

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLÜ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mustafa ALPTEKİN

EDİRNE-2017



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini arkamda hissettiğim, eğitimime büyük katkısı olan, tez hocam Prof. Dr. İrfan Çiçin' e, tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bana eğitimim boyunca daima yol gösteren Uzm. Dr. Osman Köstek' e ve tez yazma aşamasında yardımını esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TANIM	3
TARİHÇE	4
EPİDEMİYOLOJİ	4
SINIFLANDIRMA	6
GENETİK	9
BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER	10
LOKALİZASYONA GÖRE NET'LER	11
TANI.....	16
TEDAVİ	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
BULGULAR	26
TARTIŞMA.....	36
SONUÇ	41
ÖZET	43
SUMMARY	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADH	: Anti-diüretik hormon
AK	: Atipikkarsinoid
ALP	: Alkalenfosfataz
ALT	: Alanin amino transferaz
APUD	: Amin prekürsöraptakedekarboksilasyon
AST	: Aspartat amino transferaz
AUC	:Area under the curve
BBA	: Büyük büyütme alanı
BHAK	: Büyük hücreli akciğer karsinomu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CgA	: Kromogranin A
cm	: santimetre
CRP	: C reaktif protein
DNES	: Diffüznöroendokrin sistem
DOX	: Doksorubisin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ECL	: Enterokromaffin like
ENETS	: Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu

ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FAP	: Familyal adenomatozis polipozis
GDKV	: Geniş dens kor vezikülleri
GEP-NEK	: Gastroenteropankreatik yerleşimli nöroendokrin tümör
GEP-NET	: Gastroenteropankreatik yerleşimli nöroendokrinkarsinom
GGT	: Gama glutamil transferaz
GHRH	: Growth hormon releasing hormon
HVA	: Homovalinik asit
KHAK	: Küçük hücreli akciğer karsinomu
LAR	: Long acting repeteable
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MANEK	: Mikst adeno-nöroendokrin karsinom
MEN-1	: Multipl endokrin neoplazi-1
MPV:	: Men platelet volume
MR	: Magnetik rezonans
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
NEK	: Nöroendokrin karsinom
NET	: Nöroendokrin tümör
Non GEP-NET	: Gastroenteropankreatik sistem dışı nöroendokrin tümör
NSE	: Nöron spesifik enolaz
PFS	: Progresyonsuz sağ kalım
PGP 9.5	: Protein gene product 9.5
PP	: Pankreatik polipeptid
PRRT	: Peptid reseptör radyonüklid tedavi
RFA	: Radyofrekans ablasyon
SBMV	: Sinaptik benzeri mikroveziküller
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Result
SRS	: Somatostatin reseptör sintigrafisi
sst 1-5	: Somatostatin reseptör subtip 1-5
STZ	: Streptozotosin
TAKE	: Trans arteriyel kemoembolizasyon

TK	: Tipik karsinoid
TNM	: Tümör nod metastaz
VCSS	: Vena kava süperior sendromu
VEGF	: Vascular endotelial growth factor
VIP	: Vazoaktif intestinal peptid
VMA	: Vanil mandelik asit
5-FU	: 5-florourasil
5-HIAA	:5-hidroksi indol asetik asit
5-HTP	:5-hidroksi triptamin



GİRİŞ VE AMAÇ

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin hücrelerden köken alan, pek çok organda yerleşim gösterebilen ve farklı klinik semptomlara yol açabilen heterojen bir tümör grubudur. Az diferansiye nöroendokrin tümörler ise, diğer bir deyişle nöroendokrin karsinomlar, yüksek gradlı ve az diferansiye tümörlerdir. DSÖ 2010 sınıflamasına göre grad 3 nöroendokrin tümörlere karşılık gelmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi %20'nin üzerinde, mitoz sayısı ise 10 büyük büyütme alanında 20'nin üzerindedir. Grad 1 ve grad 2 tümörlerle kıyaslandığında daha kötü seyirlidir ve daha agresif tedavi gerektirirler (1).

Az diferansiye nöroendokrin tümörlü hastalar klinik olarak çok farklı semptomlarla başvurabilirler. Fonksiyonel tümörlerde klinik bulgular, salgılanan peptid ürünün yaptığı etkiye bağlı olarak ortaya çıkarken, non-fonksiyonel tümörlerde tümörün yerleşim yeri ve büyüme hızına bağlı bazı semptomları şeklinde ortaya çıkar. Nöroendokrin tümörlerin yaklaşık %60'ı gastroenteropankreatik yerleşim gösterirken, %40'ı gastrointestinal sistem dışında yerleşim gösterir. Gastroenteropankreatik yerleşim gösteren tümörler en sık kolorektal, daha sonra sırasıyla ince barsak, pankreas, mide ve apendikte yerleşim gösterir. Gastroenteropankreatik sistem dışındaki tümörler ise büyük çoğunlukla bronkopulmoner yerleşim gösterir (2). Nadiren meme ve genitoüriner sistemde de görülebilir. Bu tümörlerin tanısında histopatolojik özelliklerinin yanında immünohistokimyasal belirteçlerden de yararlanılır. NET'ler tarafından en sık ekprese edilen belirteç kromogranin-A dır (CgA). CgA ve diğer biyokimyasal belirteçlerin takipte de yeri vardır (1).

Tanı aşamasında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri kullanılabileceği gibi somatostatin reseptör sintigrafisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de kullanılabilir (3).

Az diferansiye nöroendokrin tümör tedavisi, multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır. Tedavide tek küratif seçenek cerrahidir (4). Diğer tedavi seçenekleri olarak; sitotoksik tedavi, hedefe yönelik tedaviler, radyonüklid tedavi, karsinoid sendrom tedavisi için somatostatin analogları ve interferon- alfa, özellikle karaciğer metastazlarına yönelik radyofrekans ablasyon, kemoembolizasyon, radyoembolizasyon sayılabilir. Somatostatin analogları ve interferon tedavilerinin karsinoid sendromda semptomları azalttığı gösterilmiştir. Sitotoksik tedavide yıllarca farklı kemoterapi rejimleri kullanılsa da özellikle kötü diferansiye nöroendokrin karsinomda platin-bazlı rejimler ön plana çıkmaktadır. Sisplatin-etoposid kombinasyonu standart tedavidir (5).

Hedefe yönelik tedavilerden; VEGF inhibitörü olan bevasizumab, tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib, ve mTOR inhibitörü olan everolimus kullanılabilir. Bu tedaviler somatostatin analoglarına, kemoterapiye veya cerrahi tedaviye kombine olarak da kullanılabilir (6).

Özellikle reseptör (+) ve cerrahiye uygun olmayan ve metastatik tümörlerde somatostatin reseptör sintigrafisi çekildikten sonra peptid reseptör aracılı radyonüklid tedavi seçeneği düşünülebilir (7).

Biz çalışmamızda 2009-2015 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine ayaktan başvuran akciğer dışı az diferansiye nöroendokrin tümör tanısı alan hastaların demografik verilerini, klinik ve labaratuvar bulgularını, patolojik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve klinik seyirlerini saptamayı ve yaklaşımlarımızı değerlendirmeyi amaçladık. Elde ettiğimiz sonuçlar nöroendokrin karsinomlu hastalara yaklaşımımıza ve bu hastaların yönetimine katkı sağlayacaktır.

GENEL BİLGİLER

TANIM

Diffüz nöroendokrin sistem hücreleri (DNES), vücudun en büyük endokrin sistemini oluşturur. Bu hücreler nöral krest kökenlidir, aminler ve peptid hormonlar üretir ve salgılarlar. Daha önceden enterokromaffin hücreler, argirofilik hücreler, argentaffin hücreler, APUD (amin prekürsör uptake dekarboksilasyon) ve Kulchitsky hücreleri gibi farklı isimlerle anılmasına karşın günümüzde DNES kullanımı yaygın olarak kabul görmektedir (8).

Nöroendokrin hücreler vücutta endokrin bez oluşturabildikleri gibi dağınık haldede bulunabilirler. Vücutta farklı bölgelerde tanımlanmış 17 farklı nöroendokrin hücre grubu vardır. Gastrointestinal kanalda, pankreasta, solunum sisteminde, tiroid bezde, memede veya ürogenital sistem epitelinde bulunabilirler. Bu hücreler, vücutta sekresyon, absorpsiyon, motilite, kan akımı ve proliferasyon gibi pek çok fizyolojik olaydan da sorumludur (8).

Nöroendokrin tümörler (NET), nöroendokrin hücrelerden köken alan, klinik seyir ve prognoz açısından çok farklı seyredebilen heterojen bir tümör grubunu temsil eder. Az diferansiye nöroendokrin tümörler ise, yüksek gradlı ve az diferansiye tümörlerdir. DSÖ' nün 2010 yılında yaptığı nöroendokrin tümör sınıflamasında grad 3 tümörlere karşılık gelmektedir. Ki-67 proliferasyon indeksi %20 nin üzerinde, mitoz sayısı 10 BBA'da 20'den fazladır. DNES hücreleri çoğunlukla kromogranin A (CgA), sinaptofizin ve nöron spesifik enolaz (NSE) gibi proteinler salgılarlar ve bunlar da bu tümörlerin klinik ve morfolojik tanılarında kullanılabilir (9).

NET'lerin peptid yapıda bir hormonu aşırı salgılaması sonucu, salgılanan hormonun vücuttaki etkilerine bağlı olarak ortaya çıkan tabloya "karsinoid sendrom" denir (9). Karsinoid

sendrom, genellikle karaciğer metastazlarıyla ilişkilidir. Klinikte karaciğer metastazı olmadan karsinoid sendrom gelişmeyeceği düşünülür. Karsinoid sendrom sıklıkla ishal (%70), flushing (%90), karın ağrısı (%40), telenjektazi (%25), hırıltılı solunum (%15) ve sağ kalp yetmezliği (%14) ile prezente olur (10). Tipik karsinoid sendromda flushing, genellikle yüzün üst kısmında sınırlıdır ve sadece birkaç dakika sürer. Alkol veya tiramin içeren yiyeceklerin alımından sonra olabileceği gibi spontan da gelişebilir. Tipik karsinoid sendrom daha sık olarak midgut yerleşimli tümörlerde görülür ve serotoninenden daha çok taşikininler, nöropeptid K ve substance P ile ilişkilidir (11). Daha nadir olarak görülen atipik karsinoid sendromda ise flushing saatler sürebilir ve dudakları da etkileyecek şekilde yüzün tamamında görülür. Ayrıca bu hastalarda ciltte kalınlaşma, burun akıntısı, baş ağrısı da görülebilir. Atipik karsinoid sendrom daha sık olarak foregut yerleşimli tümörlerde görülür, serotonin, histamin ve diğer biyolojik aminlerle ilişkilidir (12). Karsinoid sendrom nadir olarak karsinoid kriz olarak ta bilinen ve hayatı tehdit eden hipotansiyon, ciddi bronkospazm ve taşiaritmi ile de prezente olabilir. Bu durum spontan gelişebileceği gibi anestezi ilaçları ve kemoterapi sonrası sistemik dolaşıma salınan aminlerin etkisi olarak da gelişebilir (12).

TARİHÇE

Nöroendokrin tümörler, ilk defa 1888 yılında Lubarsch tarafından, iki hastada otopside ileumda multipl tümörler olarak “karsinoid tümör” adıyla tanımlanmıştır. 1897 yılında Kulchitsky, karsinoid tümörün köken aldığı enterokromaffin hücreleri tanımlamıştır. 1907’de Oberdorfer, karsinoid (karsinom benzeri) tanımını gastrointestinal sistemde adenokanserden daha benign karakterde olduğunu belirtmek için kullanmıştır. Mason, 1927 yılında karsinoid tümörlerin endokrin kökenli olduğunu kabul etmenin gerekli olduğunu savunmuştur (13). İshal, kızarıklık ve ödem semptomlarından oluşan “karsinoid sendrom” ise ilk kez 1931 yılında Scholte tarafından tanımlanmıştır (14). Lembech 1953’de karsinoid tümörlerde, serotonin varlığını göstermiş ve 1955’de Page ve arkadaşları, karsinoid sendromlu hastalarda idrarda artmış 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) varlığını tespit etmişlerdir (13).

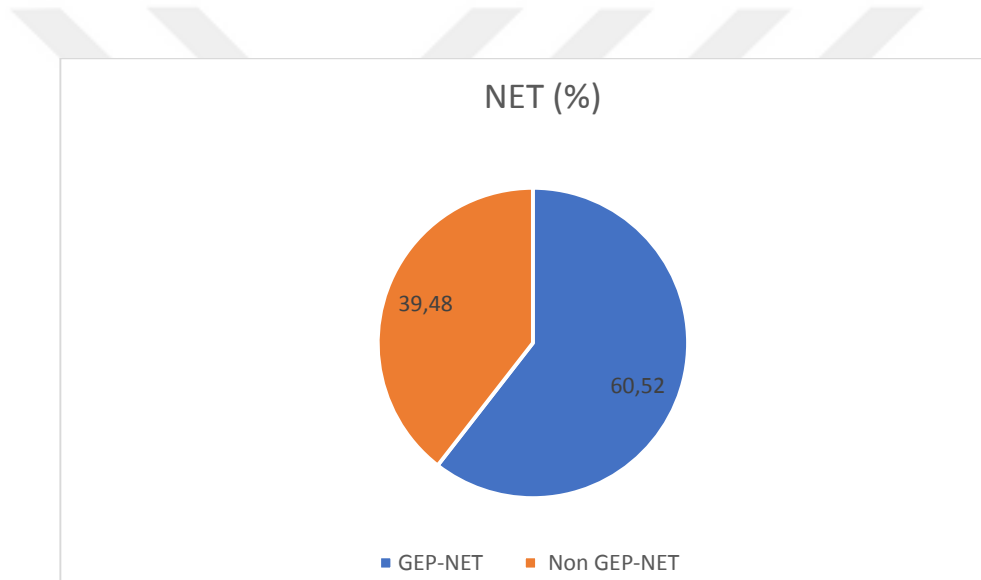
EPİDEMİYOLOJİ

Eskiden yaygın olarak nöroendokrin tümörlerin nadir görüldüğü fikri hakimdi. Ancak günümüzde nöroendokrin tümörlerin; baş boyun tümörleri, multipl myelom ve hodgkin lenfoma gibi hastalıklarla aynı insidansa sahip olduğu bilinmektedir.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER programında 2002-2004 yılları arasında nöroendokrin tümör insidansı 4,44/100.000 bulunmuştur. Tüm nöroendokrin tümör insidansının bu çalışmaya göre erkekler için 4,72/100.000, kadınlar için 4,28/100.000 olduğu bulunmuştur. Az diferansiye nöroendokrin tümörler için ise çalışmalar oldukça sınırlı olup Hollanda'da yapılan bir çalışmada GEP-NEK insidansı 0,54/100.000 olarak bulunmuştur (15).

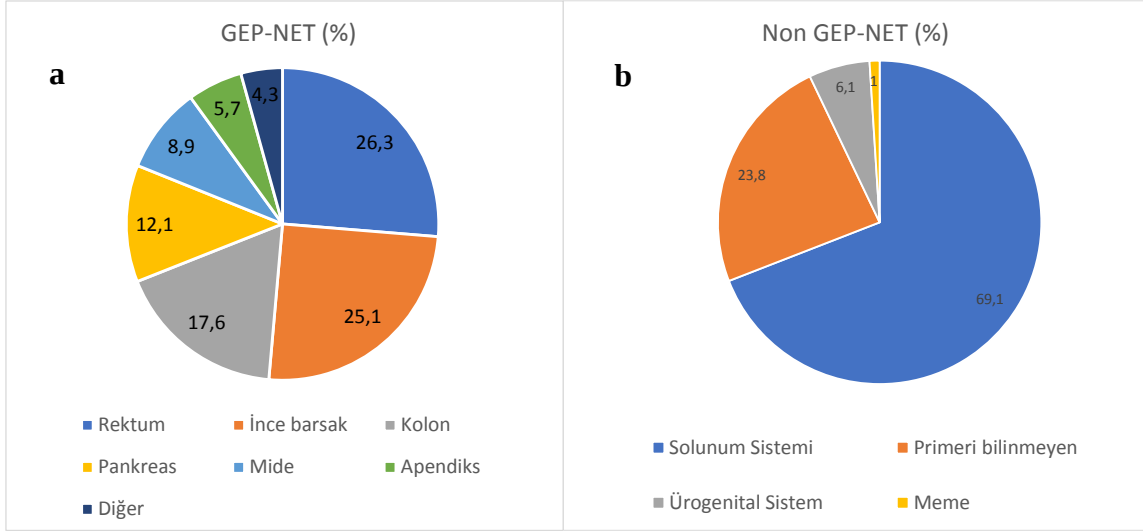
Başka bir çalışmada insidans hızının otopsilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. İsveç'te otopsi serileriyle birlikte NET insidansı 8.4/100.000 olarak bulunmuştur.

SEER programı, 1973-2007 yılları arasında toplamda 49.012 nöroendokrin tümör hastasını incelemiştir. SEER'in verilerine göre 29.664 (%60,5) hastada tümör gastroenteropankreatik (GEP-NET) yerleşim göstermektedir (Şekil 1) (2).



Şekil 1. Nöroendokrin tümörlerin lokalizasyona göre sınıflaması (2)

Bu hastalarda tümör; %17,7 rektumda, %17,3 ince barsakta, %10,1 kolonda, %7 pankreasta, %6 midede, %3,1 apendikte yerleşim göstermekte. Gastroenteropankreatik sistem dışı (Non GEP-NET) yerleşim gösteren tümörlerin ise %69,1 respiratuar sistemde, %4,5 genital sistemde, %1,6 üriner sistemde ve %1 memede yerleşim göstermektedir. %23,8 hastada ise tümörün primer lokalizasyonu bilinmemektedir (Şekil 2) (2). Ancak bu dağılımın coğrafi konuma göre değişebileceği de ifade edilmiştir. Mesela Asya ve Amerika'da kolorektal yerleşim sık görülürken Avrupa'da gastrik ve ileal yerleşim öne çıkmaktadır (16).



Şekil 2. a) GEP-NET'lerin lokalizasyona göre sınıflaması, b) Non GEP-NET'lerin lokalizasyona göre sınıflaması (2)

Nöroendokrin tümörlerde, 5 yıllık genel sağkalım %65-%89 arasında iken, az diferansiye nöroendokrin tümörler çok daha agresif seyretmekte ve genel sağkalım sadece aylarla sınırlı kalmaktadır (17).

Nöroendokrin tümörler, 5. ve 6. dekatta sık görülür. SEER verilerine tanı anında ortalama yaş 63'tür. Hastaların yaşları arttıkça NEK görülme sıklığı da artmaktadır (18). Ayrıca bir çalışmada, birinci derece akrabalarda karsinoid tümör öyküsü olması, iyi eğitim ve büyük şehirlerde doğma, nöroendokrin tümör gelişimi için risk olarak gösterilmiştir (19). Avrupa'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, sigara içmemiş olmanın ince barsak karsinoid tümör gelişimi ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (20).

SINIFLANDIRMA

Nöroendokrin tümörler heterojen bir tümör grubunu temsil ettiği için prognoz ve klinik seyir açısından yararlı bir sınıflama yapmak oldukça güçtür. Bu tümörleri sınıflama hem hastalığı anlamayı, hem de hastaların klinik yönetimini kolaylaştıracaktır. Bu yüzden nöroendokrin tümörler için bilindiği tarihten itibaren farklı sınıflamalar önerilmiştir. Nöroendokrin tümör sınıflamalarında genel olarak tümörün fonksiyonelliği, lokalizasyonu ve histopatolojik özellikleri göz önüne alınır.

NET'ler bir peptid yapılı hormonun aşırı salgılanmasına bağlı karsinoid sendroma yol açtıklarında "Fonksiyonel NET", herhangi bir klinik tabloya neden olmuyorsa "Non-fonksiyonel NET" olarak adlandırılır (1). Non-fonksiyonel tümörlerde klinik bulgular tümörün büyümesine ve kitle etkisine bağlı olarak ortaya çıkar.

DNES, nöral krest kökenlidir. Embriyolojik kökenine göre nöroendokrin tümörleri ilk sınıflayanlar William ve Sandler' dır. 1963 yılında nöroendokrin tümörleri embriyolojik kökenine göre 3 gruba ayırmışlardır. Bu sınıflama prognostik olarak yararı olmasa da halen geçerlidir (21).

- Foregut (ön barsak): Solunum sistemi, mide, duodenum, proksimal jejunum, pankreas
- Midgut (orta barsak): Distal jejunum, ileum, appendix, sağ kolon
- Hindgut (arka barsak): Transvers ve sol kolon, rektum

O yıllarda karsinoid tümörler, embriyolojik kökenine göre sınıflandırılmış, çünkü aynı embriyolojik kökene sahip tümörlerin benzer klinik bulguları, histokimyasal özellikleri ve sekretuar ürünleri paylaştığı gözlenmiştir. Ön barsak tümörlerinde genellikle serotonin içeriği düşüktür, nadiren adrenokortikotropik hormon (ACTH) veya 5-hidroksitriptofan (5-HTP) salgılayarak atipik karsinoid sendroma neden olurlar, çeşitli hormonlar üretirler ve kemiğe metastaz yapabilirler. Orta barsak karsinoidleri ise, yüksek düzeyde serotonin içerirler, metastaz yaptığında en yüksek sıklıkta tipik karsinoid sendroma yol açarlar. Serotonin, substance P, nöropeptid K gibi taşıkininler salgırlar, nadiren 5-HTP veya ACTH salgılar ve nadiren kemiğe metastaz yaparlar. Arka barsak karsinoidleri sıklıkla argirofilitiktir, nadiren serotonin içerir veya karsinoid sendroma neden olurlar, nadiren 5-HTP veya ACTH salgırlar, çok sayıda peptid içerir ve kemiğe metastaz yapabilirler (22).

Endokrin tümörler için 1980 yılında DSÖ tarafından bir sınıflama önerilmiştir. Bu sınıflamada nöroendokrin özellik gösteren tüm tümörler "karsinoid tümör" olarak isimlendirilmiş ve bu durum klinisyenler ve patologlar arasından pek çok anlaşmazlıklara yol açmıştır. Bu yüzden yeni sınıflamalara ihtiyaç duyulmuş ve 2000 yılında DSÖ, Capella ve arkadaşlarının 1955 yılında yaptıkları nöroendokrin tümör sınıflamasını biraz daha genişleterek tüm endokrin tümörlerle ilgili yeni bir sınıflama tanımlamıştır (Tablo 1) (23). Bu sınıflamada karsinoid tümör tanımından vazgeçilmiş, yerine "endokrin tümör" tanımı kullanılmıştır.

Tablo 1. DSÖ 2000 endokrin tümör sınıflaması (23)

İyi Diferansiye Endokrin Tümör	Ki-67: <%2
İyi Diferansiye Endokrin Karsinom	Ki-67: >%2
Kötü Diferansiye Endokrin Karsinom	Ki-67: >%10

DSÖ 2000 sınıflamasında tümör boyutu, metastaz varlığı, proliferasyon indeksi, damar invazyonu ve invazyon derinliği dikkate alınmıştır. Bu sınıflamada iyi diferansiye NET'ler benign veya malign olabilirler. Senkron metastaz veya invazyon mevcut ise malignite söz konusudur (23).

2010 yılında bu sınıflama DSÖ tarafından yeniden düzenlenmiştir. DSÖ 2010 NET sınıflamasında mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilerek NET 'ler; Grad 1 (G1), Grad 2 (G2), Grad 3 (G3/NEK) şeklinde derecelendirilmiştir (Tablo 2). Mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi arasında farklılık var ise yüksek miktarda olanın göz önünde bulundurulması önerilmektedir (1,24).

Tablo 2. DSÖ 2010 NET Sınıflaması (1,24)

DERECE %	Mitoz sayısı /10 BBA	Ki 67 İndeksi (%)
NET G1	<2	<2
NET G2	2-20	3-20
NET G3 (NEK)	>20	<20

G1 ve G2 kategorilerindeki tümörler, nöroendokrin tümör (NET) olarak isimlendirilmektedir. Nöroendokrin tümör terimi, normal nöroendokrin hücresiyle benzer morfolojiye sahip, CgA ve sinaptofizin eksprese eden, hafif ya da orta derecede nükleer atipi ve düşük mitotik aktivite gösteren tümörler için kullanılmaktadır (25).

G3 kategorisindeki tümörler, nöroendokrin karsinomlar (NEK) olarak isimlendirilir. Bu tümörler az diferansiye ve yüksek gradlı tümörlerdir. Morfolojik olarak, küçük veya büyük hücreli olup, genellikle CgA ve sinaptofizin gibi nöroendokrin belirleyicileri eksprese ederler. Belirgin nükleer atipi, nekroz ve mitotik aktivite gösterirler (26,27).

Mikst adeno-nöroendokrin karsinom (MANEK) ise, morfolojik olarak gland oluşturan, epitelial ve nöroendokrin komponentlerden oluşan malign bir tümördür (26).

SEER verilerine göre NET'lerin tanı anında yaklaşık %50'si lokalize hastalık iken, %22'sinde reyonel metastaz mevcut, %28 inde ise uzak metastaz söz konusudur (2).

DSÖ 2010 NET sınıflamasının daha önceki sınıflamalarla karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir (24).

Tablo 3. DSÖ NET Sınıflamalarının Karşılaştırılması (24)

DSÖ 1980	DSÖ 2000	DSÖ 2010
- Karsinoid	- İyi diferansiye nöroendokrin tümör - İyi diferansiye nöroendokrin karsinom - Az diferansiye nöroendokrin karsinom / küçük hücreli karsinom	- Nöroendokrin tümör (NET) G1 - Nöroendokrin tümör (NET) G2 - Nöroendokrin karsinom (NEK) (büyük hücreli ya da küçük hücreli tip)
- Mukokarsinoid -Karsinoid-adenokarsinom mikst formları	-Mikst ekzokrin-endokrin karsinom	- Mikstadenonöroendokrin karsinom (MANEK)
-Psödötümör lezyonlar	-Tümör benzeri lezyonlar	-Hiperplastikve preneoplastik lezyonlar

Nöroendokrin tümörler için 2010 yılında ENETS (Avrupa Nöroendokrin Tümör Topluluğu) tarafından TNM evrelemesi yapılmıştır. Bu evrelemede tümör boyutu, invazyon derinliği, lenf nodu metastaz varlığı ve uzak metastaz varlığı değerlendirilmiştir (28,29).

Nöroendokrin tümörler için kötü prognostik faktörler; erkek cinsiyet (pankreatik yerleşim hariç), tümörün fonksiyonel olması (insülinoma hariç), karaciğer metastaz varlığı, lenf nodu metastazı varlığı, karaciğer dışı metastaz varlığı, yüksek ki 67 proliferasyon indeksi, yüksek mitoz sayısı, yüksek alkalen fosfataz (ALP) düzeyi, yüksek CgA düzeyi, nekroz varlığı, vasküler ve peri nöral invazyon varlığı ve pankreatik yerleşim olarak sayılabilir (22).

GENETİK

Genetik, nöroendokrin tümörlü hastaların sadece ailesel risklerini belirlemede değil hastaların yönetiminde de önemli bir yere sahiptir. Örneğin; pankreatik nöroendokrin tümör tanılı bir hastanın genetiği hakkında bilgi sahibi olmak hastanın cerrahi tedaviye uygunluğu konusunda yaklaşımı değiştirebilir (30,31). Ayrıca genetik çalışmalar gelecekte bu hastalıklarda farklı tedavi seçenekleri sunabilir.

NET'lerle ilgili son yıllarda genetik çalışmalar artış göstermiş ve nokta mutasyonları, delesyonlar, metilasyonlar, kromozom kayıplarının NET'lerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (32). Multipl endokrin neoplazi tip-1'de (MEN-1), %80-100 pankreatik NET gelişebilir (nonfonksiyonel> gastrinoma> insülinoma). Von hippel landua sendromunda %12-17 pankreatik NET gelişebilir. Bu tümörler büyük olasılıkla non-fonksiyoneldir. Nörofibromatozis'de %0-10 pankreatik NET gelişebilir (sıklıkla somatostatinoma nadiren insülinoma veya gastrinoma). Tüberosklerozda nadiren insülinoma ve gastrinoma gelişebilir (22).

BIYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Nöroendokrin hücreler elektron mikroskopisinde incelendiğinde yüksek derecede özelleşmiş bir epitel hücre oldukları gözlenir. Bu hücrelerde bazı biyoaktif maddeler, geniş dens kor vezikülleri (GDKV) ve sinaptik benzeri mikroveziküller (SBMV) denen sekretuar veziküllerde depolanır ve bu veziküllerden salınır (33). Nöroendokrin hücreler, geleneksel olarak sahip oldukları GDKV'lerin yapısal özelliklerine göre sınıflandırılırlar (34). Nöroendokrin tümörlerin taşıdığı biyokimyasal belirteçler genel ve spesifik olarak ayrılabilir. Tanıda bu biyokimyasal belirteçlerin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi değerlidir. Potansiyel bir nöroendokrin tümör değerlendirmesi için en az iki tane biyokimyasal belirteç kullanılması önerilmektedir.

Kromogranin A

Kromogranin A (CgA), nöroendokrin hücrelerin GDKV'lerinde bulunan diğer peptidlerle birlikte depolanan ve salınan bir belirteçtir. Vücutta bakterisidal ve antifungal etki, vazodilatasyon, negatif inotropik etki, kalsiyum metabolizması regülasyonu, apoptozisin indüklenmesi ve hücre adezyonu gibi pek çok görevi vardır. En önemli genel nöroendokrin tümör belirteçidir. NET tanısından şüphelenilen her hastadan mutlaka plazma CgA seviyesi bakılmalıdır. NET tanısında histolojik olarak gösterilmesi değerli olduğu gibi tümör yükünü gösterdiği için tedavi takibinde de yararlıdır (1). Yüksek plazma CgA seviyesi nöroendokrin tümörlü bir hastada karaciğer metastazına işaret edebilir (35).

Plazma CgA seviyesinin yüksekliği nöroendokrin tümörlerin dışında pankreas adenokarsinomda, hepatosellüler karsinomda, akut pankreatitte, karaciğer sirozunda, renal yetmezlikte, hipertiroide, hiperparatiroidide, romatoid artrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığında ve kortikosteroidler ve proton pompa inhibitörleri gibi bazı ilaçların kullanımında da görülebilir (36).

Serotonin ve Metabolitleri

Karsinoid sendrom kliniğinde en fazla tanımlanan belirteç serotoninidir. Serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) idrara çıkar. Özellikle orta barsak kökenli nöroendokrin tümörlerde 5-HIAA önemli bir belirteçtir (37). Bir çalışmada plazma nöropeptid seviyelerinin nöroendokrin tümör gelişimi ile ilişkisi araştırılmış ve idrarda artmış 5-HIAA seviyesinin diğer plazma nöropeptid seviyelerine göre (vazoaktif intestinal peptid, motilin, substance-P, nörotensin) daha sensitif (%73) ve daha spesifik (%100) olduğu saptanmıştır (38).

Sinaptofizin

CgA ile birlikte en yaygın kullanılan ve en güvenilir belirteçtir. Sinaptofizinin vücutta tam olarak fonksiyonu anlaşılamamış olsa da hücre içi taşıma ve bazı hormonların salınımında görevli olduğu düşünülmektedir. Sinaptofizinin, CgA ve NSE'ye kıyasla çok daha yüksek bir duyarlılığı ortaya koyan, nöroendokrin diferansiyasyonun en belirgin belirteçlerinden birini temsil ettiği düşünülmektedir (39). Ayrıca sinaptofizin, tümör lokalizasyonu ile de ilişkili bulunmuştur. Mesela mide antrum yerleşimli tümörlerde sinaptofizin immünreaktivitesi yüksek bulunurken ince barsak yerleşimli tümörlerde daha düşük bulunmuştur (40).

Nöron Spesifik Enolaz (NSE)

Bir glikoliz enzimi olan nöron NSE'nin, önceleri sadece santral sinir sisteminde bulunduğu düşünülse de günümüzde küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK), ince barsak yerleşimli NEK, feokromasitoma, bazı tiroid ve prostat karsinomları gibi pek çok tümör tarafından eksprese edildiği anlaşılmıştır. Ayrıca artmış NSE seviyesi tümörün büyüklüğü ile birlikte kötü diferensiyasyonu da gösterdiği bildirilmiştir (41).

Diğer nadir biyokimyasal belirteçlerden; CD56, nöroendokrin hücrelerin yüzeylerinde bulunan, adezyon molekülü özelliğine sahip bir glikoproteindir. Protein gen product (PGP) 9.5 ise, NET'lerde sitoplazmik pozitiflik gösteren immünohistokimyasal bir belirteçtir (41).

LOKALİZASYONA GÖRE NET'LER

Foregut Yerleşimli NET'ler

Timus yerleşimli NET'ler: Sıklıkla anterior mediastinal kitle ile prezente olup, asemptomatik seyreder. Kitle etkisi ile süperior vena kava sendromuna (VCSS) neden olabilir. ACTH salgılayarak Cushing sendromuna yol açabilir. Bilateral adrenal hiperplazi ile seyretmesi Cushing sendromunu düşündürmelidir (42). Nadiren de olsa serotonin ve histamin salgılayarak karsinoid sendroma yol açabilir. Ancak karaciğer metastazı yapmadan karsinoid sendroma yol açması beklenmez.

Bronkopulmoner yerleşimli NET'ler: Tüm NET'lerin %27'si bronkopulmoner yerleşimli, yaklaşık %20'si akciğer yerleşimlidir (43). Bronkopulmoner NET'ler morfolojik olarak tipik karsinoid (TK), atipik karsinoid (AK), küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve büyük hücreli akciğer karsinomu (BHAK) olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak öksürük,

hemoptizi, göğüs ağrısı, obstrüktif pnömoni ve atelektazi ile seyreder. Semptomlar tümör boyutuna ve yerleşim yerine göre değişebilir. Hormon üretimine bağlı semptomlar ve bulgular (karsinoid sendrom, uygunsuz ADH, ektopik Cushing, akromegali) %5'in altındadır (44).

TK'ler, AK'lere göre daha iyi prognoza sahiptir. Ancak her iki tipte lenf nodu, beyin, kemik ve karaciğer metastazı yapabilir.

KHAK, en sık görülen bronkopulmoner yerleşimli nöroendokrin tümördür ve tüm akciğer kanserlerinin %9.8'ini oluşturur. Tanı yaşı ortalama 60 olup erkeklerde daha sık görülür (44). BHAK ise, akciğer kanserlerinin %1'inden azını oluşturur. Genelde 7. dekatta görülür. Erkeklerde 4 kat daha sıktır. Ayrıca bu tümörlerde tipik ve atipik karsinoidin aksine sigara içiciliği hastalığın patogeneizde rol oynamaktadır. KHAK'de 5 yıllık genel sağkalım %3-5 arasında değişmektedir. BHAK ise bu oran %15-57 arasında değişir (45).

Özofagus yerleşimli NET'ler: Oldukça nadir tümörlerdir. Özofagus yerleşimli NET'lerde en sık görülen tip az diferansiye nöroendokrin tümördür. Tüm nöroendokrin karsinomların %0.05'ini oluştururlar. 6. ve 7. dekatta, erkeklerde daha sık görülür. Tanı anında genelde metastatik evrededir. Beklenen genel sağkalım ortalama üç aydır. Özofagus nöroendokrin tümörlerinden nadiren de olsa MANEK de görülebilir. MANEK, Barret özofagus zemininde gelişen adenokarsinomla ile birlikte görülebilir (46).

Mide yerleşimli NET'ler: Gastrik NET'ler tüm NET'lerin %5.37'sini oluşturur (17). Siyah ırkta ve kadınlarda daha sık görülür. %90 oranında korpus ve antrumdaki ECL hücrelerinden, %10 oranında antrumdaki G hücrelerinden köken alırlar. Histopatolojik olarak gastrik NET'ler, iyi diferansiye NET ve kötü diferansiye NEK olarak sınıflandırılabilir (47).

İyi diferansiye NET'ler: Üç tip iyi diferansiye gastrik NET tanımlanmıştır.

Tip 1 gastrik NET: Tüm iyi diferansiye NET'lerin %70-80'ini oluşturur. Kronik atrofik gastrit, aklorhidri ve hipergastrinemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çoğunlukla ECL hücre hiperplazisi içeren küçük çaplı mukoza ve submukozada sınırlı polip olarak seyreder. Tümör ile ilişkili ölüm bildirilmemiştir (48).

Tip 2 gastrik NET: Tüm iyi diferansiye gastrik NET'lerin %6'sını oluşturur. MEN-1 ve Zollinger-Ellison sendromuyla ilişkilidir. ECL hücrelerden köken alırlar (49). Genellikle multifokaldır. Nadiren agresif seyreden vakalar bildirilmiştir (50).

Tip 3 gastrik NET: Tüm iyi diferansiye gastrik NET'lerin %14-25'ini oluşturur. Hipergastrinemi ile ilişkili değildir. Erkeklerde daha sık görülür. Tümör tanı anında genelde 2 cm den büyüktür ve tek bir odaktaadır. Karsinoid sendroma yol açabilir (50).

Kötü diferansiye NEK'ler: Gastrik NEK'lerin, NET'lere oranı oldukça düşüktür. Erkeklerde daha sık görülür. Az diferansiye ve kötü prognozlu bir tümördür. Genellikle tanı anında çapları 4 cm'nin üzerindedir ve metastatiktir. Genel sağkalım ortalama yedi aydır (51).

Pankreas yerleşimli NET'ler: Pankreatik NET'ler, tüm NET'lerin yaklaşık %7'sini, tüm pankreatik tümörlerin %1-2'sini oluşturur (2). Genellikle 40 yaşın üstünde ve erkeklerde sık görülür. MEN-1'de %40-70 oranında pankreatik NET görülmesi söz konusudur. Hormon hipersekresyonuna bağlı sendromlarla seyreden iyi diferansiye tümörler pankreatik NET'lerin %50-60 ını oluşturur. Bu tümörler genellikle soliterdir ve tümör boyutu 2 cm'nin altındadır (52). Kötü diferansiye pankreatik NEK'ler ise nadir tümörlerdir, tanı anında genelde metastatik evrededir ve agresif seyrederler. Genel sağkalım aylarla sınırlıdır. Pankreatik NET'lerde en önemli prognostik faktörler tümör boyutu, proliferasyon indeksi ve anjioinvasyon varlığıdır (52).

Fonksiyonel pankreatik NET'ler:

İnsülinoma: En sık fonksiyonel pankreatik NET'tir. Tüm pankreatik NET'lerin %17'sini oluşturur (53). Ortalama görülme yaşı 60 olup kadınlarda daha sıktır. Bu tümörlerin sadece %10'u maligndir ve 5 yıllık genel sağkalım %97'dir. %4-7 MEN-1 ile ilişkili olabilir. MEN-1 ilişkili insülinomalar %25 oranda malign olabilir (6). İnsülinoma kliniği tipik hipoglisemi semptomlarını içerir. Sporadik malign insülinomalar, sıklıkla 6 cm'nin üzerinde soliter nodül olarak bulunur. Bu hastalarda hipoglisemi semptomları sıklıkla postprandial saatlerde açığa çıkar. Başarılı tümör eksizyonu ile 10 yıllık genel sağkalım %29 oranında görülebilir.

Gastrinoma: Tüm pankreatik NET'lerin %15'ini oluşturur. Kadınlarda daha sıktır. Ortalama görülme yaşı 41 dir. Pankreatik gastrinomalar, duodenal gastrinomalardan 3-4 kat daha sıktır (54). Gastrinomaların %16-35'i MEN-1 ilişkilidir. Gastrinomaların çoğu maligndir. Tanı anında %70-80'i karaciğer ve lenf nodu metastazı, %12'si kemik metastazı yapmıştır (55). Hastaların %90'dan fazlasında peptik ülser gelişimi mevcuttur. Karaciğer metastazı hastanın sağkalımını etkileyen en önemli faktördür. Lenf nodu metastazının ise genel sağkalıma önemli bir etki yapmadığı gösterilmiştir (56).

Glukagonoma:Tüm pankreatik NET'lerin yaklaşık %1'ini oluşturur (53). Glukagonoma, pankreatik alfa hücrelerinden köken alan nadiren yavaş seyirli bir tümördür. 5. dekatta sık görülür (6). Malignite potansiyeli yüksek olan bu tümörler tanı anında %80 karaciğer metastazı yapmıştır. En sık başvuru semptomları kilo kaybı, cilt döküntüsü, diabetes mellitus, stomatit ve diareidir. Tromboemboli insidansı bu hastalarda %30'lara kadar çıkmaktadır (57). Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktör karaciğer metastaz varlığıdır. Metastaz saptanmayan olgularda sadece cerrahi tedavi ile 5 yıllık genel sağkalım %85 civarındadır.

VIPoma: Tüm pankreatik NET'lerin yaklaşık %2'sini oluşturur (53). 4. ve 5. dekatta, kadınlarda sık görülür. Sıklıkla tanı anında tümör boyutu 2 cm'nin üstündedir ve metastatiktir (58). Bu hastalarda VIP salgısına bağlı ciddi ishal görülür ve klinik bulgular genellikle sıvı ve elektrolit kaybına bağlı semptomlardan oluşur (59).

Somatostatinoma: Nadir tümörlerdir. İnce barsağın herhangi bir segmentinde (sıklıkla duodenum) ve pankreasta bulunabilir. Pankreatik somatostatinomalar 5. ve 6. dekatta sık görülür. Tümör genelde 2 cm'nin üstündedir. Hastaların sadece %11'inde hiperglisemi, kolelitiazis, diare, steatore gibi hormon sekresyonuna bağlı bulgular görülür. Genel klinik tablo karın ağrısı, kilo kaybı gibi non-spesifik semptomlardan oluşur (60,61).

Ekstra-pankreatik somatostatinomalarda klinik genelde tümörün lokal etkilerine bağlı oluşur. Tümör genelde 2 cm'nin altındadır. Prognozu etkileyen en önemli faktör metastaz varlığıdır. Tümörün pankreatik veya ekstra-pankreatik yerleşimli olmasının prognoza etkisi yoktur (60).

Non-fonksiyonel pankreatik NET'ler:Tüm pankreatik NET'lerin % 40-50'sini oluşturur. 5. ve 6. dekatta sık görülür (11). Başvuru şikayeti genelde karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık ve batında ele gelen kitledir. Çoğunlukla unifokaldir ve üçte ikisi maligndir. %20-30 hastada MEN-1 eşlik edebilir ve bu hastalarda tümör genellikle multifokaldir (6).

Duodenum ve proksimal jejunum yerleşimli NET'ler: Tüm NET'lerin %17.3'ü ince barsak yerleşimlidir (2). Duodenum ve proksimal jejunum yerleşimli NET'ler genellikle düşük serotonin seviyesine sahiptir ve nadiren tipik karsinoid sendroma neden olurlar (12). Duodenum yerleşimli NET'lerin üçte ikisi gastrinomadır. Duodenal gastrinomalarda, tümör boyutu genellikle 1 cm'nin altındadır ve lenf nodu metastazı sıktır. Zollinger-Ellison sendromuna eşlik edebilir (62). Duodenal somatostatinomalar, %50 malign olabilir ve sıklıkla rejyonel lenf nodu ve karaciğer metastazı yapabilir (60). Duodenal kötü diferansiye NEK'ler ise sıklıkla ampulla

vateri bölgesinde bulunurlar, hormonal sendromlara yol açmazlar. Tanı anında genelde metastatiktir ve kötü seyirli tümörlerdir.

Midgut Yerleşimli NET'ler

Distal jejunum ve ileum yerleşimli NET'ler: Bu tümörler yüksek serotonin seviyesine sahiptir ve karaciğer metastazlarına bağlı olarak %20 olguda tipik karsinoid sendroma yol açarlar. Tümör boyutu genellikle 1 cm'nin üstünde olup %40 hastada multifokaldir. Tümör boyutu 0.5 cm iken bile metastaz bildirilmiştir (12). En sık 6. ve 7. dekatta görülürler (63). Asemptomatik tümörler sıklıkla karaciğer metastazı saptandıktan sonra primer odak taramasında tanı alırlar. Sağkalıma etkisi olan en önemli faktör histolojik evredir. Lokalize hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %65-73 arasında iken, karaciğer metastazı ve karsinoid sendrom varlığında %36-79 arasındadır (10). Ayrıca bu tümörlerde senkron ve metakron malignite insidansı artmıştır (%14-16,6).

Apendiks yerleşimli NET'ler: Tüm NET'lerin yaklaşık %3'ünü oluşturur (2). Apendiksin en sık görülen tümörüdür. Apendiks tümörlerinin %50-70'ini oluşturur. 4. ve 5. dekatta kadınlarda sık görülür. Tümör çoğunlukla muskularis propriada sınırlıdır. Hastaların %95'inde tümör boyutu 2 cm'den küçüktür. Tümör boyutu 2 cm'nin üstüne çıktığında mesoapendiksi infiltre ederek potansiyel olarak metastatik hale gelebilir (64). Tümör çoğunlukla apendiksin distal bölgesinde bulunur ve obstrüksiyona neden olarak akut apandisit kliniğine yol açabilir. En önemli prognostik faktör mesoapendikal invazyonun 3 mm'den fazla olması ve tümör boyutunun 2 cm'den büyük olmasıdır (65). Karsinoid sendrom oldukça nadirdir. Lokal hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım %94, reyonel metastazlı olgularda %85, karsinoid sendroma yol açan karaciğer metastazlı olgularda ise %34'tür (12).

Hindgut yerleşimli NET'ler:

Kolon yerleşimli NET'ler: Tüm NET'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur (2). 7. dekatta ve beyaz ırkta sık görülür (66). En sık yerleşim yerleri sırasıyla çekum, ileoçekal bölge ve sağ kolondur. Sağ kolon tümörleri çok büyük boyutlara ulaşmadıkça asemptomatik seyredebilir. Hastalar sıklıkla karın ağrısı, kilo kaybı, batında ele gelen kitle ve halsizlik, yorgunluk gibi anemi semptomlarıyla başvurur. Kolon yerleşimli NET'lerde %60-70 serotonin pozitifdir. Tanı anında hastaların %90'ında tümör boyutu 2 cm'den fazla, üçte ikisinde nodal veya uzak metastaz mevcut olup, sadece %16'sında çekumda sınırlı kitle saptanır. 5 yıllık genel sağkalım uzak metastazlı olgularda %20, nodal metastazlı olgularda %44 iken lokalize hastalıkta %70'tir.

Rektum yerleşimli NET'ler: Tüm NET'lerin %17,7'sini oluşturur (2). En sık 6. dekatta görülür. Muhtemelen tanı araçlarının yaygınlaşması ile birlikte insidans günden güne artmaktadır (67). Genellikle 2 cm den küçük polipoid lezyonlardır. Hastaların %50'si asemptomatik olmakla birlikte diğer %50 rektal kanama, ağrı, konstipasyon gibi semptomlarla başvururlar. Karsinoid sendrom oldukça nadirdir. En önemli prognositik faktör tümör boyutudur (6). 1 cm'nin altındaki tümörlerde metastaz %5'in altındadır. Ancak daha büyük tümörlerde prognozu belirleyen en önemli faktör muskularis propria invazyonu varlığı ve atipik histolojidir (12). %10 diğer kolonik neoplazmlarla birlikte bulunabilir. 5 yıllık genel sağkalım lokalize hastalıkta %81 iken uzak metastaz varlığında sadece %18 dir.

Primeri Bilinmeyen Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin tümöre sahip hastaların yaklaşık %9'unda primer odak tespit edilememektedir. Genellikle az diferansiye tümörlerdir ve agresif seyretmektedirler. Sıklıkla karaciğer metastazı mevcuttur (68). Bu tümörleri yönetebilmek için görüntüleme, aile öyküsü, immünohistokimya ve oktreotid sintigrafisi birlikte ele alınmalıdır. Lokasyon saptanamayan tümörlerde tedavi için evre ve diferansiasyon derecesi önemlidir. Kötü diferansiasye tümörler, küçük hücreli karsinomlarda olduğu gibi platin bazlı rejimlerle tedavi edilmelidir (69,70).

Nadir Tümörler

Bilindiği gibi nöroendokrin hücreler tüm vücutta yaygın hücre grupları halinde bulunur. Ancak nöroendokrin tümörlerin büyük çoğunluğu gastrointestinal sistem ve solunum sisteminde bulunduğundan farklı bir lokalizasyonda NET tanısı koymak oldukça güçtür. Bu yüzden tanı mutlaka immünohistokimyasal olarak doğrulanmalıdır. Meme, prostat, mesane, safra kesesi gibi pekçok organda NET tanısı vaka bazında bildirilmiş olup bu tümörlerle ilgili yaklaşımı ortaya koyabilecek bir çalışma mevcut değildir (69).

TANI

NET'lerin klinik prezentasyonu; yerleşim yeri, tümör boyutu, metastaz varlığı, fonksiyonel olması ve herediter sendromların eşlik etmesine bağlı olarak çok farklı olabilir (71). Tanı için klinik bulgular, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, endoskopik işlemler ve patoloji birlikte kullanılır. Tanı yöntemleri aynı zamanda tedaviye de yardımcı yöntemlerdir.

Labaratuvar

NET'ler bilindiği gibi vücutta çeşitli görevleri olan pekçok biyolojik amin ve peptidleri salgırlar. Günümüzde bilinen 30'dan fazla peptid hormon kodlayan gen ve 100'den fazla biyoaktif peptid tanımlanmıştır (72). Bu peptidler tanıda ve tümör takibinde kullanılmaktadır. CgA, genel nöroendokrin tümör belirteçidir ve NET tanısından şüphelenilen her hastadan bakılmalıdır. Pankreatik polipeptid, pankreas ve diğer GEP-NET'lerin ayırımında yararlı olabilir. Genel belirteçler tanıda yararlı olsa da lokalizasyon için daha spesifik belirteçler kullanılması gerekir. Mesela ACTH ve GHRH, Cushing sendromuna yol açan foregut yerleşimli tümörlerde faydalı olabilir (73). Serum gastrin düzeyi ve sekretin stimülasyon testi gastrinoma tanısında, kan şekeri, insülin ve pro-insülin düzeylerinin 48-72 saat boyunca monitorize edilmesi insülinoma tanısında, VIP seviyesi VIPoma tanısında, serum metanefrin düzeyi, idrarda vanilmandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) feokromasitomada ve serum kalsitonin düzeyi, tiroid medüller karsinomda yaygın olarak kullanılmaktadır (71,74).

Görüntüleme

Doku tanısı için uygun biopsi yerine karar vermek için hem primer tümör bölgesi hem de metastaz alanları uygun görüntüleme yöntemiyle görüntülenmelidir. Yaygın olarak kesitsel görüntüleme için bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntülemesi (MR), fonksiyonel görüntüleme için ise oktreotid sintigrafisi kullanılmaktadır (3,75). Diğer görüntüleme yöntemleri ihtiyaç halinde hedefe yönelik olarak kullanılabilir. Ultrasonografi ise düşük sensitiviteye sahip olduğu için ilk seçenek görüntüleme tekniği değildir ancak özellikle karaciğer metastazı olan non-fonksiyonel olgular sıklıkla başka sebeplerle yapılan ultrasonografi sonucu saptanır.

Dinamik bilgisayarlı tomografi: NET'lerde esas görüntüleme yöntemidir (3). Kontrast madde verildikten sonra erken arteriyel, geç arteriyel ve venöz fazlarda olmak üzere üç fazda görüntü elde edilir. Gastrointesitnal sistem değerlendirmesinde oral ve intra venöz kontrast birlikte verilmelidir. Karaciğer ve lenf nodu metastazını göstermede %80-90 sensitiviteye sahiptir (76). Küçük boyutlu primer tümörü göstermede sensitivite %50'ye kadar düşmektedir ancak günümüzde 1 mm kesitli multifazik helikal BT ile milimetrik lezyonlarda bile %80 oranında sensitivite sağlanabilir (77). Mezenterik ve barsak duvarında yerleşen tümörlerde MR'a üstündür.

Magnetik rezonans görüntüleme: NET'lerde bir diğer yaygın kullanılan görüntüleme yöntemidir. MR'ın BT'ye üstünlüğü yumuşak dokulardaki yüksek rezolusyonudur. Yumuşak

dokuda %100'e yakın sensitiviteye, pankreas yerleşimli tümörlerde %80 sensitiviteye sahiptir ancak barsak duvarında yerleşen tümörleri MR ile görüntülemek oldukça zordur (3,75). Feokromasitomayı diğer adrenal lezyonlardan kolayca ayrılmasına olanak sağlar (78). Farklı sekansların kullanımıyla karaciğer lezyonlarının ayırımını yapmak oldukça kolaylaşmıştır. Karaciğer ve pankreas dışı metastaz taramasında BT, MR'a daha üstündür.

Somatostatin reseptör sintigrafisi (SRS): NET'lerde somatostatin reseptörleri bulunur. Somatostatinin vücutta yarı ömrü 1-2 dk olduğu için yarı ömrü daha uzun olan oktreotid, lanreotid gibi somatostatin analogları kullanılır. Bu analoglar, indium-111, teknesyum-99m gibi radyonüklidlerle işaretlenir. Radyonüklidlerle işaretlenen somatostatin analogları NET tanısı ve evrelemesine olanak sağlar. Oktreotid sintigrafisi tanıda, lokalizasyon belirlemede ve evrelemede altın standarttır (79). Midgut yerleşimli tümörlerde %80-100 arasında sensitiviteye sahiptir (80). Ayrıca SRS, tedavide verilebilecek olan somatostatin analoglarına karşı tedavi yanıtı hakkında fikir verebilir. Tedavide oktreotid alan hastalara SRS çekilecekse bir sonraki tedaviden önce çekilmesi önerilmektedir.

Ancak sarkoidoz ve Wegener granülomatozis gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, lenfoma ve kolanjiosarkom gibi bazı malignitelerde, bazı benign meme hastalıklarında ve hemanjiomda yanlış pozitiflik olabilir.

Endoskopik İşlemler

Endoskopik ultrasonografi (EUS): Standart üst ve alt gastrointestinal sistem görüntülemesi sağlar. Özellikle pankreasta görüntülenen tümörlerde ince iğne aspirasyonu ile biopsi olanağı sağlar. Ayrıca duodenal alanda, çölyak aksta, karaciğer hilusunda ve perirektal alanda lenf nodu metastazı saptanmasında yararlıdır (81). Pankreas kuyruğundaki lezyonları görüntüleme başarılı değildir. İşlemi yapacak kişinin deneyimi işlem için en önemli kısıtlayıcı faktördür.

Kapsül endoskopi: NET'ler gastrointestinal sistem kanaması ve demir eksikliği anemisine yol açabilir. Bu hastalarda kapsül endoskopi primer tümörün saptanmasında yararlıdır (82). Bu işlemin en önemli kısıtlayıcı faktörü doku biopsisi alınmasına olanak sağlamamasıdır.

Enteroskopi (Gastroskopi-Kolonoskopi): Günümüzde gastrointestinal sistem gastroskopiyle jejunum ortalarına kadar, kolonoskopiyle de terminal ileuma kadar

görüntülenebilmektedir. Jejunal ve ileal lezyonların görüntülenememesi işlemin kısıtlayıcı faktörü olup doku biopsisine olanak sağlaması kapsül endoskopiye üstün yönüdür (83).

Anjiografi: NET'lerin çoğu hipervasküler yapıdadır ve anjiyografik yöntemler için uygundur. Anjiyografi ile provokatif stimülasyonlar sonrası selektif hormon örnekleri alınabilir. Gastrinoma için pentagastrin stimülasyon testi, insülinoma için kalsiyum infüzyon testi, portal venöz örnekleme ve adrenal venöz örnekleme anjiyografik olarak yapılmaktadır (84,85).

TEDAVİ

NET tedavisi için farklı tedavi seçeneklerini içeren multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. 2010 yılında DSÖ tarafından NET tedavi algoritması önerilmiştir. Bu algoritma küratif veya palyatif cerrahi, somatostatin analogları, interferon-alfa, everolimus, sunitinib gibi hedefe yönelik tedaviler, farklı kemoterapi rejimleri, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon ve peptid reseptör aracılı radyonüklid tedaviler (PRRT) gibi farklı tedavi seçeneklerini içerir. Bunun yanında karsinoid sendrom tedavisinde amaç; salgılanan peptidlerin ve aminlerin yol açtığı semptomları azaltmaktır. Bunun için tedavide somatostatin analogları ve interferonlar kullanılır (6,86).

Somatostatin Analogları

Somatostatin, insan vücudunda farklı organlarda pek çok etkisi olan küçük peptid yapılı bir hormondur. Somatostatin reseptörü ise G proteini ile eşleşmiş bir membren proteinidir ve 5 alt tipi tanımlanmıştır (sst-1, sst-2, sst-3, sst-4, sst-5). Oktreotid ve lanreotid, sst-2 ve sst-5'e yüksek afinite gösterirken, sst-3'e düşük afinite gösterir. sst-4'e ise afinite göstermez (87). Oktreotidin yarı ömrü 1.5-2 saat, lanreotidin ise 2.5 saattir. Bu yüzden her ikisinin de intramusküler uygulanan yavaş salınımlı depo formları üretilmiştir. Karsinoid sendrom tedavisinde oktreotid 300-1500 mikrogram subkutan günlük olarak, yavaş salınımlı oktreotid LAR (long acting repeteable) 20-60 mg 2-4 haftada bir, yavaş salınımlı lanreotid 30 mg intramusküler iki haftada bir, yavaş salınımlı lanreotid autogel 90-120 mg subkutan aylık olarak uygulanabilir (87,88). Bu tedaviyle hastaların %60'ında flushing tamamen iyileşirken, diare %75'inde azalır ve idrarda 5-HİAA atılımı %50'den fazla hastada azalır (89).

Somatostatin analoglarının sadece karsinoid sendromda semptomları düzeltmekle kalmayıp, NET'ler üzerine potent bir anti-proliferatif etki gösterdiği ortaya konmuştur. Randomize kontrollü bir çalışmada oktreotid LAR 30 mg'ın 28 günde bir uygulanması ile midgut yerleşimli tümörlerde progresyonsuz sağ kalımda anlamlı ölçüde iyileşme olduğu

gösterilmiştir. Pasireotid, yeni bir somatostatin analogu olup, sst-1, sst-2, sst-3 ve sst-5'e yüksek afinite gösterir. Somatostatin analogları, karın ağrısı, mide boşalmasında gecikme, bulantı, kusma, yağ malabsorbsiyonu, steatore ve safra taşı oluşumuna yol açabilir. Nadiren bradikardi ve anafeksiye de yol açabilir (90).

İnterferon-Alfa

İnterferon, anti-viral ve anti-tümör ajandır. 5 farklı formu tanımlanmıştır. İnterferon-alfa 2a ve interferon-alfa 2b NET tedavisinde en sık kullanılan formlardır (91). Tümör üzerine anti-proliferatif, apoptotik, anti-anjiogenetik ve farklılaşmayı önleyici etkileri vardır. Peptid hormon salınımını ve protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Ayrıca karaciğer metastazları üzerine fibrozisi indüklediği gösterilmiştir. Flushing ve diare gibi semptomları %40 hastada azalttığı gösterilmiştir. Önerilen doz günlük veya gün aşırı 3-9 milyon ünitedir (92). En önemli yan etkileri kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, kilo kaybı ve depresyona yol açmasıdır.

Sitotoksik Tedavi

Sitotoksik tedavi genel olarak grad 1 tümörlerde yetersizdir. Grad 3 tümörlerde tümörün agresif seyri nedeniyle endikedir. Grad 2 tümörlerde ise tümörün histopatolojisi, hastanın performans skoru ve somatostatin reseptör içeriğine göre karar verilir. Somatostatin reseptörleri negatif ise kemoterapi düşünülebilir.

Pankreatik NET'lerde streptozotosin (STZ), 5-florourasil (5-FU), doksorubisin (DOX), dakarbazin monoterapi olarak kullanılabileceği gibi kombine olarak da kullanılabilir (93). STZ- 5-FU kombinasyonu Moertel ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmaya göre standart tedavi olarak gösterilmiştir (94). O yıllardan beri gemitabin, oksaliptatin ve diğer ajanlar monoterapi ve kombine tedavi olarak kullanılmıştır. 2011 yılında Strosberg ve arkadaşları dakarbazinin oral bir formu olan temozolamid ve kapesitabin kombinasyonu ile pankreatik NET'lerde şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre dahi iyi yanıt oranlarına ulaşmıştır (95).

Midgut yerleşimli tümörlerde de, STZ- 5-FU kombinasyonu ve DOX- 5-FU kombinasyonu karşılaştırılmış ve STZ- 5-FU kolunda genel sağ kalım daha yüksek saptanmıştır (96).

Sisplatin-etoposid kombinasyonu; kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerde standart tedavidir (5,97). Yanıt oranı %42-67 dir. Sisplatin-etoposid tedavisi alan hastalarda genel sağ

kalım 15-19 ay arasındadır. Renal toksisite,myelosupresyon, özellikle trombositopeni, ototoksisite, hepatotoksisite ve retinopati bu tedaviyi alanlarda sık görülür.

Kötü diferansiye nöroendokrin tümör tedavisinde farklı kemoterapi rejimleri kullanılmış ancak sisplatin-etoposid kombinasyonuna üstünlükleri gösterilememiştir. Hainsworth ve arkadaşlarının, 2006 yılında 78 hasta üzerinde yaptığı çalışmada hastalara paklitaksel(200 mg/m²) ve karboplatin (AUCX6) 21 günde bir verilmiş. Yanıt oranı %53 saptanırken genel sağ kalım 14.5 ay olarak saptanmış (98). Bajetta ve arkadaşlarının, 2007 yılında 13 kötü diferansiye nöroendokrin tümör hastası üzerinde yaptıkları çalışmada hastalara oksaliplatin-kapesitabin kombinasyon tedavisi verilmiş. Parsiyel yanıt oranı %23 saptanırken, genel sağ kalım sadece 5 ayla sınırlı kalmış (99). Bir başka çalışmada 20 tane ekstrapulmoner NEK hastasına karboplatin-etoposid tedavisi verilmiş.Yanıt oranı %50 saptanırken, progresyonsuz sağ kalım 9 ay, genel sağ kalım 20 ay olarak bildirilmiş. Son yıllarda özellikle gastroenteropankreatik yerleşimli NEK tedavisinde irinotekan-sisplatin kombinasyonu denenmiş ve sisplatin-etoposid tedavisine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hedefe Yönelik Tedaviler

Bevasizumab: İyi diferansiye NET'ler genellikle zengin vasküler yapıya sahiptir ve pek çok VEGF reseptörlerini eksprese ederler. VEGF inhibitörü olan bevasizumabın, NET'lerde tümör progresyonunu ve metastaz gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bevasizumab NET'lerde somatostatin analoglarına ve kemoterapiye kombine olarak kullanılabilir (100).

Tirozin kinaz inhibitörleri: Tirozin kinaz, vücutta hücre çoğalması, apoptozis ve sinyal iletimi gibi görevleri olan bir protein grubudur. Sorafenib, pazopanib ve sunitinib gibi bazı tirozin kinaz inhibitörleri NET tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların NET'lerde kullanımına dair bilgi sınırlı olup çalışmalar devam etmektedir. Özellikle sunitinib progrese pankreatik NET tedavisinde farklı bir tedavi seçeneği sunmaktadır (101).

mTOR inhibitörleri: mTOR,hücre siklusu ve metabolizmasının regülasyonunda önemli bir etkiye sahiptir. Bir mTOR inhibitörü olan everolimus, NET tedavisinde kullanılır. 2008 yılında Yao ve arkadaşları tarafından, 30 pankreatik GEP-NET ve 30 non-pankreatik GEP-NET hastasında oktreotid LAR 30 mg 28 günde bir tedavisine kombine olarak everolimus 5/10 mg/gün tedavisi denenmiş ve özellikle non-pankreatik grupta hem progresyonsuz sağ kalımda hem de medyan sağ kalımda everolimusun faydalı olduğu gösterilmiştir (102).

Peptid Reseptör Aracılı Radyonüklid Tedavi (PRRT)

PRRT, tümör için gerekli sitotoksik dozun, tümöre spesifik ajanlarla işaretli radyoaktif madde yardımıyla normal dokuda toksisite oluşturmada uygulanmasıdır (103). Öncesinde NET tanısı kesinleştirilmeli ve hastaya mutlaka somatostatin reseptör sintigrafisi çekilmelidir. Metastatik, unrezektabl ve reseptör (+) olgularda radyonüklid tedavi düşünülebilir. Diğer tedavilere dirençli olgularda radyonüklid tedavinin %25-30 parsiyel yanıt, %50-60 stabil hastalık sağladığı gösterilmiştir. Sitotoksik tedaviden çok daha güvenlidir (7). Erken dönemde radyasyon toksisitesine bağlı bulantı, kusma, geç dönemde böbrek ve kemik iliği toksisiteleri görülebilir.

Cerrahi Tedavi

Tüm NET'lerde tek tıratif tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi küratif olarak uygulanabileceği gibi palyatif veya seçilmiş hastalarda debulking amaçlı da uygulanabilir (4). Tümör boyutu ve yerleşim yerine göre farklı cerrahi prosedürler uygulanabilir. Mesela duodenum yerleşimle bir tümörde tümör boyutu 1 cm'nin altındaysa lokal eksizyon ve lenf nodu diseksiyonu yeterli olabilir ancak tümör boyutu büyükse, Whipple pankreatikoduodenektomi prosedürü uygulanması gerekir (104). Ayrıca cerrahi kararı vermeden önce hastanın genetik sendromlarla ilişkisi iyi değerlendirilmelidir. Genetik sendromların eşlik etmesi tedavi seçeneklerini veya önceliğini değiştirebilir.

Pek çok NET hastasında, karaciğer metastazları sağ kalıma en çok etki eden faktör olup karaciğer metastazlarına yönelik pek çok tedavi geliştirilmiştir. Radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE), veya rezektabl lezyonlara kama rezeksiyon, lobektomi, segmentektomi uygulanabilir. Ancak kötü diferansiye nöroendokrin tümörlerde karaciğer metastazlarına agresif cerrahi önerilmemektedir (104).

Radyofrekans ablasyon (RFA): RFA, ısı enerjisiyle tümörde koagülasyon nekrozu oluşturan bir yöntemdir (105). Karaciğerde 4 cm'den küçük lezyonlara uygulanabilir. Portal vene yakın lezyonlarda ısı yoluyla portal ven trombozuna yol açabileceği için kontrendikedir. Cerrahi rezeksiyon, hala NET karaciğer metastazlarında ilk seçenektir. Ancak RFA'nın morbidite ve mortalitesi cerrahiye göre çok daha düşüktür (106). Bu yüzden seçili hastalarda tek başına veya cerrahiyle birlikte uygulanabilir.

Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE): TAKE, karaciğer metastazı olan pek çok NET hastasında kullanılabilir. Pek çok çalışmada tümör büyümesini durdurduğu ve hormon

sekresyonuna bağlı semptomları azalttığı gösterilmiştir Son zamanlarda embolizasyon için mikrokürelerin kullanıma girmesiyle radyoembolizasyon da NET tedavisinde kullanılır hale gelmiştir, ancak bu tedaviyle ilgili veriler günümüzde oldukça sınırlıdır (107).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı vaka serisidir. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine, 01/10/2009-30/09/2015 tarihleri arasında başvuran akciğer dışı az diferansiye nöroendokrin tümör tanılı erişkin hastalar değerlendirildi. Akciğer dışı az diferansiye nöroendokrin tümör tanısı alan, 18 yaş üstü toplam 45 hasta dahil edildi. Akciğer yerleşimli nöroendokrin tümör olması, akciğer dışı grad 1 veya 2 nöroendokrin tümör olması, 18 yaş altı hasta grubu ve senkron malignite varlığı dışlanma kriterleri olarak kabul edildi.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, primer tümör yerleşim yeri, tanı yaşı, sigara içimi, komorbid hastalıkları, başvuru şikayetleri, tümörün histopatolojik özellikleri, ki-67 yüzdesi, tümörün evresi, karsinoid sendrom varlığı, eksprese ettikleri biyokimyasal belirteçler, metastaz varlığı, hastaların labaratuvar özellikleri, aldıkları tedaviler, progresyonsuz sağ kalım süreleri, genel sağkalımları ve hastaların son durumları not edildi. Hastaların evresi metastatik veya lokorejyonel hastalık olarak kabul edildi. Metastaz varlığı, ana kitlenin yerleşim yeri not edildi. Ki-67 yüzdesi %20-%55 arasında olanlar ve %55 ten yüksek olanlar olarak ayrıldı. Hastaların tanı anındaki özellikle prognozla ilgili olabileceği düşünülen hemogram,üre, kreatinin, ALT, AST, LDH, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, ürik asit, CRP, ESR gibi labaratuvar değerleri kaydedildi. Tümör tedavi seçenekleri kemoterapi, cerrahi tedavi, PRRT ve hedefe yönelik tedaviler olarak saptandı. Kemoterapi alan hastalar platin bazlı tedavi alanlar ve diğerleri olarak, cerrahi tedavi alanlar ise küratif veya palyatif tedavi görenler olarak ayrıldı. Hastaların son durumları hayatta veya ölmüş olarak kaydedildi.

Hastaların tanı tarihleri patoloji raporları göz önüne alınarak saptandı. Hastaların yaşları, hayatta olanların şimdiki yaşları, ölmüş olanların ise öldüğü zamandaki yaşları alındı.

Progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri hasta dosyalarından alındı. En son takiplerinden 6 aydan fazla süre geçen hastalara telefon ile ulaşılarak son durumları hakkında bilgi alındı. Sağlık Bakanlığı ölüm bildirim sisteminden ölüm kayıtlarına ulaşıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler, SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunup bulunmadığı ki-kare ya da Fisher testleri kullanılarak tartışıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi. Gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalımın tek değişkenli analizinde, önceki analizlerde belirlenen faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Sağ kalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Tip-1 hata düzeyinin %5' in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 45 hastanın yaş ortalaması 60 ± 13 idi (minimum-maksimum= 36-90). Erkek/kadın cinsiyet oranı 2,2'idi (31/14). Sigara içme oranı %57,8 olup, 4 hastada hipertansiyon (%8,8), 3 hastada diabetes mellitus (%6,6) ve 3 hastada koroner arter hastalığı (%6,6) eşlik eden komorbid hastalıklardı.

Nöroendokrin karsinom hastalarının lezyon yerleşimlerinin primer yerleri sırasıyla pankreas (%24,5), mide (%17,9), mesane (%13,3), ince barsak (%4,4), safra kesesi (%4,4), kolorektal (%4,4), prostat (%4,4), serviks (%2,2), özefagus (%2,2), meme (%2,2) ve böbrek (%2,2) oluşturunca, hastaların %17,9'unun primer yerleşim yeri bilinmiyordu. Karın ağrısı (%58) en sık başvuru semptomu iken, sırasıyla hematuri (%13,3), yan ağrısı (%6,7), dışkıda kan görülmesi (%4,4), boyunda şişlik (%4,4), kilo kaybı (%4,4), prostatizm (%4,4), memede ele gelen kitle (%2,2) ve yutma güçlüğü (%2,2) diğer başvuru semptomlarını oluşturmaktaydı.

Primer lezyona yönelik cerrahi işlem 15 hastada yapıldı, bunların 12'sinde küratif, geri kalan 3 hastada ise palyatif girişim oldu. Hastaların birinci seri tedavisinin, %77,8'ini platin-bazlı kemoterapi oluşturmaktaydı. 27 hasta sisplatin-etoposid, 6 hasta karboplatin-etoposid, 2 hasta tek ajan karboplatin tedavisi alırken, 1 hastada da mTOR inhibitörü olan everolimus kullanılmıştı. Tedaviyi kabul etmeyen ya da performansı kemoterapiye uygun olmayan hastaların oranı ise %20 (9/45) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Sayı	Yüzde
Yaş, yıl		
≤ 60	20	44,4
> 60	25	55,6
Cinsiyet		
Erkek/Kadın	31/14	68,8/31,2
Komorbid hastalık, n (%)		
Hipertansiyon	4	8,8
Diabetes mellitus	3	6,6
Koroner arter hastalığı	3	6,6
Sigara içiciliği, n (%)	26	57,8
Primer Lokalizasyon, n (%)		
Pankreas	11	24,5
Primeri bilinmeyen	8	17,9
Mide	8	17,9
Mesane	6	13,3
İnce bağırsak	2	4,4
Kolorektal	2	4,4
Safra kesesi	2	4,4
Prostat	2	4,4
Özefagus	1	2,2
Serviks	1	2,2
Meme	1	2,2
Böbrek	1	2,2
İlk başvuru semptomu, n (%)		
Karın ağrısı	26	58
Hematuri	6	13,3
Yan ağrısı	3	6,7
Dışkıda kan (GİS kanama)	2	4,4
Boyunda şişlik	2	4,4
Prostatizm semptomları	2	4,4
Kilo kaybı	2	4,4
Yutma güçlüğü	1	2,2
Memede kitle	1	2,2
Primer lezyona cerrahi, n (%)		
Küratif	12	26,6
Palyatif	3	6,7
Birinci seri tedavi, n (%)		
Sisplatin-Etoposid	27	60,0
Karboplatin-Etoposid	6	13,3
Karboplatin	2	4,4
Everolimus	1	2,2
İlk seri tedaviye yanıt, n (%)		
Tam yanıt	4	8,8
Parsiyel yanıt	9	20,0
Stabil hastalık	8	17,7
Progrese hastalık	15	33,3

İlk seri tedavi yanıtı izlenen hastaların oranı %58,3 idi; 4 hastada tam yanıt (%8,8), 8 hastada stabil hastalık %17,7), 9 hastada parsiyel yanıt (%20,0) saptanırken, 15 hastada ise tedaviye dirençli hastalık saptandı (%33,3) (Tablo 4).

Tablo 2’de ki-67 yüzdesi incelendiğinde, hastaların %46,7’sinde, ki-67 indeksi %55-90 arasında, %28,9’u ise %20-55 arasındaydı. Mitoz sayısı (n/10 BBA) ortalama 19, minimum=11 ve maksimum=38 olarak saptandı. Tüm vakalarda, lezyonların hepsinin non-fonksiyonel olduğu gözlemlendi. Karsinoid sendrom hiçbir hastada izlenmedi. Diğer taraftan 34 hastada metastatik hastalık mevcut iken (%75,5), 11 hastada ise lokorejyonel hastalık mevcuttu. Metastatik hastaların hastaların%67,6’sında karaciğer, %14,7’sinde kemik, %8,8’inde beyin ve %8,8’inde ise akciğer metastazı vardı. Lenf nodu tutulumuna baktığımızda ise (LN (-) / (+): 8/37) ise yaklaşık %82,2’idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalara ait patolojik ve radyolojik özellikler özellikler

	Sayı	Yüzde
Ki-67 yüzdesi (%)		
20-55	13	28,9
55-90	21	46,7
Evre 4 hastalık	34	100
Karaciğer	23	67,6
Kemik	5	14,8
Beyin	3	8,8
Akciğer	3	8,8
Lenf nodu durumu, n (%)		
N (-)	8	17,8
N (+)	37	82,2

GENEL SAĞ KALIMIN 15 AYIN ÜZERİNDE OLMASI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastaların medyan genel sağ kalım süresi 15 ay olarak hesaplandı. Genel sağ kalım süresinin minimum 1 ay, maksimum ise 74 ay olduğu gözlemlendi. Tablo 3’de hastaların genel sağ kalım süresi ile ilişkili klinik değişkenlerin analizleri gösterilmiştir. Genel sağ kalım süresi 15 ayın üzerinde olan hastaların yaş ortalaması 60 ± 14 olup, genel sağ kalım süresi 15 ayın altında olan hastaların yaş ortalaması ise 65 ± 12 idi. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlılık içermemekteydi ($p=0.20$).

Genel sağ kalım süresi 15 ayın üstünde olan hastaların erkek/kadın oranı 8/15 iken, genel sağ kalım süresi 15 ayın altında olan hastaların erkek/kadın oranı 16/6 idi. Kadın ve erkek cinsiyetin genel sağ kalım süresi bakımından benzer oldukları saptandı ($p=0,42$). Lezyonların primer lokasyonu, gastroenteropankreatik ve gastroenteropankreatik sistem dışı şeklinde gruplandırıldığında, genel sağ kalım ile istatistiksel açıdan anlamlı farklılık içermediği gözlemlendi ($p=0,13$).

Gruplar arasında ki-67 yüzdesinin ortanca (minimum-maksimum) değerleri, sırasıyla $ki-67_{\leq 15 \text{ Ay}}=60$ (25-90) ve $ki-67_{>15 \text{ Ay}}=60$ (20-90) idi ve bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı farklılık içermedikleri görüldü ($p=0,60$).

Platin-bazlı kemoterapi alan yaklaşık her 2 hastadan birinin (17/35) ortanca genel sağ kalım süresi 15 ayın üzerindeydi. Ayrıca, platin bazlı tedavi almayan hastaların hepsi (10/10) 15 ayın altında sağ kalım süresine sahipti ($p=0,002$). Bu durum platin bazlı kemoterapinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde genel sağ kalıma katkısı olduğunu göstermektedir. Hastaları genel sağ kalım süresinin üzerinde ve altında yaşayanlar olarak gruplandırdığımızda, sigara içiciliğinin, her iki grupta benzer dağılım gösterdiği saptandı ($p=0,27$).

Metastatik lezyonu karaciğer olan hastaların yaklaşık 3'te ikisinin (15/23) medyan genel sağ kalımı 15 ayın altında saptanmasına rağmen bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı farklılık içermediği gözlemlendi ($p=0,89$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalara ait klinik ve laboratuvar özelliklerin genel sağ kalımı 15 ayında üzerinde olması ile ilişkisi

	Genel Sağ Kalım <15 Ay	Genel Sağ Kalım ≥ 15 Ay	p değeri
Yaş, yıl Ort $\pm$ SD	65 $\pm$ 12	60 $\pm$ 14	0,20
Cinsiyet, n/n Erkek/Kadın	16/6	15/8	0,42
Primer lokalizasyon, n (%) GEP Non GEP	10 (45,5) 12 (54,5)	16 (69,5) 7 (30,5)	0,13
Kİ 67 (%), n (%) Ortanca (minimum-maksimum)	60 (25-90)	60 (20-90)	0,60
1. seri Platin-bazlı KT tedavisi, n/n Platin-bazlı/diğer*	13/10	22/0	0,002
Sigara, n (%)	13 (61,9)	13 (56,5)	0,27
Metastaz yeri, n (%) Karaciğer	12 (63,2)	11 (61,1)	0,89

Tablo 7’de hastalara ait laboratuvar değerleri ve genel sağ kalımın 15 ayın üzerinde olması ile ilişkisi gösterilmiştir. Hemogram değerleri içerisinde yer alan nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, trombosit, MPV, hemoglobin bazal değerlerinin genel sağ kalımı 15 ayın üstünde olanlarla, 15 ayın altında olanlar arasında benzer olduğu görüldü (hepsi için, $p>0,05$, Tablo 7).

Tablo 7. Hastalara ait laboratuvar değerleri ve genel sağ kalımı 15 ayın üzerinde olması ile ilişkisi

	Tümü (n=45)	Genel Sağ Kalım < 15 Ay	Genel Sağ Kalım ≥ 15 Ay	p Değeri
Nötrofil (10^3 IU/L)				
Ortanca	6,5	7,2	6,3	0,40
Çeyrekler arası aralık	4,1-8,6	4,8-8,8	3,8-8,4	
Lenfosit (10^3 IU/L)				
Ortanca	1,5	1,5	1,4	0,96
Çeyrekler arası aralık	1,1-1,9	1,1-1,9	1,2-1,8	
Nötrofil Lenfosit Oranı				
Ortanca	4,3	4,5	3,7	0,22
Çeyrekler arası aralık	2,7 -7,1	3,6-7,3	2,5-6,4	
Trombosit (10^3 IU/L)				
Ortanca	265	249	277	0,25
Çeyrekler arası aralık	216-327	208-275	220-329	
Hemoglobin (g/dL)				
Ortanca	11,4	11,1	11,6	0,37
Çeyrekler arası aralık	10,3-13,0	10,3-12,3	10,4-14,1	
Albumin (g/dL)				
Ortanca	3,4	3,5	3,3	0,61
Çeyrekler arası aralık	3,0-3,9	3,1-3,9	2,9-4,1	
Total bilirubin (mg/dl)				
Ortanca	0,6	0,5	0,9	0,06
Çeyrekler arası aralık	0,4-1,0	0,3-0,8	0,5-1,1	
C reaktif protein (mg/dL)				
Ortanca	1,9	2,2	1,7	0,47
Çeyrekler arası aralık	1,2-5,5	1,5-4,2	0,7-5,8	
Laktat dehidrojenaz (mg/dL)				
Ortanca	293	353	247	0,32
Çeyrekler arası aralık	203-434	208-441	200-327	
AST (U/L)				
Ortanca	31	32	29	0,54
Çeyrekler arası aralık	22-51	21-58	23-42	
ALT (U/L)				
Ortanca	26	33	23	0,42
Çeyrekler arası aralık	16-41	21-44	14-33	
Kreatinin (mg/dL)				
Ortanca	0,8	0,9	0,8	0,75
Çeyrekler arası aralık	0,7-0,9	0,8-1,0	0,7-1,0	

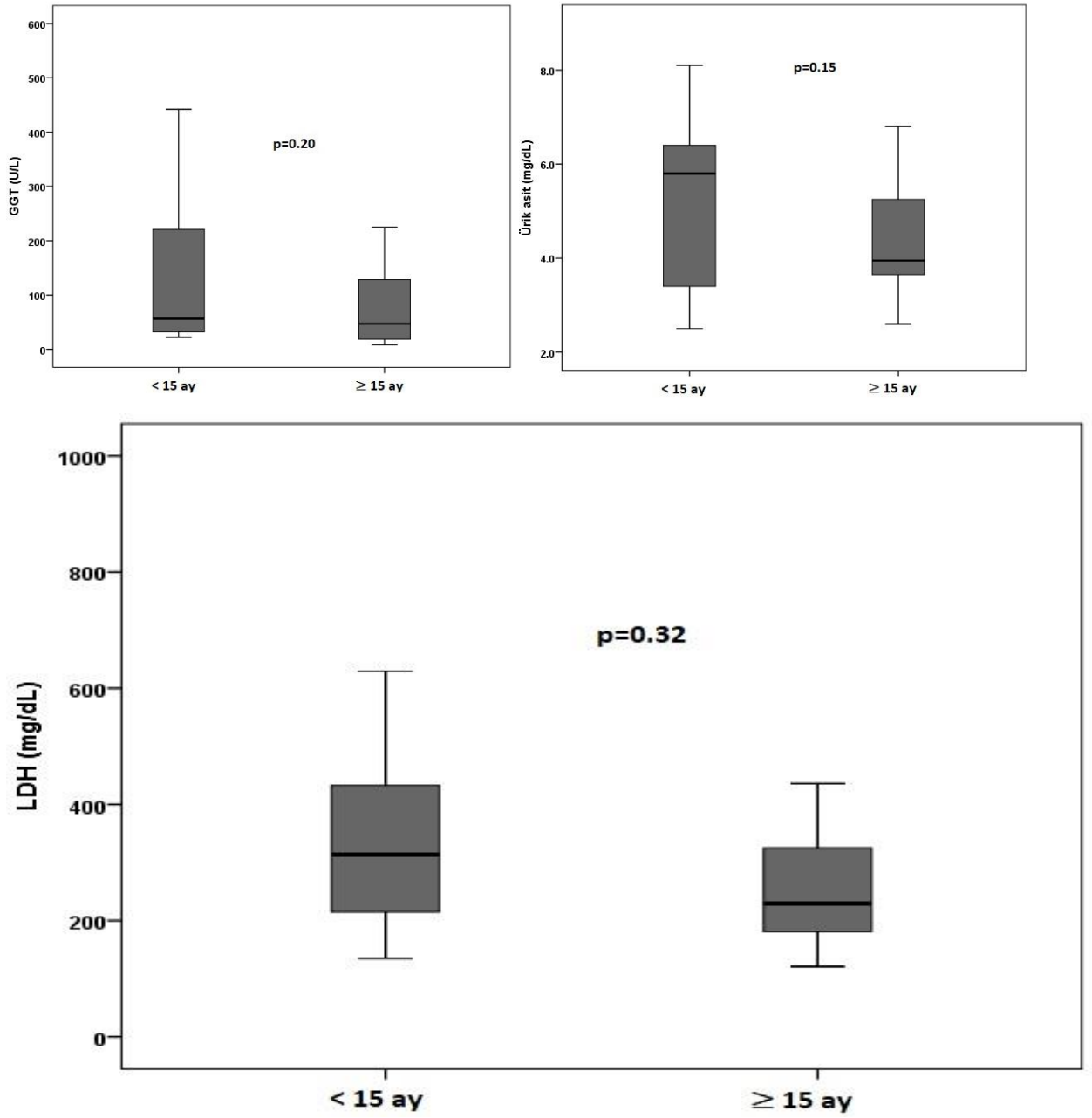
AST: Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz.

Tablo 7. Hastalara ait laboratuvar değerleri ve genel sağ kalımı 15 ayın üzerinde olması ile ilişkisi (devamı)

GGT (U/L)				
Ortanca	57	79	52	0,20
Çeyrekler arası aralık	28-225	32-442	19-185	
Kalsiyum (mg/dL)				
Ortanca	9,2	9,1	9,0	0,06
Çeyrekler arası aralık	8,8-9,6	8,7-9,4	9,0-9,7	
Magnezyum (mg/dL)				
Ortanca	1,9	1,9	1,9	0,95
Çeyrekler arası aralık	1,7-2,0	1,8-1,9	1,5-2,1	
Sodyum (mmol/L)				
Ortanca	138	138	139	0,93
Çeyrekler arası aralık	136-141	136-141	135-140	
Potasyum (mmol/L)				
Ortanca	4,3	4,3	3,9	0,15
Çeyrekler arası aralık	3,8-4,6	4,1-4,7	3,7-4,4	
Ürik asit (mg/dL)				
Ortanca	5,1	6,3	4,1	0,15
Çeyrekler arası aralık	3,6-6,3	4,6-7,0	3,6-5,6	
Alkalenfosfataz (U/L)				
Ortanca	114	141	114	0,51
Çeyrekler arası aralık	75-189	79-193	71-185	
MPV (fL)				
Ortanca	8,4	8,7	8,3	0,20
Çeyrekler arası aralık	7,7-9,9	8,0-10,1	7,6-9,8	

GGT:Gama glutamil transferaz, **MPV:** Men platelet volüme.

Bazal biyokimya değerlerinin, gruplar arasında ilişkisi incelendiğinde genel sağ kalım ile istatistiksel açıdan ilişkili olabilecek bir labaratuvar parametresi saptanmadı. Tüm laboratuvar değerlerinin gruplar arasında benzer dağılım gösterdiği saptandı. Her biri parametre için p değeri 0,05 den büyük saptandı. LDH, ürik asit ve GGT bazal değerlerinin genel sağ kalımla ilişkisi Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Bazı labaratuvar parametrelerinin genel sağ kalım ile ilişkisi

SAĞ KALIM İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Az diferansiye nöroendokrin tümörlü çalışmaya alınan 45 hastanın 11 tanesi hala hayatta olup diğer 34 hasta (%75,5) eksitus oldu. Yaş açısından karşılaştırıldığında; 60 yaşın üstündeki hastaların ortalanca sağ kalım süresi 15 ay, 60 yaş altı hastaların ise 24 ay olarak hesaplandı ($p=0,56$). Erkek cinsiyetin ortalanca sağ kalım 16 ay, kadın cinsiyetin ortalanca sağ kalım 15 hesaplandı ($p=0,99$). GEP yerleşimli hastaların ortalanca sağ kalım 16 ay iken diğer yerleşimli hastaların ortalanca sağ kalım 12 ay olarak hesaplandı ($p=0,83$).

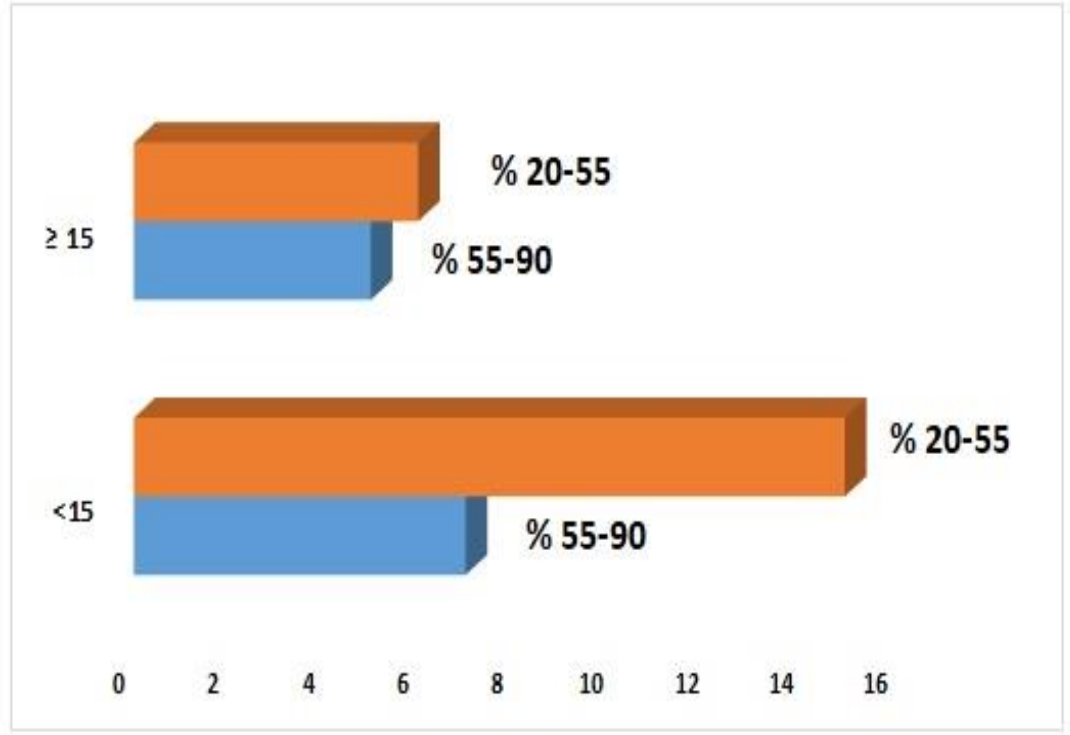
Ki-67 yüzdesi 55'in üzerinde olanların ortalama sağ kalım 13 ay, %55' in altında olanların ortalama sağ kalım 21 ay hesaplandı (p=0,90). Birinci seri medikal tedavide platin bazlı tedavi alanlarda ortalama sağ kalım 16 ay, platin almayan grupta ise ortalama sağ kalım 2 ay olarak hesaplandı (p<0.001). Metastaz bölgesi karaciğer olanların ortalama sağ kalım 13 ay, ekstrahepatik metastazı olanların ortalama sağ kalımı ise 22 ay hesaplandı (p=0,15).

Sağ kalım ile ilişkili klinik ve laboratuvar değişkenler univariate analiz edildiğinde, platin-bazlı tedavinin (HR=0,020, %95 GA= 0,020 – 0,250, p<0,001), istatistiksel olarak genel sağ kalım süresiyle anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptandı. Diğer klinik ve laboratuvar değişkenlerin genel sağ kalıma etkisi gösterilemedi (Tablo 8).

Tablo 8. Sağ kalım ile ilişkili değişkenlerin univariate analizi

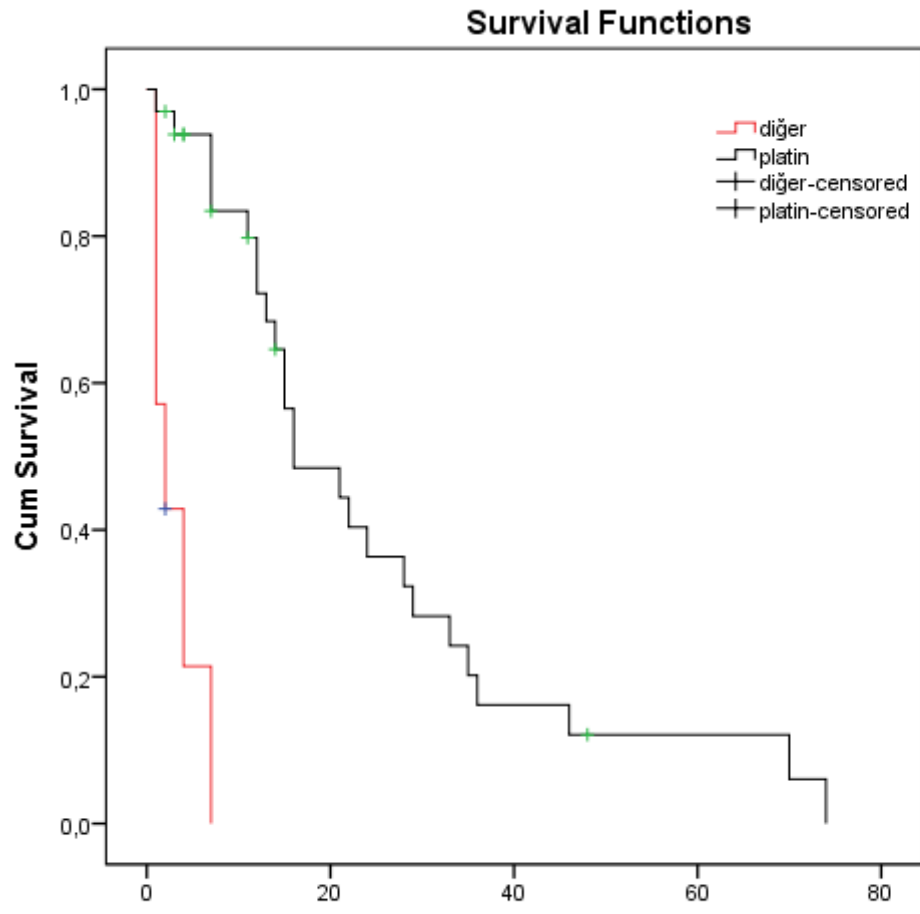
Değişkenler	Ortalama sağ kalım süresi, ay	Univariate analiz		p değeri
		Hazard oranı	%95 Güven aralığı	
Yaş, yıl				
≤ 60	24			
> 60	15	1,234	0,589 – 2,585	0,56
Cinsiyet				
Kadın	15			
Erkek	16	1,003	0,470 – 2,142	0,99
Primer lokalizasyon				
Diğer	12			
GEP	16	0,927	0,448 – 1,918	0,83
Kİ-67 yüzdesi				
%20-55	21			
%55-90	13	1,054	0,438 – 2,532	0,90
1.seri medikal tedavi				
Diğer	2			
Platin-bazlı	16	0,070	0,020 – 0,250	<0,001
Metastaz bölgesi				
Diğer	22			
Karaciğer	13	1,942	0,784 – 4,812	0,15
Küratif cerrahi tedavi				
Küratif cerrahi tedavi alanlar	29			
Diğerleri	13	0,499	0,212-1,173	0,11

Sağ kalım ile ilişkili multivariate Cox hazard modelinde bağımsız değişkenler olarak yaş, cinsiyet, bazal LDH değeri, ürik asit, GGT ve platin-bazlı tedavi değişkenleri incelendiğinde, platin-bazlı tedavi alıyor olmanın prognostik faktör olduğunu saptadık. Ki-67 skorunun genel sağ kalımla ilişkisi Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. ki- 67 skorunun genel sağ kalımla ilişkisi

Çalışmamızda, platin-bazlı kemoterapi alıyor olmak, PFS açısından anlamlı faktör olarak saptanırken (Şekil 5), bazal LDH düzeyi ve diğer faktörlerin PFS açısından anlamlı prognostik özelliği olmadığı saptandı (her biri için, $p > 0,05$).



Şekil 5. Genel sağ kalım ile platin-bazlı tedavinin ilişkisi

TARTIŞMA

Nöroendokrin karsinom, klinik gidiş bakımından agresif olmasının yanında kemosensitif bir tümördür. Özellikle tümör mitoz yükü nedeniyle konvansiyonel kemoterapiye erken sürede başlanması gereklidir. Platin bazlı kemoterapi kullanımı ile genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım belirgin derecede artmaktadır (97). Diğer taraftan bazal LDH düzeylerinin yüksek olması hastalığın mitoz yükü ve agresif gidiş hakkında dolaylı bilgi verebilir (108). Çalışmamızda platin bazlı kemoterapi, genel sağ kalımı belirleyen en önemli faktör olarak tespit edilmiştir.

Nöroendokrin tümörler 5. ve 6. dekatta sık görülür. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü'nün SEER programı verilerine göre ortalama tanı yaşı 63 saptanmıştır. (18). Ancak ileri yaşta NEK görülme sıklığının arttığını bilmekteyiz. Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması 60 idi. NET'lerde kadın erkek oranı hafifçe erkek lehine iken, az diferansiye nöroendokrin karsinomlarda, erkek kadın oranı yaklaşık 2/1 dir. Bizim çalışmamızda da erkek kadın oranı 2,2 idi (31/14). Bu oran literatür ile uyumluluk göstermekteydi.

Çalışmamızda ortalama genel sağ kalım 15 ay olarak saptandı. Ortanca genel sağ kalımın altında yaşayan (<15ay) hastaların yaş ortalaması 65 iken, ortalama genel sağ kalımın üstünde (≥ 15 ay) yaşayan hastaların yaş ortalaması 60 saptandı. Bu durum ortalama genel sağ kalımı düşük olan grubun daha yaşlı olması, ileri yaşın kötü prognozla ilişkili olabileceğini düşündürse de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

NEK ileri yaş hastalığı olduğu için bazı kronik hastalıklar NEK hastalarında da görülebilir (18). Bizim çalışmamızdaki hastalarda da hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi toplumda sık görülen komorbid hastalıklar mevcut idi. Bu durumun tümör gelişiminden bağımsız olduğunu düşünebiliriz.

Sigara içiciliği, bilindiği gibi akciğer yerleşimli nöroendokrin karsinomda özellikle küçük hücreli akciğer kanserinde risk faktörü olmasının yanında prognozla da ilişkili bulunmuştur. Beyin metastazı gelişiminde dahi etkisi olduğu düşünülmektedir (109). Sigara içiciliği küçük hücreli akciğer kanserindeki kadar belirgin bir etkiye sahip olmasa da akciğer dışı az diferansiye nöroendokrin tümörlerde de risk faktörüdür (15,109,110). Merkezimizde yapılan bir başka çalışmada; Çiçin ve arkadaşları (111), 11 ekstra-pulmoner küçük hücreli karsinom hastası ile 54 KHAK hastasını karşılaştırmış ve ekstra-pulmoner grupta sigara içiciliğini istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır. Bunun yanı sıra Avrupa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada, sigara içmemiş olmanın ince barsak karsinoid tümör gelişimi ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (20). Bizim çalışmamızda 45 hastanın 26’sı sigara içmekteydi (%57,8). Bu durum çalışmamızdaki hastalarının erkek çoğunlukta olması ve toplumumuzda sigara içiciliğinin erkeklerde daha yüksek olmasıyla açıklanabileceği gibi, sigara içiciliğinin nöroendokrin tümör gelişimi için risk faktörü olarak yorumlanmasına da yol açabilir. Ayrıca hastaları ortanca genel sağ kalımın altında yaşayanlar ve üstünde yaşayanlar olarak grupladığımızda her iki grupta sigara içiciliği benzer dağılım göstermekteydi. Sigara içiciliğinin prognozda etkisi daha ileri ve prospektif çalışmalarda ortaya daha net konulabilir.

Akciğer dışı nöroendokrin karsinomların, SEER’in verilerine göre en sık yerleşim yerleri sırasıyla kolorektal, ince barsak, pankreas, mide, apendikstir. Tümör daha nadiren meme ve genitoüriner sistemde de yerleşim gösterebilir. Irk ve etnik kökenin NET yerleşim yerine etkisi değerlendirildiğinde; beyaz ırkta apendiks yerleşimin daha sık, zencilerde rektal yerleşimin artmış, asya ırkından olanlarda ise kolorektal yerleşimin daha sık olduğunu görmekteyiz (16). Ancak bizim çalışmamızda tümör, 45 hastadan 11’inde pankreas (%24,5), 8’inde mide (%17,9), 6’sında mesane (%13,3), 2’sinde ince barsak (%4,4), 2’sinde safra kesesi (%4,4), 2’sinde kolorektal (%4,4), 2’sinde prostat (%4,4), 1’inde serviks (%2,2) ve 1’inde özefagus (%2,2), 1’inde meme (%2,2) ve 1’inde böbrek (%2,2) yerleşimliydi. Toplam 8 hastada primer tümör lokalizasyonu saptanamamıştı (%17,9). Çalışmamızdaki 45 hastanın 26’sında tümör gastroenteropankreatik yerleşim gösterirken 19 hastada gastroenteropankreatik sistem dışında yerleşim göstermekteydi. Literatürde en sık yerleşim yeri olarak gösterilen kolorektal bölge gösterilmektedir (16). Ancak bizim çalışmamızda kolorektal yerleşimli sadece 2 hasta mevcuttu (%4,4). Bu durum etnik kökene bağlanabileceği gibi hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle çalışmamızın genel hasta havuzunu sağlıklı yansıtmadığının göstergesi olarak da yorumlanabilir.

NET’lerin yaklaşık %40’ı fonksiyoneldir, karsinoid sendroma yol açarlar. Kötü diferansiye nöroendokrin karsinomların ise tamamına yakını non-fonksiyoneldir (108,112).

NEK'lerde hastalar sıklıkla, tümör yerleşim yeri ve metastaz yerine bağlı klinik bulgularla başvururlar. Bulantı, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, melen, hematokezya ve sarılık sık başvuru nedenleridir. Çalışmamızda hastaların %58'i karın ağrısı, %13,3'ü hematüri, %6,7'si yan ağrısı, %4,4'ü dışkıda kan görülmesi, %4,4'ü boyunda şişlik, %4,4'ü kilo kaybı, %4,4'ü prostatizm semptomları, %2,2'si memede ele gelen kitle ve %2,2'si yutma güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Hastaların büyük çoğunluğunun karın ağrısı ve dışkıda kan görülmesi şikayetiyle başvurması, büyük çoğunluğunun gastroenteropankreatik yerleşimli olmasından kaynaklanmaktadır.

NET'ler için günümüzde kabul gören sınıflama DSÖ 2010 sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre NET'ler ki-67 proliferasyon indeksi ve mitoz sayısına göre grad 1 tümörler, grad 2 tümörler ve grad 3 tümörler olarak sınıflandırılır. Mitoz sayısı ve ki-67 proliferasyon indeksi hastalığın prognozu için de önemli faktörlerdir. Sorbye ve arkadaşları (113), 305 akciğer dışı NEK hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada; hastaları ki-67 skoru 55 in altında olanlar ve üstünde olanlar olarak ayırmış. Ki-67 skoru 55'in altında olan grupta platin bazlı tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğunu ancak buna rağmen genel sağ kalımın daha yüksek olduğunu saptamışlar. Biz de çalışmamızdaki hastaları ki-67 skoruna göre; skoru 55'in altında ve üstünde olanlar olarak grupladık ve Sorbye arkadaşlarının aksine her iki grupta kemoterapiye yanıt ve genel sağ kalım açısından fark saptamadık.

SEER verilerine göre NET'lerin tanı anında yaklaşık %50 si lokalize hastalık iken, %22'sinde rejyonel metastaz mevcut, %28'inde ise uzak metastaz söz konusudur (2). Az diferansiye nöroendokrin tümörler ise yüksek gradlı tümörlerdir ve tüm NET'lerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Büyük çoğunluğu tanı anında metastatik evrededir. SEER'in verilerine göre 1973-2010 yılları arasında 2546 NEK hastasının %57'si tanı anında metastatik evrede olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada pankreatik NEK'lerin %88'inin tanı anında metastatik olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 45 hastanın 34'ü tanı anında metastatik evredeydi (%75,5). Toplamda 34 metastatik hastadan 23'ünde karaciğer metastazı (%67,6), 5'inde kemik metastazı (%14,8), 3'ünde beyin metastazı (%8,8) ve 3'ünde akciğer metastazı (%8,8) mevcuttu. Pek çok çalışmada karaciğer metastaz varlığı en önemli prognostik faktör olarak gösterilirken, bizim çalışmamızda genel sağ kalımla ilişkili bulunmadı (10).

Diğer taraftan, çalışmamızdaki 45 hastanın 37'sinde rejyonel lenf nodu metastazı mevcut iken (%82,2), kalan 8 hastada lenf nodu metastazı saptanmadı. Az diferansiye nöroendokrin tümör olgularının çoğunluğunda lenf nodu metastazının olması tümörün invazif özelliği hakkında önemli bir ipucu olabilir.

NEK hastalarında prognozla ilişkisi gösterilmiş bazı laboratuvar parametreleri mevcuttur. Walter ve arkadaşları, yüksek serum LDH seviyesini, prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır (108). Sorbye ve arkadaşları ise (113), trombositoz varlığını kötü prognozla ilişkili bulmuşlardır. Janik ve arkadaşları (114), 128 timik karsinoid hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek serum CRP düzeyini, genel sağkalım ilişkili bulmuş, bazal serum CRP düzeyi yüksek olan hastaların cerrahi sonrası daha sık nüks ettiğini ortaya koymuşlardır. Biz de çalışmamızda, hemogram ve hastalık prognozuyla ilişkili olabileceği düşünülen serum albümin, bilirubin, LDH gibi biyokimyasal parametreleri inceledik. Ancak hiçbir laboratuvar parametresini hastalık prognozuyla ilişkili saptamadık.

Az diferansiye nöroendokrin tümör tedavisinde standart tedavi platin bazlı tedavilerdir. Kötü diferansiye NEK tedavisinde yıllar içerisinde farklı kemoterapi rejimleri kullanılmış, ancak sisplatin-etoposid kombinasyonuna üstünlükleri gösterilememiştir. Sisplatin-etoposid tedavisinde yanıt oranı %42-67 iken sisplatin-etoposid tedavisi alan hastalarda genel sağ kalım 15-19 ay arasındadır (5,97). Hainsworth ve arkadaşlarının, 2006 yılında 78 hasta üzerinde yaptığı çalışmasında hastalara paklitaksel (200 mg/m²) ve karboplatin (AUCX6) 21 günde bir verilmiş. Yanıt oranı %53 saptanırken genel sağ kalım 14.5 ay olarak saptanmış (98). Bajetta ve arkadaşlarının, 2007 yılında 13 kötü diferansiye NEK hastası üzerinde yaptıkları çalışmasında hastalara oksaliplatin-kapesitabin kombinasyon tedavisi verilmiş. Parsiyel yanıt oranı %23 saptanırken, genel sağ kalım sadece 5 ayla sınırlı kalmış (99). Bir başka çalışmada 20 tane ekstra-pulmoner NEK hastasına karboplatin-etoposid tedavisi verilmiş. Yanıt oranı %50 saptanırken, progresyonsuz sağ kalım 9 ay, genel sağ kalım 20 ay olarak bildirilmiş. Son yıllarda özellikle gastroenteropankreatik yerleşimli NEK tedavisinde irinotekan-sisplatin kombinasyonu denenmiş ve sisplatin-etoposid tedavisine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İmai ve arkadaşları (115), 19 akciğer dışı NEK hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada karboplatin-etoposid kombinasyonunun, sisplatin-etoposid kombinasyonuna göre hem daha etkili hem de daha az yan etkili olduğunu bulmuşlar. Bizim çalışmamızda 45 hastadan 27'si 1. basamak tedavide sisplatin-etoposid, 6'sı karboplatin-etoposid, 2'si tek ajan karboplatin, 1'i everolimus almıştır. 9 hasta tedaviyi kabul etmemiş veya düşük performans skoru nedeniyle palyatif bakımla takip edilmiş. Platin bazlı tedavinin, belirgin şekilde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda yararlı olduğu bulundu. Tedavi alan hastaların genel ve hastalıksız sağ kalım sürelerinin uzun olması, tedavi alabilecek performans skoruna sahip olmasının yanında platin-bazlı tedavilerin etkisi olduğunu göstermektedir.

Az diferansiye nöroendokrin tümör tedavisinde, tek küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Sadece lokalize yerleşim gösteren veya rejyonel lenf nodu metastazı yapan bir hasta kesiminde

cerrahi ve sonrasında agresif kemoterapi ile kür sağlanabilir. Hastaların çoğu progresyon ve relapslarla seyreder. Küratif cerrahiye uygun olmayan hastalara palyatif cerrahi de uygulanabilir. Ancak palyatif cerrahi tedavinin küratif tedavi gibi prognoza etkisi belirgin değildir (4). Bizim çalışmamızda 45 hastadan 12'si küratif, 3'ü ise palyatif olmak üzere toplamda 15 hasta cerrahi tedavi almıştır. Küratif tedavi alan hastalar palyatif tedavi alan veya cerrahi tedavi almayan hastalara göre daha uzun genel sağ kalıma sahiptir. Bizim çalışmamızda da küratif cerrahi tedavi alan hastaların ortalama sağ kalım süresi 29 ay iken küratif cerrahi tedavi almayanların ortalama genel sağ kalım süresi 13 aydı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ortalama sağ kalım süresi 15 ay olan hasta popülasyonumuzun, sayı bakımından az olması, küratif cerrahi tedavinin prognoz üzerine etkisini istatistiksel açıdan göstermede yetersiz kalmış olabilir. Bununla ilgili daha geniş popülasyonlu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki 45 hastanın aldıkları birinci basamak tedavilere verdikleri yanıtlara bakacak olursak; 4 hastada tam yanıt (%8,8), 8 hastada stabil hastalık (%17,7), 9 hastada parsiyel yanıt (%20,0) saptanırken, 15 hastada ise tedaviye dirençli hastalık saptandı (%33,3). 9 hasta düşük performans skoru nedeniyle tedavi alamadı veya tedavi reddetti. Birinci basamak tedaviye yanıt oranımız %57,7 olarak saptandı. Çalışmaya alınan 45 hastadan 34'ü eksitus oldu (%75,5). Kalan 11 hasta ise hala polikliniğimizden takip edilmektedir (%15,4).

Bizim bu çalışmayı yaparken kısıtlılıklarımız; çalışmanın retrospektif olması, NEK sıklığının toplumumuzda düşük olması nedeniyle hasta sayısının yetersiz olması, tek merkezli bir çalışma olması ve patoloji raporlarında immünohistokimya detaylarının bazı hastalarda eksik olması sayılabilir. Pozitif yanlarımız ise; çalışmanın üniversitemiz etik kurulunun izni ile yapılması, 2009-2015 yılları arasında merkezimize başvuran tüm az diferansiye nöroendokrin tümör hastalarını içermesidir.

SONUÇ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji polikliniğine 2009-2015 yılları arasında başvuran akciğer dışı NEK tanısı almış 45 hasta üzerinde yaptığımız retrospektif çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir.

1. Platin bazlı kemoterapi, genel sağ kalımı belirleyen en önemli faktör olarak tespit edildi.
2. Az difeansiye nöroendokrin tümörlü hastalarda ortalama genel sağ kalım 15 ay bulundu.
3. NEK'ler 6. dekatta sık görülürler. Ortalama tanı yaşı 60'tır.
4. Erkek/kadın oranı yaklaşık: 2:1 idi. Ortalama genel sağ kalımı, 15 ayın altında olanların daha yaşlı olduğu görüldü.
5. En sık eşlik eden komorbid hastalıkların popülasyonun yaş ortalamasına göre normal toplumda da sık olan hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı idi.
6. Yaklaşık 5 hastadan üçü (%57,8) sigara içme öyküsüne sahipti.
7. Kırk beş hastanın 26'sında tümör gastroenteropankreatik yerleşim gösterirken, 19 hastada gastroenteropankreatik sistem dışında yerleşim göstermekteydi. Gastroenteropankreatik yerleşim prognozla ilişkili bulunmadı.
8. Karın ağrısı (%58) en sık başvuru semptomu iken, sırasıyla hematuri (%13,3), yan ağrısı (%6,7), dışkıda kan görülmesi (%4,4), boyunda şişlik (%4,4), kilo kaybı (%4,4), prostatizm (%4,4), memede ele gelen kitle (%2,2) ve yutma güçlüğü (%2,2) diğer başvuru semptomlarını oluşturmaktaydı.
9. Hastaların hiçbirinde tümör fonksiyonel değildi. Hiç bir hastada karsinoid sendrom gözlenmedi.
10. Hastaları ki-67 skoruna göre skoru 55'in altında ve üstünde olanlar olarak iki gruba ayırdığımızda; her iki grupta kemoterapiye yanıt ve genel sağkalım açısından fark saptamadık.

11. Her 4 hastadan üçü (%75,5) tanı anında metastatik evredeydi. Metastatik hastaların hastaların%67,6'sında karaciğer, %14,7'sinde kemik, %8,8'inde beyin ve %8,8'inde ise akciğer metastazı vardı. Karaciğer metastaz varlığı genel sağ kalımla ilişkili bulunmadı.
12. Hastalık prognozuyla ve genel sağ kalımla ilişkili labaratuvar parametresi ortaya konmadı.
13. Platin-bazlı tedavi, belirgin şekilde progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalımda yararlı bulundu. Platin-bazlı tedavi alanlarda genel sağ kalım 16 ay olarak saptandı.
14. Küratif cerrahi tedavi alan hastaların ortanca sağ kalım süresi 31 ay iken küratif cerrahi tedavi almayanların ortanca genel sağ kalım süresi 14 aydı. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı değildi.
15. NEK hastalarının mortalite oranının yüksek olduğu (%75,5) saptandı.

ÖZET

Nöroendokrin karsinomlar, yüksek gradlı ve az diferansiye tümörlerdir. Mortalite oranı yüksek olan bu tümörlerin yaklaşık %60'ı gastroenteropankreatik yerleşim gösterirken %40 gastrointestinal sistem dışında yerleşim gösterir. Sitotoksik tedavide yıllarca farklı kemoterapi rejimleri kullanılsa da özellikle kötü diferansiye nöroendokrin karsinomda platin bazlı rejimler ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamıza akciğer dışı az diferansiye nöroendokrin tümör tanısı alan, 18 yaş üstü toplam 45 hasta dahil edildi. Akciğer yerleşimli nöroendokrin tümör olması, akciğer dışı grad 1 veya grad 2 nöroendokrin tümör olması, 18 yaş altı hasta grubu ve senkron malignite varlığı dışlanma kriterleri olarak kabul edildi. Hastaların dosya kayıtları ve patoloji raporları incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve patoloji özellikleri kayıt edildi. Progresyonsuz sağ kalım ve genel sağ kalım süreleri hasta dosyalarından alındı.

Hastaların yaş ortalaması 60 ± 14 (min.-maks.= 36-90) olup, erkek/kadın cinsiyet oranı 2.2 idi. Primer lezyonların yerleşim yerleri sırasıyla pankreas (%24,5), mide (%17,9), mesane (%13,3), ince barsak (%4,4), safra kesesi (%4,4), kolorektal (%4,4), prostat (%4,4), serviks (%2,2), özefagus (%2,2), meme (%2,2) ve böbrek (%2,2) iken, hastaların %17,9'unun primer yerleşim yeri bilinmiyordu. Karın ağrısı (%58) en sık başvuru semptomunu oluştururken, primer lezyona yönelik cerrahi işlem 12 hastada yapıldı. Sağ kalım ile ilişkili klinik ve laboratuvar değişkenler univariate analiz edildiğinde, platin-bazlı tedavi (HR=0.070, %95 GA= 0.020 – 0.250, $p < 0.001$), anlamlı olarak saptandı.

Platin-bazlı kemoterapi genel sağ kalımı belirleyen en önemli faktör olarak tespit edildi. Az diferansiye nöroendokrin tümörlerin, prognostik faktörlerinin daha kapsamlı

değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlu, prospektif, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nöroendokrin tümör, platin-bazlı tedavi, ki-67



RETROSPECTIVE ASSESSMENT OF PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMOUR

SUMMARY

Neuroendocrine carcinomas are high grade and low differential tumors. Approximately 60% of these tumors with a high mortality rate show gastroenteropancreatic localization and 40% are located outside the gastrointestinal tract. Although different chemotherapy regimens have been used for years in cytotoxic therapy, platinum based regimens predominate especially in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma.

A total of 45 patients, aged 18 years or older, who were diagnosed as non-pulmonary neuroendocrine carcinoma were included. The presence of pulmonary neuroendocrine tumors was considered as extracorporeal grade 1 or grade 2 neuroendocrine tumors, patients under 18 years of age and synchronous malignancy presence exclusion criteria. Patient's file records and pathology reports were examined. Demographic, clinical, laboratory and pathological features were recorded. Progression-free survival and overall survival were obtained from patient files.

Findings: The mean age of the patients was 60 ± 14 (min-max = 36-90) and male / female sex ratio was 2.2. The primary sites of the lesions were pancreas (24.5%), stomach (17.9%), bladder (13.3%), small intestine (4.4%), bile duct (4.4%), colorectal (2.2%), esophagus (2.2%), breast (2.2%) and kidney (2.2%), while 17.9% of the patients had no known primary site. While abdominal pain (58%) was the most common symptom, surgical treatment for primary lesion was performed in 12 patients. Platinum-based treatment (HR = 0.070, 95%

GA = 0.020-0.250, $p < 0.001$) was found to be significant when clinical and laboratory variables associated with survival were analyzed univariate.

Platinum-based chemotherapy was the most important determinant of overall survival. Prospective, randomized clinical trials with broader populations are needed for a more comprehensive assessment of prognostic factors of neuroendocrine carcinoma.

Key words: Neuroendocrine tumour, platinum-based therapy, ki-67



KAYNAKLAR

1. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449(4):395-401
2. Modlin I, Chan A, Kidd M, Gustafsson B. The changing face of neuroendocrine tumour epidemiology: an analysis of 51 849 cases. *Handbook of gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrin tumors* . BioScientifica 2011;9-30.
3. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U, Mallorca Consensus Conference p, European Neuroendocrine Tumor S. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90(2);167-83.
4. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999;341(9):635-44.
5. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68(2):227-32.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25(3):458-511.
7. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grunwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(2):205-10.
8. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncol* 2008;9(1):61-72.

9. Schott M, Kloppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(18):305-12.
10. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet* 1998;352(9130):799-805.
11. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 2:S3-8.
12. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid tumors. *N Engl J Med* 1999;340(11):858-68.
13. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, 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(18):3063-72.
14. 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(4):e62487.
15. Korse CM, Taal BG, van Velthuysen ML, Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1975-83.
16. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* 2015;121(4):589-97.
17. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):1-18.
18. Wang J, Wei B, Albarracin CT, Hu J, Abraham SC, Wu Y. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer* 2014;14:147.
19. Hemminki K, Li X. Familial carcinoid tumors and subsequent cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2001;94(3):444-8.
20. Kaerlev L, Teglbaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, et al. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2002;13(1):27-34.
21. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1963;1(7275):238-9.
22. Jensen RT. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Harrisons Principles of Internal Medicine* 2005;16(2):2220.
23. Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(4):507-17.

24. Kloppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456(6):595-7.
25. Williams E, Siebenmann R, Sobin L. Histological typing of endocrine tumours. International histological classification of tumours, No. 23. World Health Organization, Geneva 1980.
26. Bosman FT, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. 417 p. p.
27. Solcia E, Klöppel G, Sobin LH. Histological Classification of Endocrine Tumours. Histological Typing of Endocrine Tumours; 2000;p. 7-13.
28. Capelli P, Fassan M, Scarpa A. Pathology - grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):705-17.
29. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451(4):757-62.
30. Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, Copeland TD, Levine SS, Lee JC, et al. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the *hoxc8* locus. *Mol Cell* 2004;13(4):587-97.
31. Karnik SK, Chen H, McLean GW, Heit JJ, Gu X, Zhang AY, et al. Menin controls growth of pancreatic beta-cells in pregnant mice and promotes gestational diabetes mellitus. *Science* 2007;318(5851):806-9.
32. Leotlela PD, Jauch A, Holtgreve-Grez H, Thakker RV. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(4):437-50.
33. Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998;76(9):637-47.
34. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998;78(4):1087-108.
35. Tomassetti P, Migliori M, Simoni P, Casadei R, De Iasio R, Corinaldesi R, et al. Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(1):55-8.
36. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2427-43.
37. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;747(1-2):33-48.

38. Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986;81(6B):41-8.
39. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours. *Pol J Pathol* 2007;58(1):23-33.
40. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Johansson H, Grimelius L. Co-localization of synaptophysin with different neuroendocrine hormones in the human gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol* 1999;111(1):49-54.
41. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, et al. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998;78(8):1102-7.
42. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(2):117-26.
43. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 1998;2(5):472-82.
44. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113(1):5-21.
45. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest* 1975;67(4):382-7.
46. Chapman RW. Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 4:308-11.
47. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):1-18.
48. Solcia E, Bordi C, Creutzfeldt W, Dayal Y, Dayan AD, Falkmer S, et al. Histopathological classification of nonantral gastric endocrine growths in man. *Digestion* 1988;41(4):185-200.
49. Solcia E, Capella C, Fiocca R, Rindi G, Rosai J. Gastric argyrophil carcinoidosis in patients with Zollinger-Ellison syndrome due to type 1 multiple endocrine neoplasia. A newly recognized association. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):503-13.
50. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C, D'Adda T, Canavese G, Guariglia A, et al. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Surg Pathol* 1997;21(9):1075-82.
51. Rindi G, Azzoni C, La Rosa S, Klersy C, Paolotti D, Rappel S, et al. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999;116(3):532-42.

52. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors: recent advances. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1999;10(4):170-6.
53. Warner RR. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005;128(6):1668-84.
54. Jensen RT, Rindi G, Arnold R, Lopes JM, Brandi ML, Bechstein WO, et al. Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas). *Neuroendocrinology* 2006;84(3):165-72.
55. Jensen RT. Gastrointestinal endocrine tumours. Gastrinoma. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1996;10(4):603-43.
56. Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD, Bashir S, Ojeaburu JV, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis--a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001;80(3):189-222.
57. Chastain MA. The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001;321(5):306-20.
58. Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17(4):389-400.
59. Kane MG, O'Dorisio TM, Krejs GJ. Production of secretory diarrhea by intravenous infusion of vasoactive intestinal polypeptide. *N Engl J Med* 1983;309(24):1482-5.
60. Soga J, Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18(1):13-22.
61. Garbrecht N, Anlauf M, Schmitt A, Henopp T, Sipos B, Raffel A, et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(1):229-41.
62. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995;425(6):547-60.
63. Eriksson B, Kloppel G, Krenning E, Ahlman H, Plockinger U, Wiedenmann B, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):8-19.
64. Rossi G, Valli R, Bertolini F, Sighinolfi P, Losi L, Cavazza A, et al. Does mesoappendix infiltration predict a worse prognosis in incidental neuroendocrine tumors of the appendix? A clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 2003;120(5):706-11.
65. Plockinger U, Couvelard A, Falconi M, Sundin A, Salazar R, Christ E, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-

- differentiated tumour/carcinoma of the appendix and goblet cell carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):20-30.
66. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87(1):31-9.
 67. Wang AY, Ahmad NA. Rectal carcinoids. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22(5):529-35.
 68. Candy N, Young A, Allinson K, Carr O, McMillen J, Trivedi R. Metastatic Neuroendocrine Carcinoma of Unknown Origin Arising in the Femoral Nerve Sheath. *World Neurosurg* 2017;11:5-17
 69. Polish A, Vergo MT, Agulnik M. Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(12):1397-402; quiz 403.
 70. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 2009;36(1):52-9.
 71. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135(5):1469-92.
 72. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000;62(1):19-26.
 73. Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009;38(8):876-89.
 74. O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):194-202.
 75. Tamm EP, Kim EE, Ng CS. Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21(3):409-32
 76. Giovanella L, Crippa S, Cariani L. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers. *Int J Biol Markers* 2008;23(2):129-31.
 77. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20(1):1-12.
 78. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):1450-60.
 79. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):895-902.
 80. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors:

- somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009;90(2):184-9.
81. Scherubl H. Rectal carcinoids are on the rise: early detection by screening endoscopy. *Endoscopy* 2009;41(2):162-5.
 82. Scapa E, Jacob H, Lewkowicz S, Migdal M, Gat D, Gluckhovski A, et al. Initial experience of wireless-capsule endoscopy for evaluating occult gastrointestinal bleeding and suspected small bowel pathology. *Am J Gastroenterol* 2002;97(11):2776-9.
 83. Akerman PA, Agrawal D, Chen W, Cantero D, Avila J, Pangtay J. Spiral enteroscopy: a novel method of enteroscopy by using the Endo-Ease Discovery SB overtube and a pediatric colonoscope. *Gastrointest Endosc* 2009;69(2):327-32.
 84. Brown CK, Bartlett DL, Doppman JL, Gorden P, Libutti SK, Fraker DL, et al. Intraarterial calcium stimulation and intraoperative ultrasonography in the localization and resection of insulinomas. *Surgery* 1997;122(6):1189-93; discussion 93-4.
 85. Snell ME, Lawrence R, Sutton D, Sever PS, Peart WS. Advances in the techniques of localisation of adrenal tumours and their influence on the surgical approach to the tumour. *Br J Urol* 1983;55(6):617-21.
 86. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010;39(6):753-66.
 87. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334(4):246-54.
 88. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004;15(6):966-73.
 89. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315(11):663-6.
 90. Wymenga AN, Eriksson B, Salmela PI, Jacobsen MB, Van Cutsem EJ, Fiasse RH, et al. Efficacy and safety of prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1111.
 91. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000;62 Suppl 1:92-7.
 92. Pape UF, Wiedenmann B. Adding interferon-alpha to octreotide slows tumour progression compared with octreotide alone but evidence is lacking for improved survival in people with disseminated midgut carcinoid tumours. *Cancer Treat Rev* 2003;29(6):565-9.
 93. Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. I. Clinical features of 52 patients. *Ann Intern Med* 1973;79(1):101-7.

94. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326(8):519-23.
95. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117(2):268-75.
96. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG, Eastern Cooperative Oncology G. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4897-904.
97. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufie P, Aparicio T, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81(8):1351-5.
98. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3548-54.
99. Bajetta E, Catena L, Procopio G, De Dosso S, Bichisao E, Ferrari L, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(5):637-42.
100. Konno H, Arai T, Tanaka T, Baba M, Matsumoto K, Kanai T, et al. Antitumor effect of a neutralizing antibody to vascular endothelial growth factor on liver metastasis of endocrine neoplasm. *Jpn J Cancer Res* 1998;89(9):933-9.
101. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
102. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4311-8.
103. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000;27(3):273-82.
104. Hartel M, Wente MN, Sido B, Friess H, Buchler MW. Carcinoid of the ampulla of Vater. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(5):676-81.
105. Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Oncologist* 2001;6(1):14-23.
106. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17(12):3129-36.

107. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005;104(8):1590-602.
108. Walter T, Tougeron D, Baudin E, Le Malicot K, Lecomte T, Malka D, et al. Poorly differentiated gastro-entero-pancreatic neuroendocrine carcinomas: Are they really heterogeneous? Insights from the FFCD-GTE national cohort. *Eur J Cancer* 79:158-65.
109. Conte B, George B, Overman M, Estrella J, Jiang ZQ, Mehrvarz Sarshekeh A, et al. High-Grade Neuroendocrine Colorectal Carcinomas: A Retrospective Study of 100 Patients. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(2):e1-7.
110. Brenner B, Tang LH, Shia J, Klimstra DS, Kelsen DP. Small cell carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathological features and treatment approach. *Semin Oncol* 2007;34(1):43-50.
111. Cicin I, Karagol H, Uzunoglu S, Uygun K, Usta U, Kocak Z, et al. Extrapulmonary small-cell carcinoma compared with small-cell lung carcinoma. *Cancer* 2007;110(5):1068-76.
112. Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbaek H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol* 2014;53(10):1284-97.
113. Sorbye H, Welin S, Langer SW, Vestermarck LW, Holt N, Osterlund P, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152-60.
114. Janik S, Bekos C, Hacker P, Raunegger T, Ghanim B, Einwallner E, et al. Elevated CRP levels predict poor outcome and tumor recurrence in patients with thymic epithelial tumors: A pro- and retrospective analysis. *Oncotarget* 2017;8(29):47090-102.
115. Imai H, Shirota H, Okita A, Komine K, Saijo K, Takahashi M, et al. Efficacy and Safety of Carboplatin and Etoposide Combination Chemotherapy for Extrapulmonary Neuroendocrine Carcinoma: A Retrospective Case Series. *Chemotherapy* 2015;61(3):111-6.

EKLER



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/211	
	PROTOKOL ADI	Nöroendokrin Tümörlü Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Cok Merkez Uluslararası
Karar No: 15/16		Tarih: 07.09.2016	
Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İrfan ÇİÇİN'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Mustafa ALPTEKİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.			
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİÖCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Vedat UĞUREL Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E H	E H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.