

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER

Prof. Dr. Tamer Akça
İzmir Tınaztepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Tıp Tarihi ve Etik Bilim Doktoru
Felsefe Bilim Uzmanı
Sanat Tarihi Bilim Uzmanı

- ① TANIM
- ② SINIFLANDIRMA
grade
diferansiyasyon
stage
- ③ İSİMLENDİRME
- ④ BELİRTİ VE BULGULAR
- ⑤ KARSİNOİD SENDROM
- ⑥ TANI
patoloji
biyokimya
görüntüleme
endoskopi
- ⑦ TEDAVİ
lokalize
metastatik

flushing ve ishal gibi semptomlar ve biyoaktif peptitler salgılama yeteneği ile **kendine özgü malign tümörler**

geleneksel olarak **nadir** olduğu düşünülse de, Kanada'da NET'lerin görülme sıklığı 1994-2009 arasında yılda **100.000'de 2,48'den 5,86'ya yükseldi**

NET'lerin nadir görülmesi ve belirtilerinin spesifik olmaması nedeniyle **tanıda gecikmeler** sık

NET tanısı konduğunda, çoğunda **metastaz**

%21'inde tanı anında metastaz

nöroendokrin hücrelerden kaynaklanan malign tümörler

GI sistem (%48)

akciğer (%25)

pankreas (%9)

aynı zamanda meme, prostat, timus ve deri olmak üzere diğer birçok organda

serotonin (ishal, flushing vb)

kromagranin A (biyobelirteç)

NET dokuları kendi hücrelerinin yüzeyindeki somatostatin reseptörlerini eksprese etmeye yatkın olmaları nedeniyle somatostatin analogları tanısal görüntüleme ve tedavide faydalı

HİSTOLOJİK GRADE / SEVİYE / DERECE

neoplazmın biyolojik agresifliği
prognozun temel belirleyicisi

Ki67 indeksi (hücre çoğalmasının bir belirteci olan Ki67 için pozitif boyanan kanser hücrelerinin yüzdesini ölçer)

mitoz oranı (10 büyük büyütmedeki mitoz sayısı)

ortalama sürvi

grade/derece 1 – 124 ay

grade/derece 2 – 64 ay

grade/derece 3 – 10 ay

DSÖ NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN DERECELENDİRMESİ (GRADE)

GRADE	AKCİĞER VE TİMUS NET		GASTROENTEROPANKREATİK NET	
	İSİMLENDİRME	PROLİFERASYON HIZI	İSİMLENDİRME	PROLİFERASYON HIZI
Düşük (Grade 1)	Tipik karsinoid	< 2 mitoz/10 bb VE nekroz yok	NET/pNET	< 2 mitoz/10 bb VE < 3% Ki67 indeksi
Orta (Grade 2)	Atipik karsinoid	2–10 mitoz/10 bb VEYA fokal nekroz	NET/pNET	2–20 mitoz/10 bb VEYA 3%–20% Ki67 indeksi
Yüksek (Grade 3)	Akciğer küçük hücreli karsinomu, Geniş hücreli nöroendokrin karsinom	> 10 mitoz/10 bb	Nöroendokrin karsinom	> 20 mitoz/10 bb VEYA > 20% Ki67 indeksi

bb = büyük büyütme (high powered field/HPF'ler tipik olarak histolojik preparatların 10 görüş alanında x 400 büyütmede ölçülmesiyle değerlendirilir)

NET = nöroendokrin tümör

pNET = pankreas nöroendokrin tümör

NET'lerin terminolojisi bulunduğu dokuya göre değişir. WHO derecelendirme sistemine göre, akciğerdeki düşük ve orta dereceli tümörler hâlâ sırasıyla tipik karsinoid ve atipik karsinoid olarak adlandırılmaktadır; akciğerdeki yüksek dereceli NET'ler ya küçük hücreli akciğer kanseri ya da geniş hücreli nöroendokrin karsinomdur. Gastrointestinal sistemde düşük ve orta dereceli tümörlere NET'ler, pankreasta ise pNET'ler adı verilir. Yüksek dereceli gastroenteropankreatik tümörlere NET'lerden ziyade nöroendokrin karsinomlar adı verilir.

DİFERANSİYASYON / FARKLILAŞMA

neoplastik hücrelerin, ortaya çıktıkları dokudaki neoplastik olmayan emsallerine ne kadar benzediği

iyi farklılaşmış kanser hücreleri neoplastik olmayan hücrelere çok **benzerken**,
kötü farklılaşmış kanser hücreleri **benzemez**

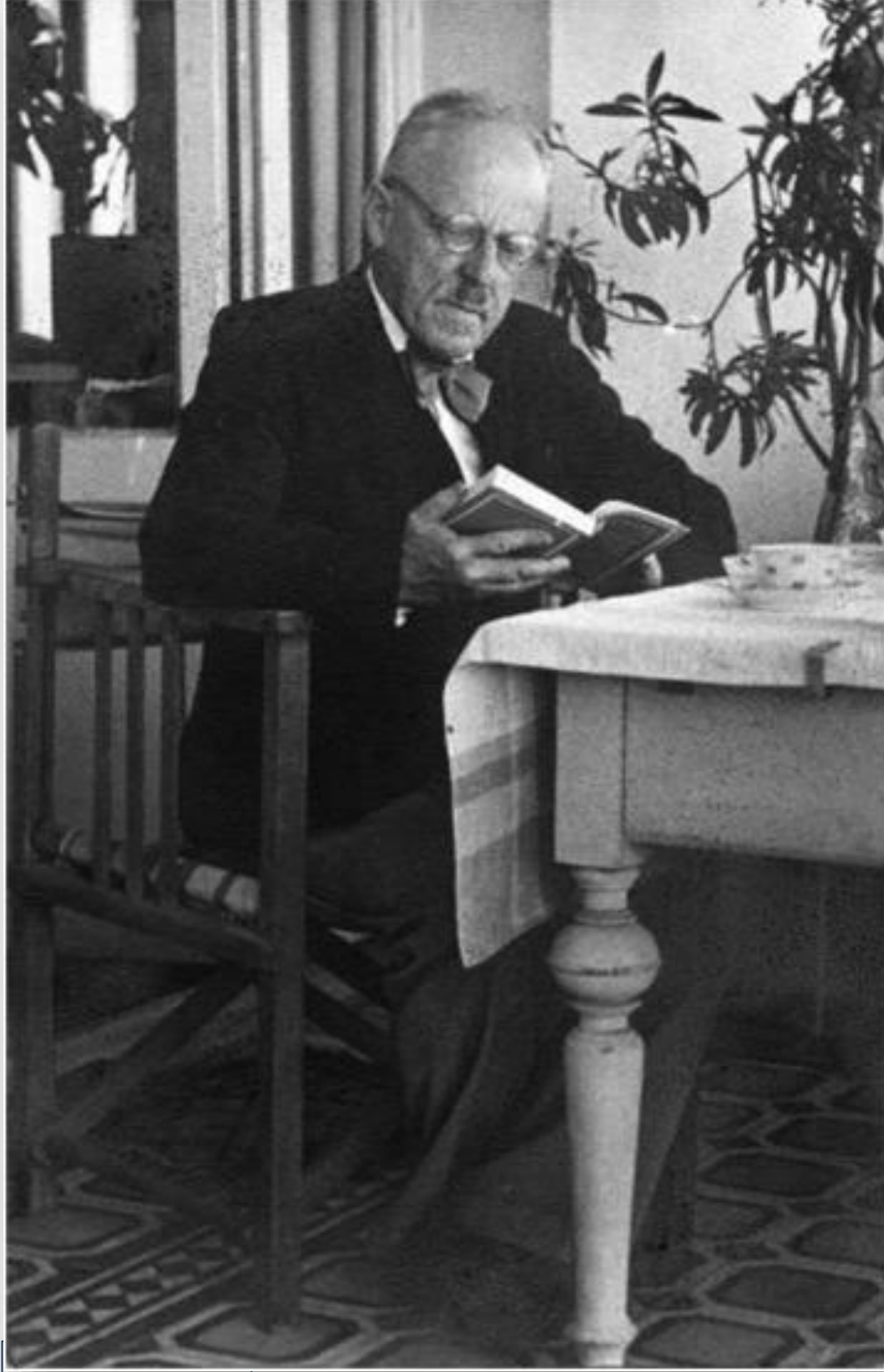
genel olarak,
düşük dereceli tümörler (grade 1 ve 2) iyi diferansiye
yüksek dereceli tümörler (grade 3) kötü diferansiye

tümörün vücutta yayılma derecesi

Tümör Nodül Metastaz (TNM)

pratik amaçlar doğrultusunda NET'ler
erken evre (tamamen rezeke edilebilir)

ileri evre (lokal ileri ve rezeke edilemeyen veya metastatik)



Siegfried Oberndorfer
1876-1944

İnce bağırsağın küçük, benign görünümlü tümörlerini tanımlamak için 1907 yılında "karsinoma" benzeri anlamına gelen "Karzinoide" terimini kullandı.

çoğu NET'in barındırdığı malign potansiyeli belirtmekte **yetersiz**

aslında çoğu öyle olmamasına karşın tüm NET'lerin karsinoid sendroma neden olduğu yanlışlığı nedeniyle **kafa karıştırıcı**

GÜNCEL TERMİNOLOJİ

grade 1, 2 tümör nöroendokrin tümör

grade 3 tümör nöroendokrin karsinom

tesadüfi olarak saptanabilir
klinik semptomlardan şüphelenilebilir

NET'lerden salgılanan hormonlar klinik semptomlara neden olduklarında - "fonksiyone"

NET'lerin çoğu biyolojik olarak aktif bir hormon üretmez - "non-fonksiyone«

en yaygın başlangıç tanıları;

gastrit, irritabl bağırsak sendromu, anksiyete, inflamatuvar bağırsak hastalığı, astım ve menopoza

FONKSİYONEL NÖROENDOKRİN TÜMÖR SENDROMLARI

TÜMÖR	YERLEŞİM	HORMON	BELİRTİLER VE BULGULAR	SENDROM
Atipik karsinoid	Üst GIS (foregut)	5HTP, Histamin	Kaşıntı, bronkospazm ve ciltte kırmızımsı şeritsel şişlikler	Atipik karsinoid
Karsinoid	İnce bağırsaklar, Akciğer (< 5%)* Pankreas (< 1%)*	Serotonin, Taşikinin, Prostoglandinler	Flushing, ishal, kapakçık hastalığı, bronkospazm	Karsinoid
İnsülinoma	Pankreatik β hücreleri	İnsülin, proinsülin	Hipoglisemik semptomlar	Whipple Triadı
Gastrinoma	Gastrinoma üçgeni**	Gastrin	Diare, peptik ülser	Zollinger-Ellison
Glukagonoma	Pankreatik α hücreleri	Glukagon	Diyabet, derin ven trombozu, depresyon, dermatit (nekrolitik gezici eritem)	4D Sendromu
Somatostatinoma	Pankreatik δ hücreleri	Somatostatin	Diyabet, safra taşı hastalığı, steatore, kilo kaybı, aklorhidri	Somatostatinoma
VIPoma	Non- β adacık hücreleri	Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)	Sulu ishal (bol), hipokalemi, aklorhidri	Verner–Morrison (WDHA syndrome)
ACToma	Akciğer (< 4%)*	ACTH	Sentripedal yağ dağılımı/obezite, pletora, cilt atrofisi/kolay morarma/strialar, proksimal miyopati, hiperglisemi	Cushing Sendromu

ACTH = adrenokortikotropik hormon, 5-HTP = 5-hidroksitriptofan, VIP = vazoaktif bağırsak peptidi.

*Belirli bir sendromla sonuçlanan o bölgedeki NET'lerin yüzdesi.

**Gastrinoma üçgeninin sınırları kistik ve ana safra kanalının birleşimini (üstte), duodenumun 2. ve 3. bölümlerinin birleşim yerini (aşağıda) ve pankreasın boyun ve gövdesinin birleşim yerini (medial) içerir.

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERİN GEÇ DÖNEM NONSPESİFİK SEMPTOMLARI

GASTROENTEROPANKREATİK	Karın ağrısı	(% 28-79)
	İntestinal obstrüksiyon	(% 18-24)
	Diare	(% 10-32)
	Karsinoid kalp hastalığı	(% 8-19)
	Flushing	(% 4-25)
	GI kanama	(% 4-10)
	İnsidental	(% 9-18)
BRONKOPULMONER	Öksürük	(% 5-27)
	Hemoptizi	(% 23-32)
	Tekrarlayan enfeksiyon	(% 41-49)
	İnsidental	(% 17-39)

yüz kızarması, ishal ve kalp kapak hastalığı ile karakterize

NET'ler tarafından üretilen **hormonlar sistemik dolaşıma** ulaştığında ortaya çıkar

genelde **karaciğer metastazları** geliştikten sonra meydana gelir
sebebi hormonları etkisiz hale getirebilecek hepatik metabolizmanın **by-pass'ı**

patolojik tanısı konmuş **GI NET'leri** olanların %6-13'ünde karsinoid sendrom

bronkopulmoner NET'leri olanların %1'inden azında karsinoid sendrom

hindgut tümörleri (distal kolon ve rektum) tipik olarak hormonal olarak sessizdir
karsinoid sendroma neden **olmaz**

hastaların %8-56'sında fibrotik plaklara **sekonder kalp kapak hastalığı**

KS'nin derin **flushing**, **bronkospazm** ve hızla **dalgalanan kan basıncıyla** karakterize yaşamı tehdit eden **akut** biçimi

anestezi indüksiyonu veya tümörün **palpasyonu**, NET'in **ablasyonu** veya **embolizasyonu** ile tetiklenebilir

hastalara herhangi bir anestezi veya tümör manipülasyonundan önce bir **somatostatin analogu** verilmeli

tıbbi onkolog

cerrah

girişimsel radyolog

patolog

doku örneği zorunlu

cerrahi rezeksiyon olanağı olmadığına, tru-cut öncelikli

SENDROMA ÖZGÜ BİYOKİMYA

fonsiyonel NET semptomlarının varlığında testler spesifik sendromu hedef alınmalı

İB kitlesi veya KS belirtileri varsa

24 saatlik idrarda 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA)

SENDROMA ÖZGÜ OLMAYAN BİYOKİMYA

Kromogranin A

BT / MR

(standart kesitsel)

radyoaktif olarak işaretlenmiş (^{111}In) somatostatin analogları IV verilir, NET'lerde konsantre olur ve tümörlerin **lokalisasyonu** için yayılan radyasyon tespit edilir

^{68}Ga (galyum), aynı zamanda somatostatin analoglarına bağlanabilen ve pozitron emisyon tomografisi **(PET)/BT** görüntüleme ile lokalize edilebilen bir pozitron yayıcı

intraoperatif EUS pankreas NET'lerinin tanısında en duyarlı test

özellikle 2 cm'den küçük tümörlerin tanımlanmasında ve
insülinomanın lokalizasyonunda faydalı

CERRAHI

tek küratif tedavi

sınır negatif rezeksiyon + yeterli lenfadenektomi

rezeksiyon sırasında eşzamanlı lezyonlar dikkatle incelenmeli

ADJUVAN TEDAVİ

hiçbir adjuvan tedavinin NET cerrahisi sonrası tedaviye olumlu katkıda bulunduğu

kanıtlanmamıştır

yine de akciğer küçük hücreli kanseri sonrasında önerilebilmekte

TEDAVİ

METASTATİK

GÖZLEM

düşük hacimli

asemptomatik

non-fonksiyone seçilmiş hastalarda

SOMATOSTATİN ANALOGLARI

NET tedavisinin temel taşı

uzun etkili tekrarlanabilir **oktreotid** ve **lanreotid**

başlangıçta yalnızca **sekretuvar** semptomları olan hastalarda kullanıldı ancak sonradan **antiproliferatif** oldukları fark edildi

somatostatin analogları ile tedavi edilen hastalarda ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve hiperglisemi, kolelitiiazis ve safra çamuru gelişimi riskinde **artış**

profilaktik kolesistektomi önerilir

CERRAHİ

rezeksiyon **ince bağırsağın iyi** prognozlu **düşük** dereceli tümörlerinde olası obstrüksiyonu **önler**, sağkalımı **artırır**

büyük hacimli metastatik hastalıkta cerrahi sitoredüksiyon somatostatin analoglarına yardımcı

PEPTİT RESEPTÖR RADYONÜKLİT TEDAVİ

nöroendokrin dokuda yoğunlaşma özelliği olan bir somatostatin analoguna **terapötik bir radyoetiketin** [¹⁷⁷Lutetium (¹⁷⁷Lu)] eklenmesi ile

böylece NET'e **lokal sitotoksik radyasyon** sağlanır

TIP TARİHİ

William Bynum
2014
Dost Kitabevi

