

# GERİATRİK HASTALARDA GASTROENTEROPANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Banu Demet ÖZEL COŞKUN<sup>1</sup>  
Muhammet Mustafa DEMİR<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Nöroendokrin tümörler (NET'ler) tüm malignitelerin %0,5'ini oluşturur ve bunların %62-70'i gastroenteropankreatik sistemde (GEP-NET) bulunur. Nöropeptid ve hormon sentezleme ve salgılama yeteneklerinin yanı sıra sinaptofizin ve kromogranin gibi nöroendokrin belirteçlerin ekspresyonu ile karakterize edilen nöroendokrin hücrelerden kaynaklanırlar. Nöroendokrin hücreler en yaygın olarak gastrointestinal sistemde (GİS), pankreasın Langerhans adacıklarında ve akciğerde bulunur. NET'ler GİS boyunca ince barsak (%45), rektum (%20), apendiks (%16), kolon (%11) ve midede (%7) gelişir (1).

## EPİDEMİYOLOJİ

GEP-NET insidans oranları özellikle ince barsak, rektum ve pankreasta olmak üzere son 4 dekattır sürekli artış göstermiştir. GEP-NET insidansındaki bu artışın nedenlerinden bazıları endoskopi, kesitsel ve fonksiyonel görüntülemelerin daha sık kullanılması olsa da henüz belirlenmemiş çevresel faktörler de GEP-NET insidansının küresel artışında rol oynamaktadır (2). GEP-NET'ler

günümüzde kolorektal adenokarsinomdan sonra ikinci en yaygın GİS neoplazmalarıdır (3).

GEP-NET'lerin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Tanı anındaki ortalama yaşı 63'tür (4). GEP-NET'lerin yaşa özgü insidans oranları <50 yaş, 50-64 yaş arası ve ≥ 65 yaş olarak 3 yaş grubu için hesaplanmıştır. Son dekatlarda insidanstaki en dramatik artış, ≥ 65 yaş hastalarda 8 kattan fazla artışla 100.000 kişide 25,3'e ve 50-64 yaş arası hastalarda 100.000 kişide 14,3'e yükselmiştir; 50 yaşından genç hastalarda ise 3 kat bir artışla 100.000 kişide 1,75'e yükselmiştir (3). Kadın ve erkekler arasında insidans benzerdir.

GEP-NET'lerin dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir; Kuzey Amerika'da ince barsak ve rektal NET'ler, Asya'da rektal ve pankreatik NET'ler, Avrupa'da ise ince barsak ve pankreatik NET'ler daha yaygındır. Bu farklılıkların nedeninin farklı ulusal demografiler, çevresel faktörler ve biyolojik farklılıkların bir kombinasyonu olduğu düşünülmektedir (1,2).

GEP-NET'lerin davranışı primer bölgelerine, grade ve evresine bağlı olarak değişir. Örneğin, rektal NET'lerin düşük dereceli ve lokalize olma olasılığı daha yüksektir ve prognozları daha iyi-

<sup>1</sup> Doç. Dr., SBÜ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, demetcoskun2@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4857-5121

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, drmmdemir@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-0480-9103

sahiplerse, debulking için düşünülmelidir. Karaciğer dışı metastazlar hepatik debulking için bir kontrendikasyon olarak düşünülmemelidir ve peritoneal tümör birikintileri eş zamanlı olarak rezeke edilebilir. Palyatif hepatektomi DSÖ G3 olan hastalarda önerilmez (32). Cerrahi rezeksiyon için aday olmayan hastalarda, bir veya birkaç karaciğer metastazlarının perkütan ablasyonu radyo-frekans ablasyon (RFA), mikrodalga ablasyon (MWA) veya kriyoablasyon kullanılarak da gerçekleştirilebilir. Ekstra-hepatik hastalık kanıtı olmayan geniş karaciğer tutulumu olan hastalar için karaciğer transplantasyonu yapılabilir (34).

### İlaç Tedavisi

Biyolojik tedavi: NCCN ve ENETS kılavuzlarına göre, düşük proliferasyon indeksine (Ki-67 <%10) ve somatostatin reseptörünün (SSRT) pozitif ekspresyonuna sahip pNET'ler için ilk seçenek SSA'lardır. SSA'lar antiproliferatif bir etki gösterir ve esas olarak iki terapötik ajandan oluşur: Lanreotide ve octreotide uzun etkili salım (LAR).

Hedefe yönelik tedavi: GEP-NET'lerde araştırılan çok sayıda hedefe yönelik ajan arasında, everolimus ve sunitinib, şu anda FDA tarafından pNET'lerin tedavisi için onaylanan tek iki ajandır. Bu iki hedefe yönelik ajan, genel olarak SSRT'nin tümör pozitif ekspresyonu olan hastalarda SSA tedavisinden sonra ikinci basamak tedavi olarak ve SSRT'nin tümör negatif ekspresyonu olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir.

Kemoterapi: İleri evre pNET'leri olan, yüksek tümör yükü veya yüksek Ki67 indeksi olan hastalarda veya ikincil tümör rezeksiyonu için tümör küçültme elde etmek için neoadjuvan bir ortamda faydalıdır(34).

Peptit reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT): İlerlemiş NET'li hastalarda radyoaktif işaretli SSA'ların enjekte edilmesi yoluyla uygulanmaktadır. Birkaç retrospektif çalışma PRRT'nin ilerlemiş pNET'lerin tedavisindeki rolünü göstermiştir. ORR'ler %16,5 ile %61,3 arasında değişmektedir (35).

### Diğer Fonksiyon Gösteren pNET'ler

Oldukça nadir görülen: ACTHoma (Ektopik cushing sendromu bulguları), GRFoma (GH-RH salınımı ve akromegali kliniği), Parathormon benzeri peptit (PTH-rP) salınımına sebep olan pNET (hiperkalsemi kliniği), serotonin ve taşıkinin salınımına sebep olan pNET (karsinoid sendrom kliniği), renin salınımına sebep olan pNET (hipertansiyon kliniği), eritropoetin salınımına sebep olan pNET (polistemi kliniği), Luteinize hormon salınımına sebep olan pNET ve kolesistokinin salınımına sebep olan pNET diğer fonksiyon gösteren tümörlere örneklerdir. Bu tümörler yüksek oranda malign potansiyel gösterirler. Tanı tedavi ve takip modaliteleri genel olarak diğer pNET'lerde olduğu gibidir (36).

### KAYNAKLAR

1. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2022 Mar 14;28(10):1009-1023. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009. PMID: 35431496; PMCID: PMC8968521.
2. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep.* 2021 Mar 14;23(4):43. doi: 10.1007/s11912-021-01029-7. PMID: 33719003; PMCID: PMC8118193.
3. 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 Oct 1;3(10):1335-1342. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
4. Kessel E, Naparst M, Alpert N, et al. Racial Differences in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Treatment and Survival in the United States. *Pancreas.* 2021 Jan 1;50(1):29-36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001707. PMID: 33370020.
5. Lemelin A, Maucourt-Boulch D, Castel-Kremer E, et al. Elderly Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Are Undertreated and Have Shorter Survival: The LyREMeNET Study. *Neuroendocrinology.* 2020;110(7-8):653-661. doi: 10.1159/000503901. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31586998
6. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020 Jan;76(2):182-188. doi: 10.1111/his.13975. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31433515; PMCID: PMC7003895.

7. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):471-487. doi: 10.3322/caac.21493. Epub 2018 Oct 8. PMID: 30295930.
8. Uccella S, La Rosa S, Volante M, et al. Immunohistochemical Biomarkers of Gastrointestinal, Pancreatic, Pulmonary, and Thymic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2018 Jun;29(2):150-168. doi: 10.1007/s12022-018-9522-y. PMID: 29520563.
9. Qian ZR, Ter-Minassian M, Chan JA, et al. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3418-25. doi: 10.1200/JCO.2012.46.6946. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23980085; PMCID: PMC3770868.
10. Boyce M, Thomsen L. Gastric neuroendocrine tumors: prevalence in Europe, USA, and Japan, and rationale for treatment with a gastrin/CCK2 receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol.* 2015 May;50(5):550-9. doi: 10.3109/00365521.2015.1009941. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25665655.
11. Sato Y, Hashimoto S, Mizuno K, et al. Management of gastric and duodenal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 14;22(30):6817-28. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6817. PMID: 27570419; PMCID: PMC4974581.
12. Gluckman CR, Metz DC. Gastric Neuroendocrine Tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019 Mar 12;21(4):13. doi: 10.1007/s11894-019-0684-7. PMID: 30868284.
13. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Aug 15;12(8):791-807. doi: 10.4251/wjgo.v12.i8.791. PMID: 32879660; PMCID: PMC7443843.
14. Zhang XF, Wu XN, Tsilimigras DI, et al; other members of the US Neuroendocrine Tumor Study Group. Duodenal neuroendocrine tumors: Impact of tumor size and total number of lymph nodes examined. *J Surg Oncol.* 2019 Dec;120(8):1302-1310. doi: 10.1002/jso.25753. Epub 2019 Nov 3. PMID: 31680243; PMCID: PMC10182412.
15. Scott AT, Howe JR. Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *J Oncol Pract.* 2018 Aug;14(8):471-482. doi: 10.1200/JOP.18.00135. PMID: 30096273; PMCID: PMC6091496.
16. Pasquer A, Walter T, Hervieu V et al. Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Specific Requirements and Their Impact on Staging and Prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec;22 Suppl 3:S742-9. doi: 10.1245/s10434-015-4620-2. Epub 2015 May 27. PMID: 26014153.
17. Tran CG, Sherman SK, Howe JR. Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Curr Probl Surg.* 2020 Dec;57(12):100823. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100823. Epub 2020 May 15. PMID: 33234227; PMCID: PMC7722476.
18. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):669-677. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.004. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28760232; PMCID: PMC5777173.
19. Maxwell JE, Sherman SK, Stashek KM et al. A practical method to determine the site of unknown primary in metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery.* 2014 Dec;156(6):1359-65; discussion 1365-6. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.008. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456909; PMCID: PMC4254437.
20. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Feb;30(1):21-48. doi: 10.1016/j.hoc.2015.08.006. Epub 2015 Oct 24. PMID: 26614367.
21. O'Dorisio TM, Krutzik SR, Woltering EA, et al. Development of a highly sensitive and specific carboxy-terminal human pancreastatin assay to monitor neuroendocrine tumor behavior. *Pancreas.* 2010 Jul;39(5):611-6. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181c68d7a. PMID: 20124939.
22. Sundin A, Arnold R, Baudin E, et al; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212-244. doi: 10.1159/000471879. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28355596.
23. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Nov;197(5):1221-8. doi: 10.2214/AJR.11.7298. PMID: 22021518.
24. Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.
25. Ford MM. Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. *Dis Colon Rectum.* 2017 Oct;60(10):1018-1020. doi: 10.1097/DCR.0000000000000917. PMID: 28891843.
26. Eggenberger JC. Carcinoid and other neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011 Sep;24(3):129-34. doi: 10.1055/s-0031-1285996. PMID: 22942794; PMCID: PMC3311499.
27. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):139-43. doi: 10.1159/000443166. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26730835.
28. Hrabec J. Neuroendocrine Tumors of the Appendix, Colon, and Rectum. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020 Apr;29(2):267-279. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.010. PMID: 32151360.
29. Maione F, Chini A, Milone M, et al. Diagnosis and Management of Rectal Neuroendocrine Tumors (NETs). *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 25;11(5):771. doi: 10.3390/diagnostics11050771. PMID: 33923121; PMCID: PMC8145857.
30. Hong SM, Baek DH. Endoscopic treatment for rectal neuroendocrine tumor: which method is better? *Clin Endosc.* 2022 Jul;55(4):496-506. doi: 10.5946/ce.2022.115. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35811403; PMCID: PMC9329644.

31. Basuroy R, Haji A, Ramage JK, et al. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Aug;44(4):332-45. doi: 10.1111/apt.13697. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27302838.
32. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):793-814. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014. Epub 2019 May 27. PMID: 31255207; PMCID: PMC6601637.
33. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol.* 2020 May 21;26(19):2305-2322. doi: 10.3748/wjg.v26.i19.2305. PMID: 32476795; PMCID: PMC7243647.
34. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al; Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):153-71. doi: 10.1159/000443171. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26742109; PMCID: PMC4849884.
35. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017 Jan 12;376(2):125-135. doi: 10.1056/NEJMoa1607427. PMID: 28076709; PMCID: PMC5895095..
36. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, eleventh edition 2021 TABLE 34.1 Syndromes Associated with Pancreatic Neuroendocrine Tumors