

Nöroendokrin Tümörlerde Prognostik Faktörler Tek Merkez Deneyimi

Ali CAN^{1,A}, Zeynep Hande TURNA²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı/Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Nöroendokrin tümörler nadir görülmekle birlikte yerleşim yeri, biyolojik davranışları ve klinik seyir açısından çeşitlilik gösterebilen heterojen bir tümör grubudur. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen nöroendokrin tümör tanısı almış olan olguların demografik özelliklerinin ve prognostik faktörlerinin retrospektif olarak tespit edilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1994 ve Eylül 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğinde nöroendokrin tümör tanısı almış 110 hasta alındı. Hastaların demografik verileri ve prognostik belirteçler hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 55±13 ve %57'si (n =63) erkekti. Primer tümör bölgesi olarak en sık pankreas (%30) yerleşimliydi. Olguların %70'i (n =77) tanı anında metastatik evredeydi ve en sık metastaz yeri karaciğer olarak tespit edildi. Olguların %13'ünde ise primer odak bulunamamıştır. Hastalarda görülen ilk semptom en sık karın ağrısı olurken (%51), asemptomatik olguların oranı %12 idi. Metastatik hastalıkla tümör belirteçleri arasında sadece karsinoembriyonik antijen düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanırken (p =0.02), diferansiyasyon derecesiyle ise sadece nöron spesifik enolaz düzeyleri ilişkili bulunmuştur (p =0.008). Mortalite ileri yaş (p <0.001), az diferansiyasyon (p <0.001) ve tanı anında metastaz varlığı (p =0.002) ile ilişkiliydi. Tümör belirteçleri değerlendirilen hastalarda mortalite ile sadece nöron spesifik enolaz düzeylerinin yüksek olması ilişkili saptanmıştır (p =0.005).

Sonuç: Çalışmamızda ileri yaşlarda görülen, daha az diferansiyasyon gösteren ve tanı anında metastatik olan nöroendokrin kanserli hastalarda daha yüksek ölüm oranları görülmekteydi. Erken tanı ve farklı tedavi yöntemlerinin koordineli bir şekilde kullanılması bu tümörlerin tedavisinde daha başarılı sonuçlar sağlayabilir.

Anahtar Sözcükler: Nöroendokrin Tümör, Diferansiyasyon, Sağlık, Mortalite.

ABSTRACT

Prognostic Factors in Neuroendocrine Tumors Single Center Experience

Objective: Neuroendocrine tumors are rare but constitute a heterogeneous group of tumors in terms of localization and clinical prognosis. The aim of this study was to determine the demographic characteristics of patients with neuroendocrine tumors and prognostic factors in the clinical course of the disease in a single reference center.

Material and Method: Patients with a diagnosis of neuroendocrine tumors referred to Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Medical Oncology department between January 1994 and September 2015 were included in the study. The files of 110 patients were retrospectively analysed.

Results: The mean age of the patients was 55±13 years and 57% were male. The most common site of origin was pancreas (30%). Seventy percent (n =77) of patients were metastatic at diagnosis and liver was the most frequent site of metastasis. While the most common symptom firstly reported by the patients was abdominal pain (51%), the rate of asymptomatic cases was 12%. When metastatic disease and tumor markers were compared, there was a significant difference among carcinoembryonic antigen levels (p =0.02). The degree of differentiation associated with neuron specific enolase levels (p =0.008). Mortality was associated with older age (p <0.001), poor differentiation (p <0.001) and presence of metastasis at diagnosis (p =0.002). In patients whose tumor markers were evaluated, high neuron specific enolase levels were associated with mortality (p =0.005).

Conclusion: In our study; older age, poor differentiation and presence of metastases at initial presentation were found to have an effect on mortality. Early diagnosis and multidisciplinary approach can provide better results in treatment of these patients.

Keywords: Neuroendocrine Tumors, Differentiation, Survival, Mortality.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Can A, Turna ZH. Nöroendokrin Tümörlerde Prognostik Faktörler Tek Merkez Deneyimi. Firat Tıp Dergisi 2022; 27(2): 110-115.

How to cite this article: Can A, Turna ZH. Prognostic Factors in Neuroendocrine Tumors Single Center Experience. Firat Med J 2022; 27(2): 110-115.

ORCID IDs: A.C. 0000-0001-8239-4071, Z.H.T. 0000-0003-0558-9371.

Nöroendokrin hücreler sadece endokrin bezlerde değil, tüm vücutta yaygın olarak bulunabilen hücrelerdir. Bu hücrelerden gelişen tümörlerin klinik seyir ve prognoz açısından birbirinden çok farklı özellikleri olabilir. Yerleştikleri organ, biyolojik amin salgılama özellikleri olup olmaması, biyolojik amin salgılıyorlar ise bunların

farklı etkileri nedeniyle çok heterojen klinik bulguları olabilir. Nöroendokrin tümörlerin farklılaşma derecelerine göre klinik seyir ve prognozlarında çok değişkendir. İyi diferansiye nöroendokrin tümörler metastatik olsa dahi kronik ve yavaş gidişli bir seyir izleyebilirken; az diferansiye nöroendokrin karsinomlu olgular ise küçük hücreli kanserler gibi saldırgan bir tavır sergileyerek

kısa sağkalım sürelerine sahip olabilmektedirler (1, 2). Nöroendokrin tümör tanısı olan olguların birçoğunda klinik belirtiler uzun süre ortaya çıkmayabilir. Belirtiler ortaya çıktığında da hastanın dikkatini çekmeyebilir veya başka hastalıklarla karışabilir. Birçok kez nöroendokrin tümörler başka bir hastalık nedeniyle yapılan tetkikler sırasında tanı almaktadır. Hastalık başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre 5-7 yılı bulabilmektedir (1, 3).

Onkolojik hastalıkların tedavisinde artık kanser hücrelerini daha iyi tanımakta, nasıl geliştiğini ve hücre içi mekanizmalarını daha iyi çözümlenmekteyiz. Bunların neticesinde her geçen gün yeni hedefler tespit edilmektedir. Bir sonraki aşama, bu hastalarda kür sağlayıcı tedaviler geliştirmek olacaktır. Bu da daha iyi hedefler bulmakla mümkün olacaktır. Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğinde takip edilmiş ve edilmekte olan nöroendokrin tümörlere sahip olguların genel klinik özellikleri, prognostik faktörler, kullanılan tedavi yöntemleri ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu konuda daha erken tanı ve daha etkili tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olacak bilgiler sağlayabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya 1 Ocak 1994 ve 30 Eylül 2015 tarihleri arasındaki sürede İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Medikal Onkoloji polikliniğinde nöroendokrin tümör tanısı almış 157 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından retrospektif olarak olguların demografik özellikleri, tümörün yerleşim bölgesi, tümörün derecesi ve evresi, tümör belirteçleri, uygulanan tedaviler ve genel sağkalım süreleri ile ilişkili faktörler belirlenmeye çalışıldı. Çalışmanın primer sonucu nöroendokrin tümör tanısı ile izlenen olguların mortalitesine etki eden prognostik risk faktörlerini araştırmaktı. Çalışma için poliklinik dosyaları geriye dönük taranmış ve taranırken eksik bilgileri olan dosyalarla ilgili olarak hasta ile iletişime geçilerek gerekli bilgiler hasta dosyasına eklenerek çalışmaya dahil edilmiştir. Hastayla iletişime geçilemeyen bilgi sağlanamayan olgular çalışma dışı tutulmuştur. Ayrıca dosyası hastanemizde açılıp tedavisine başka hastanelerde devam eden hastalarda çalışma dışı tutuldu. Bu kapsamda 20 hasta başka hastanelerde tedavi aldığı için, 17 hastada dosyalarında eksikleri olup hasta ile iletişime geçilemediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Eşlik eden başka malignitesi olan, ağır psikiyatrik hastalığı olan, kronik organ yetmezliği olanlar ve malignite ile ilişkisiz ölüm gerçekleşen toplam 10 hasta çalışma dışı bırakılmış, 18 yaş ve üzeri toplam 110 hasta çalışmaya alındı. Çalışmanın etik açıdan onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonundan alınmıştır (09.05.2014 tarihli, 12347 sayılı karar).

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Tanımlayıcı

analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Kategorik değişkenler için (cinsiyet, evre gibi) Ki-kare (Fisher's exact test) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student-T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler ve genel sağkalım arasındaki ilişkiyi belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için tip 1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamaları 55 ± 13 idi ve çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı (%57). Komorbidite olarak 12 hastada hipertansiyon, 10 hastada diabetes mellitus, 6 hastada hipotroidi, 2 hastada koroner arter hastalığı, 1 hastada astım eşlik etmekteydi. Hastaların %10'u tanı anında sigara içmekteydi ve ortalama sigara kullanım süreleri 9 paket yıl idi. Hastaların ilk başlayan şikayetleri sorgulandığında en sık karın ağrısı bildirmişlerdi ve hastaların yarısından fazlasında görülmekteydi (%51). Yaklaşık her 10 hastanın biri ($n = 12$) tanı anında asemptomatikti ve rutin kontrol amaçlı yapılan görüntüleme yöntemlerinde raslantısal olarak tespit edilmişti. Hastalarda görülen ilk semptom ve belirtileri tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmektedir.

Tablo 1. Hastalarda görülen ilk semptom ve bulgular.

Semptom ve Bulgular	n (%)
Karın ağrısı	56 (51)
Dispepsi	9 (8)
İshal	6 (5)
Bulantı-kusma	5 (4)
Flushing	5 (4)
Öksürük	5 (4)
Mide kanaması	3 (3)
Halsizlik	3 (3)
İştahsızlık	2 (2)
Sarılık	2 (2)
Hipoglisemi atakları	1 (1)
Konuşma güçlüğü	1 (1)

Olguların %72.7'si ($n = 80$) gastroenteropankreatik, %9 ($n = 10$) olgu ise akciğer yerleşimlidir. Gastroenteropankreatik yerleşimli olguların en sık görüldüğü yer olguların neredeyse yarısını oluşturan pankreastı ($n = 34$), ikinci sırada ise mide gelmektedir ($n = 21$). Onbeş hastada ise primer tümör odağı saptanamamıştı. Hastaların ayrıntılı primer tümör lokalizasyonları tablo 2'de verilmektedir. Hastalardan %70'i ($n = 77$) tanı anında metastatik olup; en sık metastaz yeri ise karaciğer olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 2. Hastaların primer tümör lokalizasyonları.

Lokalizasyon	n (%)
Pankreas	34 (30)
Mide	21 (19)
Primeri Belli Olmayan	15 (13)
Akciğer	10 (9)
Jejunum	10 (9)
Rektum	5 (5)
Paraganglioma	4 (4)
Duodenum	3 (3)
Apendiks	3 (3)
Kolon	2 (2)
İleum	2 (2)
Mediasten	1 (1)

Karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeyleri hastaların % 58'inde (n =64) bakılmış olup ortanca düzeyleri 1.9 (çeyrekler arası değer; 1,4-3) ng/mL'dir. Değerlendirme yapılmış olan hastaların %14'ünde (n =9) yüksek saptanmıştır (Referans değer:0-5 ng/mL). Kromogranin A düzeyi hastaların %46'sında (n =51) değerlendirilmişti ve tanı anındaki başlangıç kromogranin A düzeylerinin ortanca değeri 195 (48-470) ng/mL olmuştur. Bakılan hastaların %60'ında (n =31) kromogranin A seviyeleri yüksekti (Referans değeri:0-100 ng/mL). Diğer nöroendokrin tümör belirteci olan nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri ise hastaların %28'inde (n =31) değerlendirilmiş olup ortanca değeri 11(9-15) µg/L olarak bulunmuştur. Değerlendirme yapılan hastaların %35'inde (n =11) NSE seviyeleri yüksekti (Referans değeri:0-12,5 µg/L). Yine bir başka nöroendokrin tümör belirteci olan 5-hidroksi indol asetik asit (HİAA) ise hastaların % 28'inde (n =31) değerlendirilmiş olup ortanca değeri 7 (5-17) mg olmuştur. Değerlendirilen hastaların %70'inde (n =22) 5-HİAA seviyeleri normal değerlerin üzerindeydi (Referans değer=6 mg<24 saatlik idrarda).

Hastaların yarısından çoğu opere edilirken (n =64, %58), yapılan ameliyatlarda incelendiğinde sıklık sırasıyla barsak rezeksiyonu (n =10, %15), polipektomi (n =10, %15), distal pankreatektomi+splenektomi (n =9, %14), kitle eksizyonu (n =6, %9), total gastrektomi (n =6, %9), ve whipple operasyonu (n =5, %7) yapılmıştır. İlginç olarak primeri pankreas olan bir hastaya distal pankreatektomi+splenektomi uygulanmış ve remisyonda olarak kabul edildikten 10 yıl sonra karaciğerde nüks saptanmıştır. Nüks saptandıktan sonra hastaya bir somatostatin analogu olan oktreotid 30 mg başlanmış olup 10 yıldır kullanılmaktadır ve halen hayatına devam etmektedir.

Hastaların % 31'i (n =34) tedavisiz izlenirken, geri kalan %69'una (n =76) ilk seri tedavi olarak sistemik kemoterapi veya somatostatin analogları uygulanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların aldığı ilk seri tedaviler.

	n (%)
Oktreotid Lar 10/20/30 mg	45 (60)
Sisplatin + Etoposid	16 (21)
Sisplatin + Etoposid + Oktreotid Lar 20/30 mg	6 (9)
Diğer (Gemsitabin, Sisplatin + Kapesitabin...)	9 (10)

Olguların %46'sında (n =51) oktreotid sintigrafisi veya Galyum-68 PET-CT ile oktreotid reseptör ekspresyonu saptandığından tedavide oktreotid analogları kullanılmıştır.

Tedavi alan 76 hastanın içinde tam yanıt olan 1 kişi (%1), parsiyel yanıt alınanlar 25 kişi (%32), stabil yanıt 26 kişi (%34) ve progresse olanlar ise 13 kişiydi (%18). Yanıt değerlendirilmesi henüz yapılmayanlar ise 11 kişiydi (%15). Ölüm gelişen olguların büyük çoğunluğunu primeri belli olmayan (n =8, %33) ve mide (n =7,%29) kaynaklı olan olgular oluşturmaktaydı.

Tedavi alan hastaların içinde toplam 10 hastada (%13) nötropeni, nöropati ve döküntü gibi yan etkiler gelişmiştir. Tedavi alan 76 hastanın %5'inde (n =4) nötropeni, %5'inde (n =4) cilt döküntüsü ve kaşıntı, %3'ünde (n =2) ise nöropati gibi yan etkiler gelişmiştir. Nötropeni ve nöropati yan etkisi sadece sisplatin bazı kombinasyonlarda görülmüşken, cilt döküntüsü ve kaşıntı gelişen hastalar ise sadece somatostatin analogu kullanılmaktaydı.

Tümör belirteç seviyeleri ile hastalığın metastatik durumu değerlendirildiğinde kromogranin A, NSE ve 5-HİAA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamış iken CEA düzeyleri ile metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p =0.02). Yine bu belirteçlerden sadece NSE tümör diferansiasyonu ile ilişkili bulunmuştur (p =0.008).

Yaş ile ilgili olarak hastalıktan ölüm oranlarına bakıldığında ileri yaşlarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gözükmektedir (p <0.001). Yaş ile diferansiasyon derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında ileri yaşlarda az diferansiye tümörlerin daha çok görüldüğü saptanmıştır (p =0.02). Ayrıca az diferansiye tümörlerin tanı anında metastatik olma olasılığı daha yüksekti (p <0.001).

Mortalite ileri yaş, az diferansiasyon ve tanı anında metastaz varlığı ile ilişkili bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Mortaliteyi etkileyen faktörler.

	Sağ (n =86)	Ölüm (n =24)	P
Yaş (ortalama±ss)	53±12	64±13	<0.001
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	46/40	17/7	0,12
Diferansiasyon (Az/Yı)(%)	12/88	82/18	<0.001
Tanı anında metastaz (%)	63	96	0.002

*Ss: Standart Sapma.

Tümör belirteçleri bakılan hastalarda mortalite ile ilişkili olarak sadece NSE düzeylerinin yüksek olması mortalite ile ilişkili bulundu (p =0.005). Genel sağkalm üzerine etkili olan risk faktörleri cox-regresyon analizi ile incelendiğinde diferansiasyon derecesi ileri derecede anlamlıydı (Odds oranı=30; 95% CI=2-572; p =0.02).

TARTIŞMA

Nadir görülen bir tümör grubunu oluşturan nöroendokrin tümörler kaynaklandıkları organ, salgıladıkları

biyolojik aminler, tümörlerin derecesi ve evresine göre çok heterojen özellikleri olan tümörlerdir. Bu kanserlerin klinik seyirleri oldukça farklı olabilmekte ve yaşam beklentileri aylar ile yıllar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Nöroendokrin tümörlerde prognostik faktörlerin belirlenmesi sayı azlığı nedeniyle randomize çalışmalardan daha çok retrospektif çalışmalarla yapılabilmektedir. Prognostik faktörlerin saptanması bu nadir kansere sahip olan hastaların optimal tedavi şeklinin belirlenmesinde önemli bir yer alacaktır.

Nöroendokrin tümörlerin görülme sıklığı ve insidansı zamanla artmaktadır ve aynı zamanla genel sağ kalım süreleri geçmiş yıllara göre uzamıştır (4). Amerika Birleşik Devletlerinin ulusal kanser kayıt verilerine bakıldığında nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %65'i gastrointestinal sistem, %30'a yakın kısmı ise akciğer kaynaklıdır (5). Bizim çalışmamızdaki tümörlerin %9'u akciğer kaynaklıydı. Olguların %72.7'sini ise gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler oluşturmaktadır. Bizim serimizde akciğer kaynaklı nöroendokrin tümörlerin daha az oranda yer alması akciğer kaynaklı karsinoid tümörlerin göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi merkezlerinde saptanıp sonrasında opere edilmesiyle bir onkoloji merkezine refere edilme gereksinimi olmamasından kaynaklanabilir. Akciğerin az diferansiye nöroendokrin tümörleri olan küçük hücreli ve büyük hücreli akciğer kanseri olguları da serimiz içinde yer almadığından akciğer kaynaklı olgular daha az sıklıkta yer almıştır.

Yine Amerika ulusal kanser verilerinde gastrointestinal sistemden kaynaklanan nöroendokrin tümörler en sık ince barsak (%31), rektum (%26), pankreas (%12) ve mide (%9) kaynaklıdır (5). Çin'de ise pankreas kaynaklı olanlar gastrointestinal nöroendokrin tümörlerin % 32'sini oluşturmaktadır (6). Uzak Doğu'da ise rektum kaynaklı olgular en sık grubu oluşturmaktadır (7). Bizim çalışmamızda olguların %30'u pankreastan kaynaklanan nöroendokrin tümörlerdir. Bunu % 19 ile mide, %13 oranı ile ince barsak kaynaklı olgular takip etmektedir. Ancak ince barsak kaynaklı olgu oranının az olmasının sebebi bu olguların primeri bilinmeyen grup içinde yer almasından da kaynaklanabilir. İnce barsak kaynaklı tümörlerin primerleri gastroduodenoskopi ve kolonoskopik yöntemlerle ulaşılamayan bir bölge olduğu için çoğu kez gizli kalabilir. Şimdiye kadar belirgin bir çevresel risk faktörü bildirilmemesine rağmen nöroendokrin tümörlerdeki bu primer bölge farklılıkları beslenme alışkanlıklarından kaynaklanabilir (8).

Nöroendokrin tümörlü olguların onda birinde primer odak tespit edilemeyebilir (5, 9). Bizim çalışmamızda da primeri bilinmeyen nöroendokrin tümör oranı tüm olguların %13'ünü oluşturmaktadır. Bu olgular çoğunlukla primeri bilinmeyen karaciğer metastazı şeklinde başvurmuşlardı. Bu olguların primerlerinin jejenum-ileum gibi endoskopik olarak ulaşılamayan bölgelerden kaynaklanma olasılığı yüksektir. Yine bu bölgelerden kaynaklanan primer tümör boyutlarının küçük oluşu nedeniyle rutin bilgisayarlı tomografiler ile saptanmasında zordur.

Ölüm oranları en çok primeri belli olmayan grupta görülmekteydi. Bunun sebepleri arasında primeri araştırırken tedaviye geç başlanması, tanı anında hastaların metastatik aşamada olma ihtimalinin yüksek olması ve primer bölgenin lokal tedavisinin yapılmamış olması gibi birçok neden sayılabilir. Ölüm oranları olarak ikinci sırada mide kaynaklı nöroendokrin tümörler yer almaktaydı. Az diferansiye tümörlerin büyük çoğunluğu bu iki grupta yer almaktadır. Önceki çalışmalarda benzer bulgular gözlenmiştir (10). Az diferansiye tümörlerin tanı anında metastatik olma ihtimalinin daha fazla olması; daha saldırgan tümörler olması nedeniyle sağkalım sürelerinin daha kısa olması beklenmektedir ve bu yönüyle çalışmamız literatür ile uyumludur (11). Ayrıca az diferansiye tümörlü olguların yaş ortalaması daha yüksekti ve bu durumda mortalite ile yakından ilişkilidir.

Çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak ise kromogranin A seviyeleri açısından metastatik olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı derece fark çıkmamıştır. Bu da hasta sayısının azlığından ve kromogranin A ölçümlerinin farklı laboratuvarlarda çalışılmış olmasından kaynaklanmış olabilir (12). Ancak çalışmamızda metastatik hastalık varlığında CEA düzeyleri daha yüksek saptanmış olup literatürü incelediğimiz zaman bu belirtecin tüm nöroendokrin tümörlerden daha çok bunların bir alt tipi olan tiroid medüller kanseri için kullanılan bir tümör belirteci olarak kullanıldığını görmekteyiz (13). Diğer nöroendokrin tümörlerde bu belirtecin yükselmesi literatürde daha çok olgu sunumları (14) veya az sayıdaki olgu serileri (15) şeklinde yer almaktadır.

Çalışmamızda NSE düzeyleri diferansiyasyon ile ilişkili bulunmuş olup önceki yapılmış çalışmalarda da hem NSE düzeyi hem de kromogranin A düzeyi diferansiyasyon ile ilişkili bulunmuştur (16). Çalışmamızda kromogranin A düzeylerinin diferansiyasyon ile ilişkili bulunmaması literatürdeki çalışmada yapılan sadece pankreas orjinli değil diğer bölgelerden kaynaklı nöroendokrin tümörlü olgularında çalışmaya dahil edilmeyle ilişkili olabilir.

Yine genel sağkalım üzerine kromogranin A, CEA, NSE, 5-HİAA seviyelerinin yüksek olmasının etkisi olmadığını gözükmekte ki bunun sebebinin bu belirteçlerin değerlendirildiği olgu sayısının az olması ile açıklanabilir. Bu konuda daha fazla sayıda olguda yapılan çalışmalarda bu belirteçlerin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir (16).

Hastaların çoğunluğunun karın ağrısı şikayeti ile başvurusundaki sebep muhtemelen primer yerleşim yerinin daha çok pankreas ve mide olmasından kaynaklanıyor olabilir (Tablo 2). Bunların dışında özellikle metastatik hastalıkta en sık metastaz yeri karaciğer olduğu için karın ağrısı olabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak bütün bunların dışında primer yerleşim yerindeki veya metastaz bölgesindeki lokal kitle etkisinden bağımsız olarak nöroendokrin tümörler hormon salgılayarak da semptom ve belirti verebilirler. Bu durum sadece nöroendokrin tümörler için geçerli değildir, diğer malignitelerde de para-neoplastik olarak müm-

kündür ancak nöroendokrin tümörlerin hormon salgı-lama potansiyellerinin daha fazla olduğu akıld tutulmalıdır (17, 18, 19). Ayrıca bu tümörlerin salgıladığı hormonların prognoz üzerine de etkisi bulunmaktadır (20). Çünkü salgılanan hormonlara bağlı olarak oluşan semptom ve belirtiler tümörün erken evrede yakalanmasıyla ve iyi diferansiyasyon olmasıyla genellikle daha iyi bir prognoz sağlamaktadır (20).

Çalışmanın kısıtlılıkları tümör belirteçleri bakılan hasta sayısının az olması nedeniyle belirteçlerin mortalite ve sağkalım üzerine etkilerinin net değerlendirilemedi. Günümüzde obezite faktörünün de bu tümörlerde diferansiyasyon ve prognozda önemli bir rolü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte çalışmamızda bu yönden bir değerlendirilme yapılmamıştır (21). Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2010 yılından itibaren gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör diferansiyasyon derecesini iyi diferansiyasyon grubu ikiye bölerek grade 1-2-3 olarak toplam 3 sınıfa ayırmıştır (22). Biz 2010 yılından önceki hastaları da aldığımız için ve gastroenteropankreatik dışı nöroendokrin tümörleride çalışmaya aldığımız için 2 dereceli diferansiyasyon kullandık. Ancak geriye yönelik olarak patolojiler incelenip yeni sınıflama sistemine göre verilerin tekrar değerlendirilmesi durumunda daha güncel sonuçlar elde edilebilir ve bu veriler ışığında diferansiyasyon derecelerinin sağkalım üzerine etkileri daha net değerlendirilebilir.

Ayrıca çalışmamızda bu tümörlerin hormon salgılama durumları da değerlendirilmemiştir. Çalışmaya nöroendokrin tümörlerin bir alt tipi olan tiroid medüller kanserli hastalar dahil edilmemiştir. Bu olgularında dahil edildiği bir grupta sendromlara eşlik eden nöroendokrin tümörlerle sporadik tümörlerin karşılaştırılması yapıldığında prognozları açısından daha iyi bir fikir elde edilebilir. Bizim olgu serimiz sadece tek bir onkoloji merkezine refere edilmiş olguları kapsadığı için ülkemizin genel epidemiyolojik özelliklerini ve dağılımını tam olarak yansıtmayabilir.

Nöroendokrin tümörlerin insidansındaki artışın bir kısmı aslında belki de son yıllarda bu tümörlerin tanısında farkındalığın artması ile olmuştur. Bu tümörlerin kaynaklandıkları organ, diferansiyasyon derecesi, tanı anındaki evrelerine göre çok farklı klinik seyre sahip olabildiği bizim tek merkezli olgu serimizde de görülmüştür. Çalışmamızda ileri yaş, az diferansiyasyon, tanı anında metastaz varlığı ve NSE düzeylerinin yüksek olması mortalite ile ilişkili bulunurken genel sağkalım üzerinde diferansiyasyon derecesi önemli bir prognostik faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu faktörlerin belirlenmesi ve önemi konusunda daha geniş hasta sayılarının olduğu ileriye yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca her 10 hastadan birinde primer tümör odağının saptanamaması da bu tümörlerin tanısında yeni yöntemlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Spigel DR, Hainsworth JD and Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009; 36: 52-9.
2. Guilmette JM and Nosé V. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas: An update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol* 2019; 26: 13-30.
3. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer* 2018; 18: 1122.
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: 1335-42.
5. 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.
6. Fan JH, Zhang YQ, Shi SS et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in china. *Oncotarget* 2017; 8: 71699-708.
7. Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study. *PLoS One* 2013; 8: e62487.
8. Altieri B, Barrea L, Modica R et al. Nutrition and neuroendocrine tumors: An update of the literature. *Rev Endocr Metab Disord* 2018; 19: 159-67.
9. Pavel M, Toole DO, Costa F et al. ENETS Consensus Guidelines Update For The Management Of Distant Metastatic Disease Of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 172-85.
10. Polish A, Vergo M and Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9: 1397-402.

11. Coriat R, Walter T, Terris B, Couvelard A and Ruszniewski P. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated grade 3 neuroendocrine tumors: Review and position statement. *Oncologist* 2016; 21: 1191-9.
12. Lyubimova NV, Churikova TK and Kushlinskii NE. Chromogranin as a biochemical marker of neuroendocrine tumors. *Bull Exp Biol Med* 2016; 160: 702-4.
13. Viola D and Elisei R. Management of medullary thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 285-301.
14. Fukuchi N, Ebisui C, Minoji T et al. A case of a duodenal GIST observed as a non-functional pancreatic neuroendocrine tumor. *Gan To Kagaku Ryoho* 2019; 46: 589-91.
15. Zhuge X, Guo C, Chen Y et al. The Levels of tumor markers in pancreatic neuroendocrine carcinoma and their values in differentiation between pancreatic neuroendocrine carcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2018; 47: 1290-5.
16. Lv Y, Han X, Zhang C et al. Combined test of serum CgA and NSE improved the power of prognosis prediction of NF-pNETs. *Endocr Connect* 2018; 7: 169-78.
17. Gluckman CR and Metz DC. Gastric Neuroendocrine tumors (Carcinoids). *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 13.
18. Scott AT and Howe JR. Evaluation and Management of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 793-814.
19. Cives M and Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 471-87.
20. Zandee WT, Kamp K, Adrichem RC, Feelders A and Herder WW. Effect of hormone secretory syndromes on neuroendocrine tumor prognosis. *Endocr Related Cancer* 2017; 24: 261-74.
21. Santos AP, Santos AC, Castro C et al. Visceral obesity and metabolic syndrome are associated with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers* 2018; 10: 293
22. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. Neuroendocrine tumors of the GI tract WHO classification of tumors of digestive system. Lyon: WHO Press 2010.