kadın=erkek	Kadın < erkek
Tümör sayısı	Çok	Çok	Tek
Tümör boyutu	<10 mm	<10 mm	>10 mm
Tümör Yeri	Fundus veya korpus	Fundus veya korpus	Herhangi bir yer
Histoloji	Genellikle NET G1	NET G1/G2	Genellikle NEC G3
İnvazyon derinliği	Mukoza veya submukoza	Mukoza veya submukoza	Herhangi bir katman
Serum gastrin	Yüksek	Yüksek	Normal
Gastrik pH	Yüksek	Düşük	Normal
Metastaz riski	%2-%5	%10-%20	>%50
Prognoz	Çok iyi	İyi	Kötü

G-NET: Gastric nöroendokrin tümör, MEN: Multiple endocrine neoplazi, ZES: Zollinger-Ellison sendromu

Ki-67 Ne Demektir?

Ki-67 hücre bölünmesi sırasında hücre nükleusunda bulunan bir proteindir. Ki-67'nin yüksek olması, hücresel çoğalmanın fazla olduğu anlamına gelir ki aslında bu da mitoz hızı ile korelidir. Sınıflamalarda da Ki-67 ve mitotik indeksin yüksek olduğu durumlarda tümör evresinin arttığı ve prognozun kötüleştiği görülmektedir (6).

Kromogranin Ne Demektir?

Kromogranin enterokromaffin benzeri hücrelerde bulunan bir glikoproteindir. Stoplazmik kromaffin granüllerinde sentezlenir, sekretuar ve non-sekretuar tümörlerde pozitif saptanır. Hastalığın yaygınlığını ve tedavi cevabını monitorize etmek için faydalıdır (7).

Patofizyoloji

Tip 1 NET

Gastrik nöroendokrin tümörlerin %70-80'i bu gruptadır, daha çok kadınlarda görülürler.

Helikobakter piloriye bağlı olarak gelişebilen kronik atrofik gastrit zemininde gastrin salgılayan Enterokromafin benzeri hücrelerde hiperplazi başlar, bunlar giderek nöroendokrin tümöre dönerler. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir; diabetes mellitus, tiroiditis, primer biliyer siroz vb. Hastaların çoğu asemptomatiktir, ya da dispepsi nedeniyle yapılan endoskopilerde rastlantısal olarak saptanırlar (8,9).

Serumda gastrin seviyesi ve kromogranin A seviyesi tanı ve takipte kullanılır. Ancak bu ölçümler proton pompa inhibitörü tedavisi kesildikten en az 2 hafta sonra

yapılmalıdır. Antiparietal hücre antikorları, anti intrinsik faktör antikorları, B12 vitamini seviyeleri ve tiroid paneli bakılması tip 1 NET’te tanı konulmasını kolaylaştırır. Sonrasında da 6-12 ayda bir takip edilmelidir (10).

Endoskopik olarak orta sertlikte, yuvarlak, multipl, polibe görünümde subsantimetrik veya 1-2 cm çapında lezyonlar olarak görülürler, nadiren subepitelial de olabilirler (2).

Endoskopik ultrasonografi ile incelemede hipo veya izoekoik düzenli sınırlı, lamina propria veya submukozadan kaynaklandığı görülür. Endoskopik ultrasonografi ile ayrıca perilezyoner lenfadenopati olup olmadığı değerlendirilir (11).

Endoskopik olarak polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon veya submukozal diseksiyon teknikleriyle çıkarılırlar. Bu tekniklerle çıkarmanın mümkün olmadığı çok büyük, çok derin (M. Propria invazyonu) veya çok sayıda lezyonu olan hastalarda midenin subtotal rezeksiyonu (Antrektomi vb.) gündeme gelebilir (3).

Endoskopik rezeksiyon veya cerrahi tedavi sonrası ilk 3 yıl 6 ayda bir ve sonra yılda bir endoskopik takip yapılmalıdır. Beş yıllık sürvi %100’e yakındır.

Şekil 1, Şekil 2a-j’de tip 1 NET’li bir hastamızın endoskopi, endoskopik ultrasonografi PET/BT ve patoloji fotoğrafları paylaşılmıştır.

Tip 2 NET

Patofizyolojisi tip 1’den farklıdır, tip 2 NET’lerde hipergastrinemiye sebep olan ikinci bir odak mevcuttur. Gastrinoma duodenum veya pankreasta bulunabilir. Zollinger Ellison sendromu veya MEN sendromu komponenti olarak bulunabilir (12). Hastalarda hipergastrinemi ve hiperasiditeye bağlı olarak peptik ülser ve hatta çoklu peptik ülser görülebilir. Duodenumda karşılıklı yerleşmiş iki ülser görünümüne “kissing ulcers” denmektedir ve bu durum endoskopik olarak tespit edilirse Zollinger Ellison sendromu araştırmayı gerektirir.

Tedavisi gastrinoma odağının cerrahi olarak çıkarılması ve gastrektomidir. Somatostatin analogu oktreotid ile tedavi protokolleri ve olgu serileri mevcuttur. Cerrahi tedavinin riskli olduğu ve uygulanmadığı olgularda bu tedavi alternatifi değerlendirilebilir.

Parathormon, kalsiyum ve gastrin seviyeleri tanı sırasında ve takip esnasında 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir (3). Tip 2 NET’lerde 5 yıllık survi %70-90’dır.

Tip 3 NET

Sporadik görülürler, hipergastrinemi veya hiperasidite bulunmaz. Hastaların bir kısmı asemptomatiktir; ancak dispeptik semptomlar,

Şekil 1. Gastrik NET, alt gruplara göre tedavi yaklaşımları

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon, EUS: Endoskopik ultrason, ESD: Endoskopik submukozal diseksiyon

Şekil 2a, b. Mide korpus ve fundusta nöroendokrin tümörler

Şekil 2c. Midedeki nöroendokrin tümörün Narrow Band Imaging tekniğiyle hipervasküler görünümü

Şekil 2d. Korpusta atrofik gastrit görünümü

Şekil 2e. Lezyonun endoskopik ultrasonografi tekniği ile incelemesinde submukozadan kaynaklandığı ve 1,7 cm çapında olduğu izleniyor

demir eksikliği anemisi ve kilo kaybı şikayetleri ile de başvurabilirler. Lezyon çoğu zaman tek ve büyüktür, diğer tip NET'lerden farklı olarak genellikle muscularis propria'ya invazedir. Angioinvazyon potansiyeli yüksektir ve tanı anında olguların yarısında karaciğer metastazı bulunur. Karsinoid sendrom (ateş basması, çarpıntı, diare) karaciğer metastazı olmuş tip 3 NET'te görülür. Toplam NET olgularının %1'inde klinik prezentasyon karsinoid sendrom şeklindedir.

Metastaz yapmamış tip 3 NET'lerin tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Burada total veya subtotal gastrektomi ve lenfadenektomi uygulanır.

Şekil 2f. Lezyonun polipektomi tekniğiyle çıkarılması

Şekil 2g. Lezyonun çıkarıldıktan sonraki görünümü

Şekil 2h. PET/BT'de mide içinde Ga-68 DOTA tutulumu gösteren lezyonlar
 PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

Şekil 2i. Patolojik inceleme; hematoksilin eosin boyamada, sentral ovoid nükleuslu uniform hücreler bal peteği şeklinde glandüler yapı oluşturmuş

Şekil 2j. Kromogranin boyaması; tümör hücrelerinin kromograninle boyandığı saptanıyor

Metastatik tip 3 NET'lerin tedavisinde octreotid, sistemik kemoterapi (5-fluorouracil ve leucovorin vb.), moleküler hedefe yönelik tedaviler (sorafenib, everolimus vb.), hedefe yönelik radyonüklid tedaviler (indium-DTPA-octreotide, Lutetium-DOTA-Tyr3-octreotide, Yttrium-DOTA-Tyr3-octreotide) multidisipliner onkolojik konseyde hastaya en uygun olanı seçilecek şekilde uygulanır (13).

Tip 3 NET'te ne yazık ki 5 yıllık sürvi %35'in altındadır.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Tip 1 NET'lerde endoskopi, tavsiye edilen tanı ve tedavi modalitesidir. 1 cm'den büyük lezyonlarda, lezyonun derinliğini saptamak amacıyla endoskopik ultrasonografi uygulanabilir.

Tip 2 NET'lerde gastrinomanın yerini saptamada endoskopik ultrasonografinin yeri vardır.

BT ve manyetik rezonans inceleme lenf nodu ve uzak organ metastazlarını görüntülemeye yardımcı olabilir.

Somatostatin reseptör sintigrafisi veya Ga-68 işaretli PET/BT'de lezyon ve metastazları görüntülemeye kullanılabilir (13,14). Gastrik nöroendokrin tümörlere tiplere göre tedavi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sonuç

Gastrik NET'ler giderek daha sık gördüğümüz ve insidansı da artmakta olan tümörlerdir. Genellikle yavaş büyüyen ve prognozu iyi lezyonlar olsalar da; nadiren metastatik ve anjiyoinvazyon yapan tiplerine

de rastlanmaktadır. Tedavide endoskopik rezeksiyon, submukozal diseksiyon; daha büyük lezyonlar için cerrahi rezeksiyon, metastatik lezyonlar için ise somatostatin analogları kullanılmaktadır. Hastalar endoskopik veya cerrahi tedavi sonrası 6-12 ayda bir endoskopi ile takip edilmelidir. İmmünoterapi çalışmaları devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
2. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, Takeuchi M, Terai S. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:6817-6828.
3. Laird AM, Libutti SK. Management of Other Gastric and Duodenal Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2020;29:253-266.
4. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76:182-188.
6. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:791-807.
7. Riechmann RP, Weschenfelder RF, Costa FP, et al. Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group. *Ecancermedalscience* 2017;11:716.

8. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Sougioultzis S, Kaltsas G. Gastric Carcinoids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:645-660.
9. Carvão J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Libânio D. Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract: A Focused Review and Practical Approach for Gastroenterologists. *GE Port J Gastroenterol* 2021;28:336-348.
10. Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB. Management of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019;12:1179551419884058.
11. Han J, Chang KJ. Endoscopic Ultrasound-Guided Direct Intervention for Solid Pancreatic Tumors. *Clin Endosc* 2017;50:126-137.
12. Tomassetti P, Migliori M, Caletti GC, Fusaroli P, Corinaldesi R, Gullo L. Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 2000;343:551-554.
13. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:844-860.
14. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:13.