

# GASTRİK NÖROENDOKRİN NEOPLAZİLER

## 28. BÖLÜM

Savaş Volkan KİŞİOĞLU<sup>1</sup>

### ÖZET

Nöroendokrin Neoplaziler (NEN), nöroendokrin sistemdeki hücrelerden ortaya çıkan heterojen bir neoplazm grubunu temsil eder. Vücutta birden fazla organda ortaya çıkabilmesine rağmen, gastrointestinal (GI) sistemde ve pankreasta yaygındırlar. Gastrik nöroendokrin neoplazilerin, enterokromaffin hücrelerin farklılaşması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gastrik nöroendokrin neoplazilerin görülme sıklığı, yapılan endoskopi sayısının artmasına bağlı olarak yıllar içinde artmıştır. Genel olarak sessiz ve selim bir seyir izlemelerine rağmen Grade 1 – Grade 2- Grade 3 tüm G-NET'lerin potansiyel olarak metastaz yapabileceği akılda tutulmalıdır.

### GİRİŞ

Gastrointestinal ve pankreatik nöroendokrin neoplaziler (GİSP-NEN) nadir görülen tümörlerdir. Daha önceleri vücudun bir çok bölgesinde bulunmalarından dolayı ortak özellikleri olan amin prekürsörlerinin kullanımı nedeniyle *APUD* (amine precursor uptake and decarboxylation) , kanser hücreleri gibi saldırgan davranmamaları nedeniyle karsinoid gibi isimlendirmeler yapılmıştır (1). Ancak yıllar içinde değişken ve agresif davranışlar gösterebildikleri anlaşılmıştır (2). 2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından karsinoid yerine, sindirim sistemi tümörleri içinde nöroendokrin neoplaziler olarak sınıflandırılma yapılmıştır (3).

### EPİDEMİYOLOJİ

Nadir görülen neoplaziler olması nedeniyle sıklığını belirlemek güçtür. Gastrointestinal nöroendokrin neoplaziler (GİS-NEN) yıllık insidansı 2/100.000 vakadır. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artmaktadır ve 6. dekatta pik yapmaktadır (4). GİS-NEN içinde gastrik nöroendokrin neoplaziler (G-NEN) nispeten daha az görülmele birlikte, rektal karsinoidlerle birlikte eski yıllara göre insidansı en hızlı artan NEN'lerdir (4). GİS-NEN de ortaya çıktıkları tubal bağırsak kısmının embriyolojik kökenine dayalı olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Foregut ; Özefagus, Mide ,Duedenumun ampulla vater kısmına kadar olan bölümü ,

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Savaş Volkan KİŞİOĞLU Sağlık Bilimleri Üniversitesi Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bölümü volkankisioglu@yahoo.com

ileri veya metastatik gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri olan hastalarda klinik kullanım için önerilir (17,18). Hastalarda tanı sonrası yapılan görüntüleme yöntemleri tedavi yaklaşımında nasıl bir yol izleneceğini gösterebilir. Metastatik bir hastada Ga-68 Dotatate PET / CT ile tutulum olması tümörün somatostatin reseptörlerine sahip olduğunu gösterir. Bu hastalarda SSA kullanılabileceği gibi, <sup>177</sup>Lu-Dotatate tedavisinin üstünlüğü gösterilmiştir (19).

mTOR, hücre proliferasyonu ve devamlılığında önemli rol oynayan bir hücre içi serin/treonin kinazdır. PI3K(fosfatidilinositid 3-kinaz)/AKT/ mTOR yolağı, hücre döngüsü ilerlemesine ve metabolizmayı düzenleyen proteinlerin sentezinin artmasına yol açar (20). Bir mTOR inhibitörü olarak everolimus, progresyonsuz hastalık izleminde plaseboya üstünlük sağlamıştır (21).

Bu tedavilere yanıt alınamaması durumunda sitotoksik kemoterapi tedavileri denenebilir.

## KAYNAKLAR

- Oberndorfer S. Die Geschwülste des Darms. In: Henke F, Lubarsch O, eds. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Vol 4. Berlin, Germany: Springer; 1929:717–953.
- Kloppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol*. 2007;18(3):141–144.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- S.Mocellin, D.Nitti. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531) *Annals of Oncology* Volume 24, Issue 12, December 2013, Pages 3040-3044 doi.org/10.1093/annonc/mdt377
- Patel N, Barbieri A, Gibson J (2019) Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Surg Pathol Clin* 12:1021–1044. https://doi.org/10.1016/j.path.2019.08.007
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV et. Al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61–72.
- Jianu, C. S., Fossmark R., Viset T., Qvigstad G., Sørdal O., Mårvik R. Et. Al. Gastric carcinoids after longterm use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(7):644–649.
- Cavalcoli Federica, Zilli Alessandra, Conte Dario, Ciafardini Clorinda, Massironi Sara. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: fact or coincidence? *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(11):1397–1403.
- Spampatti MP, Massironi S, Rossi RE, Conte D, Sciola V, Ciafardini C et. Al. Unusually aggressive type 1 gastric carcinoid: a case report with a review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 589-593 [PMID: 22465973 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328350fae8]
- Apostolos V Tsolakis, Athanasia Ragkousi, Miroslav Vujasinovic, Gregory Kaltsas, Kosmas Daskalakis. Gastric neuroendocrine neoplasms type 1: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2019 September 21; 25(35): 5376-5387. https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5376
- Andrea Mafficini, Aldo Scarpa. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Reviews*, Volume 40, Issue 2, April 2019, Pages 506–536, https://doi.org/10.1210/er.2018-00160
- Rindi G, Bordi C, Rappell S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*. 1996;20(2):168–172
- Shida Yan, Tongtong Liu, Ying Li, Yongjian Zhu, Jun Jiang, Liming Jiang et. Al. Value of computed tomography evaluation in pathologic classification and prognosis prediction of gastric neuroendocrine tumors. *Ann Transl Med* 2019;7(20):545 doi : 10.21037/atm.2019.09.114
- Deppen Stephen A., Blume Jeffrey, Bobbey Adam J., Shah Chirayu, Graham Michael M., Lee Patricia, et. Al. 68 Ga-DOTATATE compared with 111-In-DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2016;57:872-878.
- Angelena Crown, Flavio G. Rocha, Preethi Raghu, Bruce Lin, Gayle Funk, Adnan Alseidi et. Al. Impact of initial imaging with gallium-68 dotatate PET/CT on diagnosis and management of patients with neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol*. 2019;1–6. DOI: 10.1002/jso.25812
- Kimberly Perez, Jennifer Chan, Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Pathology* 12 (2019) 1045–1053. Doi : 10.1016/j.path.2019.08.011
- 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):vii 124–130.
- Yalcin Suayib, Bayram Fahri, Erdamar Sibel, Kucuk Ozlem, Oruc Nevin, Coker Ahmet et. Al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: recommendations of Turkish multidisciplinary neuroendocrine tumor study group on diagnosis, treatment and followup. *Arch Med Sci* 2017; 13: 271–282.
- Jonathan Strosberg, Ghassan El-Haddad, Edward Wolin, Andrew Hendifar, James Yao. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumor. *N Engl J Med* 2017; 376:125-135. DOI: 10.1056/NEJ-

Moa1607427

20. Tulin Ersahin, Nurcan Tuncbag, Rengul Cetin-Atalay. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst* . 2015 Jul;11(7):1946-54. doi: 10.1039/c5mb00101c.
21. James C. Yao, Manisha H. Shah, Tetsuhide Ito, Catherine Lombard Bohas, Edward M. Wolin. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514-523 DOI: 10.1056/NEJ-Moa1009290